

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ GENETİK BİLİM DALI

**GENETİK HASTALIKLARIN
SINIFLANDIRMA VE ANALİZİNDE
BİLGİSAYARLI KAYIT SİSTEMİNİN ETKİNLİĞİ**

TIBBİ GENETİK YÜKSEK LİSANS TEZİ

SİBEL GÜLGÖNEN

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. MEMNUNE (YÜKSEL) APAK

İSTANBUL - 1994

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

I. GİRİŞ VE AMAÇ :

II. GENEL BİLGİLER :

II.1. Genetik Hastalıkların Etyolojilerine Göre Sınıflandırılmaları

1.A. Tek Gen Mutasyonları

1.a. Otozomal Resesif

1.b. Otozomal Dominant

1.c. X'e Bağlı Resesif

1.ç. X'e Bağlı Dominant

1.B. Kromozom Anomalileri

1.a. Sayısal Kromozom Anomalileri

1.b. Yapısal Kromozom Anomalileri

1.c. Kromozom Kırılması Sendromları

1.C. Multifaktoryel ve Poligenik Kalıtım

II.2. Bilgisayarın Klinik Genetikteki Kullanım Alanları

2.A. Klinik Genetik "Office Management" Sistemleri (CGOMS)

2.B. Tıbbi Literatür Tarama Sistemleri

2.a. Medline Search of the National Library of Medicine (NLM)

2.b. On-Line Mendelian Inheritance in Man (OMIM)

2.C. Sendrom Database Sistemleri

2.a. London Dysmorphology Database (LDD)

2.b. Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations (POSSUM)

III. MATERYAL VE YÖNTEM :

IV. BULGULAR :

V. TARTIŞMA :

VI. ÖZET :

VII. SUMMARY :

VIII. KAYNAKLAR :

- ÖNSÖZ -

Bu çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında değerli katkı ve yardımları olan, Tıbbi Genetik Bilim Dalı Başkanı, tez yöneticim, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Memnune Yüksel Apak'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu araştırmanın gerçekleşmesinde çalışmama gösterdiği ilgi ve anlayıştan dolayı, genetik ile ilgili bildiklerimin çoğunu kendisinden öğrendiğim, çok sevgili Uz. Dr. Hülya Kayserili'ye en derin teşekkürlerimi sunarım.

Başta Laboratuvar Şefimiz Doç. Dr. Seher Başaran olmak üzere tüm Genetik Laboratuvarı elemanlarına (Sevgili Gülleyle, Ayşegül ve Birsen'e) çalışmama katkıları nedeniyle içtenlikle teşekkür ederim.

Çalışmam süresince benimle benzer kaderi paylaşan sevgili Deniz, Tuba, Bengü, Mehtap ve Esat'a dostlukları ve manevi desteklerinden dolayı; her an tüm genetik bilim dalı çalışanlarının imdadına koşmaya hazır S.S. Meltem'e tüm yardımlarından dolayı, teşekkürü bir borç bilirim.

Denizciğim, güler yüzün, iyi niyetin, çalışma azmin ve sevecenliğiyle mükemmel bir çalışma arkadaşı olduğunu söylemeden geçemeyeceğim. 12 saati Bodrum kattaki poliklinik odamızda geçirdiğimiz günleri, Hülya abla ile beraber oluşturduğumuz küçük ama üretken ekibimizi gurbet ellerdeyken sevecenlikle anacağım.

Sevgili Hakan, sıkışık anımdaki tüm yardımlarından dolayı teşekkürler.

P.Melih, son anda imdadıma yetişmeseydin ne yapardım bilmiyorum. Çok ama çok teşekkür ediyorum.

Bilgisayar programımın yazarı yoldaş **Dr. Bekir Sonat'a** çalışmam süresince büyük destek ve yardımlarından dolayı minnet ve şükranlarımı sunarım. Sen olmasaydın mümkün değil gerçekleştiremezdi.

Araştırmam süresince, her türlü karpisimi çeken, başından sonuna kadar hiçbir desteğini esirgemeyen sevgili mamiciğim ve babacığim; çok sevgili kardeşlerim Suna ve Sinan, hepimize herşey için **SONSUZ TEŞEKKÜRLER !!**

Sibel GÜLGÖNEN

I. GİRİŞ VE AMAÇ :

Genetik hastalıkların insidans ve prevelansına ait çalışmaların gerçekleştirilebilmesinin ilk şartı, hastalıklar ve aile öyküleri ile ilgili düzenli bir kayıt sisteminin bulunmasıdır. Gelişmiş ülkelerin birçoğunda genetik hastalıkların tümünü içeren insidans ve prevalans çalışmaları yapıldığı halde Türkiye’de kayıt sistemleri yeterli ve güvenilir olmadığından, henüz böyle bir çalışma bulunmamaktadır. (Cordero ve ark., 1992; Oakley GP, 1986; Regemorter ve ark., 1984; Kallen ve ark., 1968). İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Tıbbi Genetik Bilim Dalı Polikliniği'nin düzenli bir dosya kayıt ve izleme sistemi olmakla birlikte, yüksek sayıda ve çok çeşitli hastalık grupları söz konusu olduğundan bu kayıt sistemi hastalıkların daha sonraki analizinde yetersiz kalmaktadır. Klasik dosyalama sistemi ile depolanan hasta bilgilerine göre etyolojinin belirlenmesi ve genetik danışma (yineleme riskleri, prognoz, prenatal tanı testleri) verilmesi amacı ile kısa bir zamanda kullanılması giderek güçleşmektedir. Günümüzde, diğer mesleklerde olduğu gibi tıp alanında da modern bir kayıt sistemine geçebilmek bilgisayar teknolojisi olmaksızın artık mümkün değildir.

Bilgisayarın işleyişi, insan beyninin mükemmel örgütlülüğüne ve yaratıcılığına karşın, oldukça statik, katı ve sıkı kurallara bağlı sayısallaştırılmış (dijital) verilerin, insanoğlunun neredeyse asla erişemeyeceği hız ve doğrulukta değerlendirilmesi (kompütasyon) ilkesine dayanır. "Zeka" ve "hafıza" yeteneklerine sahip olan bilgisayarı insana rakip olarak görmek hatasına düşmemek için, bilgisayarların insanoğlunun düşünce dinamiklerine katkısının

sınırlarını belirlemede ve tıp alanında (özellikle genetik dalında) bilgisayar teknolojisinin katkılarının boyutlarını ve gerekliliğini açıklamakta fayda vardır.

Bilimsel bilgi birikiminin ikiye katlanma süresi, özellikle son yüzyılda dekadların bile altına düşmeye başlamıştır. Hi-Tech iletişim - ulaşım araçları sayesinde, başdöndürücü bir hızla globalleşen ve "küçülen" dünyada, büyük bir ivmeyle artan bilgi birikimine erişmek ve sahip olmak giderek daha da derinleşen uzmanlık alanlarında bile insanoğlunun yeteneklerini zorlamaya başlamıştır. Bu şartlar altında yüzyıllardır kullanmaya alışkın olduğumuz bilgi saklama - erişme yöntemlerinin yetersizliği hemen dikkatimizi çekecektir. Bilimsel bilgi okyanusundan istenilen veriyi almak, anlamlılığını test etmek ve onu daha gelişkin bir formasyonda hızlı bir şekilde yeniden üretim çarkına katmak bilgi-işlem teknolojisi kullanmaksızın artık neredeyse mümkün değildir. Örnek olarak, 2000 yılında tamamlanması planlanan, insan genlerinin tam - eksiksiz haritasının çıkarılmasını amaçlayan projenin (Human GENOM Project) bilgisayar kullanmaksızın tamamlanması için gereken zamanı bilim adamlarının hesaplamaktan bile kaçındıkları gösterilebilir (Stephens ve ark., 1990).

Bilgisayarın tıpta kullanımı ile işlevsel açıdan iki amaç gözetilmektedir. Birincisi, ister yazı, ister görüntü, ister ses olsun, her türlü tıbbi ve bilimsel verinin en kolay ve en hızlı şekilde saklanması, erişilmesi, iletilmesi ve bilimsel / istatistiksel açıdan anlamlılığının sınanmasıdır. Bu amaçla üretilen bilgisayar uygulamalarının verimliliği ve zenginliği, geleneksel yöntemler ile oranlanamayacak kadar büyük ve tartışmadan uzaktır. İkinci amaç, üzerinde yeni yeni çalışılan ve bolca tartışılan, yine aynı verilerin, daha karmaşık - ileri programlama dilleriyle yazılan uygulama programları tarafından işlenmesidir. Gelişmiş bilgisayar programları aynı zamanda insani alışkanlıkları ve doğal davranış yöntemlerini taklit edebilme özelliğine sahiptirler. Kullanıcı bilgisayar ile çalışırken kendi kelimelerini kullanarak, kendi düşünce akış şemasına uygun

cümlerle ve hatta kendi fonetiği ile konuşarak iletişim kurabilmekte, veri alıp verebilmektedir (Frankenfeld FM, 1993).

Tıbbi ve bilimsel verilerin saklanması, erişilmesi, iletilmesi ve bilimsel / istatistiksel açıdan anlamlılığının sınanması amacı ile hazırlanacak bir genetik bilgisayar programı için genetik hastalıkların etyolojilerinin, kalıtım biçimlerinin, tanı gruplarının, tanıda kullanılan geleneksel tanı yöntemleri ile (öykü, fizik muayene, laboratuvar incelemeleri, literatür taraması) genetik hastalıkların tanısında kullanılan ve hemen her yıl eklenen yeni hastalıklar nedeniyle baskıları yenilenen tek gen hastalıkları ile ilgili katalog (McKusick VA, 1992), konjenital malformasyonları bir arada sınıflayan kaynak kitapları (Winter RM ve Baraitser M, 1991), sendrom database sistemleri (LDD, POSSUM) ve tıbbi - literatür tarama sistemlerinden de (NLM, OMIM) yararlanmak gerekir.

Yılda yaklaşık 2500 - 3000 indeks olgu ve ailesi ile yakın akrabaların incelendiği, spesifik post ve prenatal tanı testlerinin uygulandığı, çok sayıda ancak herbiri nadir görülen genetik hastalıkların araştırıldığı İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Tıbbi Genetik Bilim Dalı'nda, gerek akademik gerekse teknik ve sekreteryaya kadrosunun kısıtlılığı ile verilen hizmetlerin sonuçlarını değerlendiren klinik araştırmalar yapmak giderek olanaksızlaştığından, en kısa sürede bilgisayarla kayıt ve analiz sistemine geçmek kaçınılmazdı. Bu çalışmanın amacı, mevcut kayıt sistemini modernleştirmek ve analizlerimizi hızlandırmak için geliştirilecek bir bilgisayar programının ön çalışmalarını yapmaktır. Tıbbi genetik gibi her geçen gün yeni bilgilerin eklendiği, önceden tanısı olmayan hastalıkların etyolojilerinin belirlendiği bir dalda uzun süre kullanılacak kusursuz bir program hazırlamak mümkün olmadığından, software'i kullanıcının ilerde gerekli eklemeleri yapmasına ve aylık / yıllık izlemeleri periodik olarak analiz etmesine olanak sağlayacak nitelik ve esneklikte düzenlemeye çalıştık. Genetik veri tabanı programının işlevselliğini sınamak ve ileride genetik bilim dalının tüm ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde düzenlenecek / yeniden yazılacak bilgisayar programına yol göstermek amacı ile bu ön çalışmayı planladık.

II. GENEL BİLGİLER :

II.1. GENETİK HASTALIKLARIN ETİOLOJİLERİNE GÖRE SINIFLANDIRILMALARI

1.A. TEK GEN MUTASYONLARI

Tek gen hastalıkları tek başlarına nadir gözükken hastalıklar olmakla birlikte, bir grup olarak ele alındıklarında çocuk hastalıkları ve ölümlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadırlar. Bir milyon ölü doğumun incelendiği bir popülasyon çalışmasında, tek gen hastalıklarının oranı %0.36 olarak tesbit edilmiştir (Baird ve ark., 1988). Canlı doğumların da dahil edildiği bir başka araştırmada, her 45 yenidoğandan birinde bir kongenital anomali saptanmış ve 30 anomaliden birinin tek gen mutasyonuna bağlı olarak oluştuğu belirlenmiştir (Nelson ve ark., 1989). Hastaneye yatırılarak tedavi edilen çocuklar arasında tek gen hastalıklarının sıklığı ise %6-8 olarak hesaplanmıştır (Beaudet ve ark., 1989). İnsan, biri anneden biri babadan geçen 23 çift kromozomu olan **diploid** bir organizmadır. İnsandaki değişik karakterler, enzimler ve proteinler bu eş (**homolog**) kromozomlar üzerinde aynı lokusta bulunan bir çift gen ile belirlenir. X ve Y kromozomu (cinsiyet kromozomları) üzerindeki genler dışında, öteki kromozomlarda (otozom kromozomlar) bulunan tüm genler çifttir.

İnsan genomunda, yaklaşık 50,000 - 100,000 gen bulunduğu düşünülmektedir. Homolog kromozomların aynı lokuslarında bulunan farklı DNA dizisi içeren genlere "**allel**" adı verilir. **Polimorfizm**, homolog kromozomların aynı lokuslarında iki veya daha fazla normal allelin bulunması durumudur. Aynı lokuslarında bir çift eş alleli bulunan kişiler **homozigot**, iki farklı alleli bulunanlar ise **heterozigot**durlar. Heterozigot taşıyıcıların allellerinden biri

normaldir. Bir kişinin **genotipi** onun tek bir lokusundaki veya tüm lokuslarındaki genetik yapısıdır. **Fenotip** ise, bir kişinin genotipi ve içinde geliştiği ortam ile belirlenen fizyolojik, biokimyasal ve morfolojik doğasının tamamıdır (Thompson ve ark., 1991).

Victor A. McKusick'in klasik referans kitabı "*Mendelian Inheritance in Man*" şimdiye kadar tariflenmiş tek gen fenotiplerinin tümünü içermektedir. Kataloğun 18.5.1993 tarihli 10. baskısında 6242 tek gen hastalığı tariflenmiştir (McKusick VA., 1992).

Tek Gen Hastalıklarının Oluşumu ve Kalıtımı :

Belli bir lokustaki bir allelde (gende) meydana gelen majör mutasyon, tek gen hastalıklarına yol açar. DNA'nın kimyasal yapısındaki bir bozukluk, genetik şifrede değişikliklere yol açarak mutant gen veya genlerin ortaya çıkmasına neden olur. Genetik şifreyi, genlerdeki bazların sırası belirler. Protein sentezinin özelliği ve miktarı da bu sıra ile belirlenir. Gen mutasyonları DNA replikasyonu esnasında, bazların eksilmeleri, artmaları veya birbirleriyle yer değiştirmeleri sonucu oluşurlar. Sonuçta, tek bir bazın değişikliği, sentez edilen proteinin yapısında değişikliklere, dolayısıyla da, bir tek gen hastalığına yol açabilir. Örneğin, Beta globin zincirindeki 146 aminoasitden bir tanesinin değişmesi sonucu [**B 6 Glu->Val**] bir tek gen hastalığı olan Orak Hücre Anemisi oluşur (Peppers ve ark., 1992).

Tek gen hastalıkları, **Mendel yasası** kalıtım örneklerine uyan kalıtım biçimi gösterirler ve dolayısıyla, herhangi bir karakterin kalıtım örneği, aile ağacı incelemeleri ile belirlenebilir. Kalıtım şekli iki ana faktörden etkilenir: mutant genin lokalizasyonu ve fenotipi dominant veya resesif olarak etkilemesi. Mutant gen, heterozigot olarak bulunduğu kişilerde herhangi bir etki göstermiyorsa (klinik belirtiyeye yol açmıyorsa) **resesif**, yine heterozigot durumlarda etki gösteriyorsa **dominant** bir gendir. Sonuç olarak, tek gen hastalıkları etyolojilerine göre dört ana grupta sınıflandırılabilir: Otozomal resesif

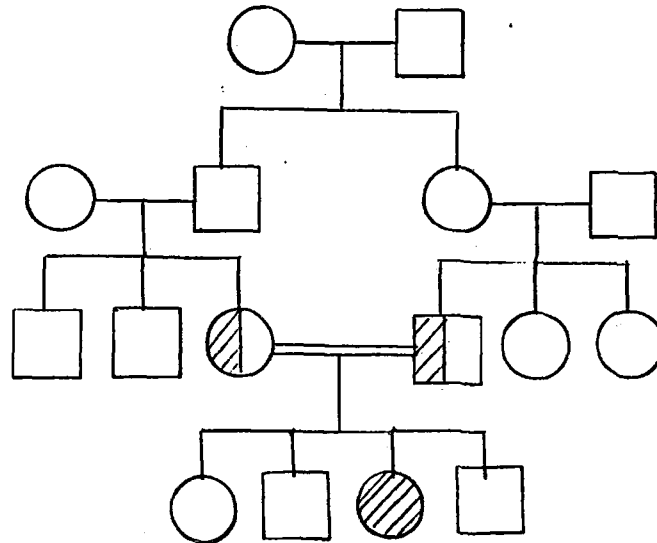
kalıtılanlar, otozomal dominant kalıtılanlar, cinse (X'e) bağılı resesif kalıtılanlar ve cinse (X'e) bağılı dominant kalıtılanlar (Thompson ve ark., 1991; Kelly ET, 1986).

1.a. OTOZOMAL RESESİF

Bilinen tek gen hastalıklarının yaklaşık üçte biri otozomal resesif kalıtım örneği gösterirler. Bu hastalıkların önemli bir bölümünü doğumsal metabolizma hastalıkları oluşturur. Otozomal resesif hastalıklar, ancak mutant geni homozigot olarak taşıyanlarda ortaya çıkar. Dolayısıyla, hasta kişinin (indeks olgu) anne ve babası fenotipik olarak normal olsalar da, mutant gen açısından heterozigotturlar. Taşıyıcı anne-babadan doğacak her çocuk için hasta olma riski, kaçınıcı çocuk olursa olsun, daima %25'dir. Bu durumda, genotipi normal olan çocuğun doğma olasılığı %25, taşıyıcı olma olasılığı, %50'dir. Taşıyıcılarda herhangi bir klinik tablo bulunmadığından, heterozigot anne-babadan fenotipi normal çocuk doğma olasılığı %75'dir (Thompson ve ark., 1991; Kelly ET, 1986; Vogel ve ark., 1986; Pembrey ve ark., 1985). Otozomal resesif kalıtılan hastalıklarda şu genel prensipler geçerlidir :

- 1) Anne ve babanın heterozigot taşıyıcı olduğu durumlarda, hastalık genelde sadece, mutant geni homozigot olarak taşıyan çocuklarda ortaya çıkar.
- 2) Proband'ın her kardeşi için hastalığın yineleme riski %25'dir.
- 3) Resesif hastalıklarda, kadın ve erkeklerin hasta olma olasılığı eşittir

Thompson ve ark., 1991; Kelly ET, 1986; Pembrey ve ark., 1985; McKusick VA, 1969). Otozomal resesif kalıtım şekline uyan tipik bir aile ağacı:



Otozomal Resesif Kalıtıma İlişkin Özellikler :

Akraba evlilikleri, özellikle nadir görülen otozomal resesif hastalıklar için artmış risk oluştururlar; genel toplumda herhangi bir nedene bağlı olarak konjenital anomalili çocuk doğurma riski %2-3 iken, akraba evliliklerinde bu oran %4-5'e çıkmaktadır. Bunun nedeni, ortak atadan gelen kişilerin aynı hastalık için aynı bozuk geni taşıma olasılığının daha yüksek olmasıdır. Kardeş torun çocukları 1/128 oranında ortak gene sahipken, kardeş çocuklarında bu oran 1/8'e yükselmektedir (Thompson ve ark., 1991; Kelly ET, 1986; Pembrey ve ark., 1985).

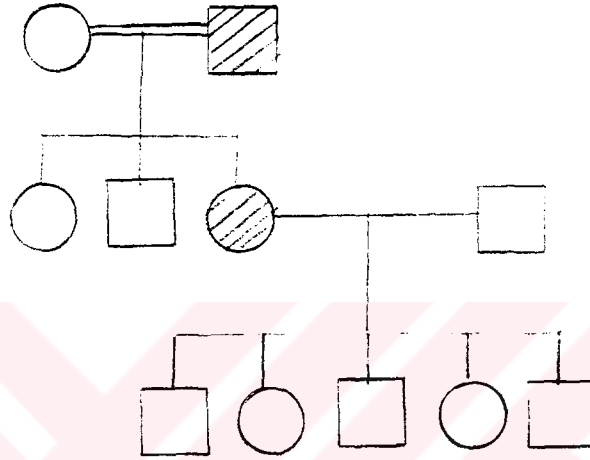
Görülme sıklığı yüksek olan otozomal resesif hastalıkların büyük çoğunluğu ise iki taşıyıcının şans eseri bir araya gelmesiyle oluşmaktadır. Örneğin, beyaz ırkta en sık görülen otozomal resesif hastalık kistik fibrozdur (1/2000) ve hasta ailelerinin büyük çoğunluğunda akraba evliliği yoktur (Aitken ve ark., 1993; Hulsebus ve ark., 1992).

Otozomal resesif hastalıklar için artmış risk oluşturan bir diğer grup, coğrafi şartlar, din ve lisan farklılıkları gibi etkenler dolayısıyla küçük yerleşim birimlerinde komşularından soyutlanmış olarak yaşayan etnik gruplardır (**genetic isolates**). Bu kişiler arasında heterozigot taşıyıcıların biraraya gelmesi olasılığı akraba evliliklerindeki kadar yüksek olabilir. Örneğin, genel toplumda insidansı 1/360.000 olan Tay-Sachs hastalığının, yıllarca kapalı bir toplum olarak varlığını sürdürmüş Ashkenazi Yahudileri arasındaki görülme sıklığı 1/3.600, yani 100 kat fazladır (Thompson ve ark., 1991; Gravel ve ark., 1991).

Otozomal resesif hastalıkların kalıtımına ilişkin özellikler arasında, hastalığın ailede birden fazla bireyde görüldüğü zaman, ebeveynlerde veya başka aile bireylerinde değil, genelde diğer kardeşlerde görüldüğünü belirtmiştik. Homozigot hastaların klinik bulguları genelde çok ağır olduğundan, bu kişiler normal bir hayat sürüp evlenememektedirler. Ancak üreme yetenekleri (**reproductive fitness**) normal veya normale yakın olan bazı hastalar evlendiğinde, pedigri analizinde otozomal resesif kalıtım için tipik olmayan,

hastalığın iki kuşakta birden görülmesi durumu ile karşılaşılabılır (**psödo-dominant kalıtım**). Homozigot hastalar ile heterozigot taşıyıcıların evliliklerinden doğan çocukların hasta olma riski de %50'ye yükselmiştir (Thompson ve ark., 1991; Kelly ET, 1986).

Psödo-dominant kalıtım şekline uyan tipik bir aile ağacı:



1.b. OTOZOMAL DOMİNANT

Bilinen tek gen hastalıklarının yarısından fazlası otozomal dominant kalıtım örneği gösterirler. Bu hastalıkların önemli bir bölümünü yapısal protein bozuklukları oluşturur. Otozomal dominant hastalıklar, mutant geni heterozigot olarak taşıyanlarda da ortaya çıkar. Otozomal dominant hastalıkların pedigr analizinde göz önünde bulundurulması gereken iki önemli özellik, **penetrans yokluğu** ve **ekspresivite farklılığıdır**. Mutant genin varlığında hastalığın fenotipi kendini %100 sıklıkla göstermiyorsa, penetrans yokluğu ihtimali düşünülmelidir (Thompson ve ark., 1991; Kelly ET, 1986; Emery AF, 1986;). Örneğin, ekstremite anomalilerinden ektradaktili deformitesine neden olan geni taşıyanların ancak %70'i klinik belirti gösterir (Kelikian H, 1974). Aynı genotipi taşıyan hastaların farklı fenotipik özellikler göstermesine ise ekspresivite farklılığı denir. Otozomal dominant kalıtılan Von Recklinghausen Neurofibromatosis (NF1) hastalığı ekspresivite farklılığına örnek gösterilebilir. Penetrans yokluğu olmayan

bu hastalığın genotipini taşıyan kişilerin bazıları ağır klinik belirtiler gösterirken, bazılarında vücutta cafe-au-lait lekelerinden başka bir bulgu bulunmamaktadır (Stromberg FM, 1992).

Otozomal dominant kalıtılan hastalıklarda şu genel prensipler geçerlidir:

1) Hastalık, yeni mutasyon, penetrans yokluğu ve ekspresivite farklılığı dışında, her kuşakta ortaya çıkar.

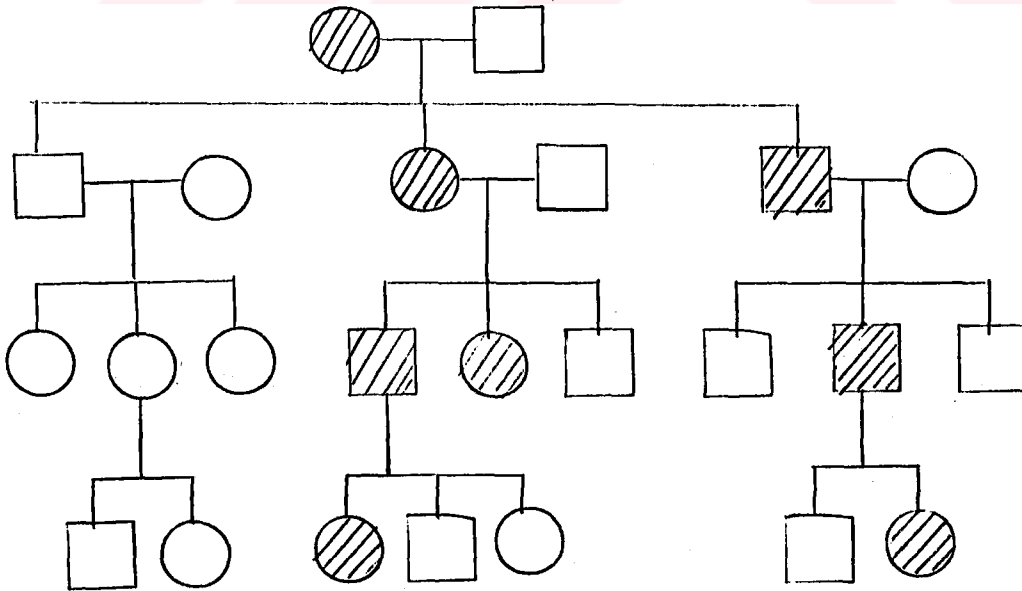
2) Heterozigot taşıyıcıların (hastaların) çocukları için yinleme riski %50'dir.

3) Penetrans yokluğu ve ekspresivite farklılığı dışında, fenotipi normal kişiler hastalığı kalıtmazlar.

4) Kadın ve erkekler fenotipi her iki cinse de aynı olasılıkla aktarırlar; erkekten erkeğe geçiş vardır ve erkeklerin sağlıklı kız çocukları olabilir.

Kalıtımda cinsiyet önemli değildir (Thompson ve ark., 1991; Kelly ET, 1986; Pembrey ve ark., 1985).

Otozomal dominant kalıtım şekline uyan tipik bir aile ağacı:



1.c. X'E BAĞLI RESESİF

X kromozomu üzerinde bulunan genlerin yaklaşık 200 tanesi DNA analizleri ile lokalize edilmiştir. X'e bağlı hastalıklar ancak normal allelin yokluğunda ortaya çıkar. Erkeklerde yalnızca bir X kromozomu bulunduğundan, bütün erkekler X kromozomu üzerindeki genler için hemizigotturlar, dolayısıyla, ancak iki ayrı genotip gösterebilirler:

	Genotip	Fenotip
Erkek	X*	hasta
	X	sağlıklı

Kadınlarda iki X kromozomu bulunduğundan, ancak mutant geni homozigot olarak taşıdıklarında ya da Turner sendromunda (45,XO) olduğu gibi tek X kromozomları olduğunda hastalığı gösterirler:

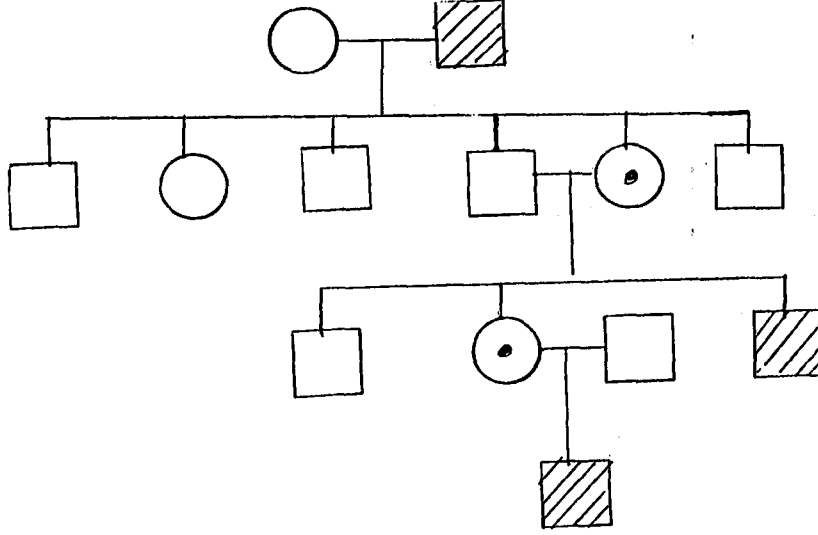
	Genotip	Fenotip
Kadın	X*X	heterozigot taşıyıcı
	X*X*	homozigot hasta
	X X	homozigot sağlıklı

(Thompson ve ark., 1991; Kelly ET, 1986; Pembrey ve ark., 1985).

X'e bağlı resesif kalıtılan hastalıklarda şu genel prensipler geçerlidir:

- 1) Hastalığın erkeklerde görülme sıklığı kadınlarınkine oranla belirgin şekilde daha yüksektir.
- 2) Hasta bir erkeğin erkek çocuklarında, anneden gelen X kromozomunu taşıdıklarından hastalık görülmez, kız çocuklarının tümü ise taşıyıcıdır.
- 3) Mutant genin geçişi fenotipi normal taşıyıcı kadınlar yolu ile olur. Taşıyıcı kadınların erkek çocukları için hasta olma riski %50, kızları için taşıyıcılık riski %50'dir.
- 4) Taşıyıcı kadınlar genelde hastalık belirtisi göstermezler, ancak bazılarında X inaktivasyonunun yol açtığı ekspresivite farklılığına bağlı olarak hastalık görülebilir (Thompson ve ark., 1991; Kelly ET, 1986; Pembrey ve ark., 1985; Lyon MF, 1962).

X'e bağılı resesif kalıtım şekli düşündüren bir aile ağacı örneği:



1.ç. X'E BAĞLI DOMİNANT

X'e bağılı dominant hastalıklar, hemizigot erkeklerde ve mutant geni heterozigot olarak taşıyan kadınlarda ortaya çıkar. Bu hastalık grubunda şu genel prensipler geçerlidir:

- 1) Hasta bir erkek ve normal bir kadından doğacak tüm kız çocuklar hasta, tüm erkek çocuklar sağlıklıdır.
- 2) Kız ve erkek taşıyıcıların çocukları için hastalığın yinleme riski, otozomal dominant hastalıklarda olduğu gibi %50'dir.
- 3) Bazı ender fenotiplerde hasta kadınlar hasta erkeklere oranla 2 misli fazla görülür. Kadınlar, fenotip belirtilerini genelde daha hafif gösterirler (Thompson ve ark., 1991; Pembrey ve ark., 1985).

Tek Gen Hastalıklarının İncelenmesinde Güçlük Yaratan Faktörler

Tek gen hastalıklarında herhangi bir karakterin kalıtım örneğinin aile ağacı incelemeleri ile saptanabileceğini belirtmiştik. Ne var ki herhangi bir aile ağacında kalıtım şeklini etkileyen bazı faktörler, pedigriden yararlanılmasını güçleştirmektedir. Gelişmiş ülkelerde sıkça karşılaştığımız çekirdek aile yapısında hasta olgunun ailedeki tek (izole) olgu olması, pedigri yönteminden

yararlanamadığımız durumlara bir örnek oluşturmaktadır. Diğer faktörler arasında, genlerin kalıtımında rol oynayan "şansa bağlı segregasyon", bazı hastalıklarda çok sık görülen "yeni mutasyonlar", gen ekspresyonunda rol oynayan diğer genlerin ve çevre faktörlerinin varlığı, belli genotiplerin yaşla bağdaşmaması ve akrabalıklar veya hastalığın akrabalarındaki varlığı hakkında yeterli bilginin bulunmaması sayılabilir (Thompson ve ark., 1991).

Konjenital malformasyonlar, etiolojilerinde non-genetik faktörlerin de rol oynadığı doğumsal hastalıklardır. Konjenital hastalıkların tümü nasıl genetik kökenli değilse, genetik hastalıkların hepsi de doğum anında bulgu vermeyebilir. İleri yaşlarda ortaya çıkan (late-onset) ve dolayısıyla pedigrî analizinde riskli kişilerin saptanmasını güçleştiren genetik hastalık (Örneğin, otozomal dominant kalıtılan Huntington hastalığı) durumunda pedigrî analizi yeterli bilgi vermeyebilir (Schafer ve ark., 1992).

Tek bir mutant genin veya bir çift mutant allelin, birden fazla fenotipik etkiye yol açması durumuna "pleiotropi" adı verilir. Tek gen hastalıklarının fenotipik ekspresyonlarında görülen bu özelliği en iyi şekilde yansıtan hastalık, otozomal dominant kalıtılan Marfan sendromudur. Fibrillin geninde meydana gelen bir mutasyon bağ dokusunu etkileyerek kardiovasküler, oküler ve iskelet sistemi bulgularıyla üç ayrı sistemde etkilerini gösterir (Thompson ve ark., 1991; Kelly ET, 1986; Pembrey ve ark., 1985).

Cinsiyetle sınırlı (Sex-limited) fenotipler, aslında otozomal kalıtılan, ama sadece tek bir cinsiyette ortaya çıkan hastalıklardır. Babadan oğluna geçebilen, yani otozomal kalıtım örneği gösteren "male-limited precocious puberty" sadece heterozigot erkeklerde görülen hastalıklara bir örnektir. Cinsiyetten etkilenen (sex-influenced) fenotipler, her iki cinsiyette farklı sıklıkta görülen hastalıklardır. Örneğin, otozomal resesif kalıtılan hemokromatozis erkeklerde kızlara oranla on misli fazla görülür (Smith LH, 1990).

Genetik heterojenite benzer fenotiplerin farklı genotipler tarafından oluşturulması durumudur. Aynı lokustaki farklı mutasyonlar (allelizm

heterojenite), farklı lokuslardaki mutasyonlar (**lokus heterojenitesi**) veya her ikisi birden heterojeniteye yol açabilir. Örneğin, Xp21 lokusundaki bir mutasyon progresif kas hastalıklarından Duchenne kas distrofisine, aynı lokustaki bir başka mutasyon klinik belirtileri daha hafif seyreden Becker kas distrofisine neden olur ki bu, allelik heterojeniteye örnektir (Greenberg ve ark., 1991). Körlüğe yol açan hastalıklardan biri olan Retinitis Pigmentosa hem otozomal dominant hem otozomal resesif hem de X'e bağlı kalıtım şekli göstererek, lokus heterojenitesi için örnek oluşturur. Lizozomal depo hastalıklarından, ana grubu mukopolisakkaridoz (MPS) olan Hunter sendromu X'e bağlı, Hurler sendromu otozomal resesif kalıtım şekline uyar; fenotipi Hurler sendromundan daha hafif seyreden Scheie sendromu ise aynı lokustaki farklı bir mutasyon sonucu oluşur. MPS hem allelik hem de lokus heterojenitesi için örnek gösterilebilir (Thompson ve ark., 1991; Beaudet ve ark., 1989).

Non-Klasik Kalıtım Örnekleri :

Genelde, yeni mutasyon sonucu oluşan dominant hastalıkların kardeşler arasında tekrarlama riski çok düşüktür. Ne var ki, anne-babanın hasta olmadığı bazı ender durumlarda, otozomal dominant kalıtılan tek gen hastalıklarının birden fazla kardeşte görüldüğü durumlara rastlanabilir. Bu durum, postzigotik evredeki bir bölünme hatası sonucu oluşmuş, birbirinden farklı hücre dizilerinin varlığı ile (**mozaisizm**) açıklanabilir. Mutasyon embriyonik gelişimin erken evrelerinde, germline hücrelerinin somatik hücrelerden henüz ayrılmadığı evrede oluşursa, mozaiklik hem somatik hem de germ hücrelerinde birlikte görülür (somatik mozaisizm). Kadınlardaki germline hücrelerinde mayoz bölünmeden önce yaklaşık otuz, erkeklerde ise yüzlerce mitotik bölünme olur. Mutasyon germ hücrelerinin bu mitotik bölünmeleri sırasında meydana gelirse germline mozaisizm adını alır (Thompson ve ark., 1991; Kelly ET, 1986; Pembrey ve ark., 1985).

Klasik olmayan kalıtım biçimlerine bir başka örnek, hastalığın fenotipinin anne veya babadan kalıtıldığına göre farklılık göstermesidir

(Genomic imprinting). Genomic imprinting'in en çarpıcı örneklerinden biri, 15. kromozomda meydana gelen aynı bölgedeki mutasyonun, anneden mi babadan mı kalıtıldığına bağlı olarak klinik bulguları birbirinden tamamen farklı olan iki ayrı sendroma yol açıyor olmasıdır. Babadan kalıtılan kromozomdaki 15(15q11q13) delesyonu, Prader-Willi sendromuna, anneden kalıtılan kromozomdaki 15(15q11q13) delesyonu ise Angelman sendromuna yol açar (Hall JG, 1990; Reik W, 1989; Knoll ve ark., 1989).

Bir bireydeki homolog kromozomlar normalde her iki ebeveynden kalıtılır. Homolog kromozomların tümü veya bu kromozomların belirli bölgesinin aynı ebeveynden kalıtılması durumuna **uniparental dizomi** adı verilir. Ebeveynin homolog kromozomlarından birinden iki adet varsa izodizomi, homolog kromozom çifti kalıtılmışsa, heterodizomi adını alır. Örneğin, uniparental dizomiye bağlı olarak X'e bağlı resesif geçen bir hastalık, babanın cinsiyet kromozomlarının izodizomisine bağlı olarak, babadan oğluna kalıtılabilir. Yine, anne - babadan sadece birinin taşıyıcı olduğu bir otozomal resesif hastalık, mutasyonu taşıyan ebeveynin kromozomlarının izodizomisine bağlı olarak çocukta ortaya çıkabilir (Thompson ve ark., 1991).

Klasik olmayan tek gen kalıtım biçimine uyan bir diğer hastalık grubu da mitokondrial DNA'daki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan ve **mitokondrial kalıtım** şekli gösteren nöromusküler hastalıklardır. Örnek olarak, Leber hastalığı (Leber's hereditary optic neuropathy -LHON) gösterilebilir. LHON pedigrilerinin özelliği, mitokondrilerin sadece ovumda bulunması sonucu maternal kalıtım şeklinin görülmesi ve hasta erkeklerin hastalığı çocuklarına geçirmemesidir (Yen ve ark., 1992; Barboni ve ark., 1992).

I.B. KROMOZOM ANOMALİLERİ

Konjenital anomalilerin bazılarında kromozom anomalilerinin sorumlu olduğu 1959 yılından beri bilinmektedir. Lejeune ve ark. Down sendromlu çocukların somatik hücrelerinde 46 yerine 47 kromozomun bulunduğunu belirlemişlerdir (Lejeune ve ark., 1959). Ford ve ark. ile Jacobs ve Strong, seks kromozomlarındaki bozuklukların cinsiyet anomalilerine sebep olabileceğini saptamışlardır (Ford ve ark., 1959; Jacobs ve Strong, 1959).

Bilinen sendromların 60'dan fazlasında kromozom anomalileri sorumludur. Kromozom anomalilerinin insidansı tek gen hastalıklarının tümünden daha yüksektir. Canlı doğumların %0.7'sinde (1/160), otuzbeş yaş üstü gebeliklerin %2'sinde ve birinci trimester spontan abortusların %50'sinde kromozom anomalileri saptanmıştır (Borgaonkar DS, 1989).

Klinik olarak önem taşıyan, hemen hemen her zaman fiziksel ve zihinsel özüre yol açan kromozom anomalileri sayısal ve yapısal olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Kromozomlara ilişkin terminoloji ve simgeleme uluslararası standart kurallara göre yazılmaktadır.

1.a. SAYISAL KROMOZOM ANOMALİLERİ

Normalin dışındaki tüm karyotiplere (kromozom takımı) **heteroploid** denir. Haploid (n) sayısının katlarına uyan 69, 92 gibi kromozom sayısı artışları **poliploid**, diploid ($2n=46$) sayıdan fazla veya eksik sayıdaki hücreler ise **anöploid** adını alır. Bir fazla (**trizomi**) veya bir eksik (**monozomi**) kromozom sayısının yol açtığı anöploidiler kromozom anomalileri arasında sıklığı en yüksek olanlardır. Bu sayı anomalilerinin oluşumunda eş kromozom çiftlerinden birisinin mayotik bölünme sırasında anafazda ayrılmaması olayı (nondisjunction) veya anafazda lag (gecikme) etkindir. Trizomi sendromları arasında en sık görülen kromozom anomalisi, 21. kromozomun üç kez bulunmasının yol açtığı Down sendromudur ($47, XX+21$, veya $47, XY,+21$). Yaşayla bağdaşan tek monozomi

sendromu ise tek bir X kromozomunun yol açtığı Turner sendromudur (45, XO) (Thompson ve ark., 1991).

1.b. YAPISAL KROMOZOM ANOMALİLERİ

Aynı ya da farklı kromozomların kırıldıktan sonra yanlış bir kombinasyonla yeniden düzenlenmesi yapısal kromozom anomalilerine yol açar. Kromozom setindeki genetik bilgi tam ve normal ise yeniden düzenleme dengelidir; her 500 yenidoğanda bir görülen dengeli translokasyonlar en sık rastlanan yapısal anomalilerdir. Genetik bilgide fazlalık veya eksiklik var ise dengesiz bir yeniden düzenleme gerçekleşmiş demektir (Thompson ve ark., 1991).

Dengeli kromozom anomalilerinde genetik bilgi normale göre farklı paketlenmiş olsa da eksilme veya artma söz konusu olmadığından herhangi bir fenotipik etki gözlenmez. Ancak bu tür düzensizlikleri taşıyan kişilerin dengesiz gamet verme olasılığı çok fazladır. Bu nedenle de, dengesiz kromozom anomalili çocukları olma riski artmıştır. Dengeli yeniden düzenlenmelere en sık mental retardasyonlu olguların anne-babalarında, iki ya da daha fazla sayıda spontan abortusu olan çiftlerde ve infertil erkeklerde rastlanır. Dengeli yapısal kromozom anomalileri inversiyonlar, ve translokasyonlar olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar (Thompson ve ark., 1991, Borgaonkar DS, 1989).

İnversiyonlar, kromozomun iki yerinden kırılması ve aradan kopan parçanın ters dönerek aynı yere yerleşmesi sonucu oluşurlar. **Parasentrik** inversiyonlarda, her iki kırık da sentromerin gerisinde, kromozomun aynı kolunda olur. Kırıklar sentromerin her iki yanında, kromozomun kısa ve uzun kolunda olursa parasentrik olarak adlandırılır. Parasentrik inversiyonlar sonucu kromozom kollarının birbirine oranı değişmediğinden ancak bantlama yöntemi ile farkedilebilirler. Oysa **perisentrik** inversiyonlarda kol boyu oranı ve bant patterni değişebileceğinden, bunlar daha kolay ayırdedilebilir. İnversiyonların genellikle fenotipik etkisi yoktur ama inversiyon taşıyıcılarının rekombinasyon sonucu dengesiz gametleri oluşturma olasılığı yüksektir. Örneğin, perisentrik

inversiyon taşıyıcılarının dengesiz karyotipi olan bir çocuklarının olma olasılığı %1 ile %10 arasındadır (Thompson ve ark., 1991, Borgaonkar DS, 1989).

Resiprokal translokasyonlar non-homolog kromozomlar arasındaki parça değişimleridir. Bu tip translokasyonlarda parça değişimi karşılıklı olduğundan toplam kromozom sayısında herhangi bir farklılık olmaz. İki akrosentrik (13, 14, 15, 21 ve 22. kromozomlar) kromozomun sentromer veya sentromere yakın bölgelerinden birleşmesi ve kısa kollarının kaybolması sonucu oluşan translokasyon tipine ise robertsonian tip denir. **Robertsonian** translokasyon taşıyıcılarında toplam kromozom sayısının 45'dir. **İnversiyonel** translokasyonlar bir kromozomdan kopan ana parçanın, başka bir kromozomun arasına düz veya ters olarak eklenmesi ile oluşur. İnversiyonun oluşması için üç kırık noktası gerektiğinden, bu translokasyon tipine pek sık rastlanmaz (Thompson ve ark., 1991, Borgaonkar DS, 1989).

Dengesiz kromozom anomalileri delesyon, duplikasyon, halka kromozomu, izokromozom ve disentrik kromozomlardır. **Delesyonlar** kromozomdaki bir kırılma sonrası kopan parçanın kaybolması ile ortaya çıkan düzensizliklerdir; terminal ya da intertisyal olabilirler. Klinik tablo, kopan parçanın büyüklüğüne ve parçada yer alan işlevsel genlerin sayısına göre değişir. Bazı mikrodelesyon sendromları sitogenetik yöntemlerle görülebilmektedir (Prader-Willi sendromu). Metafaz kromozomları ile gözden kaçırılabilen çok küçük delesyonlar, örneğin 2000-3000 kb içeren mikrodelesyonlar, "High Resolution" bantlama yöntemi ile prometafaz kromozomlarında tesbit edilebilir. Bundan daha küçük delesyonlar ise moleküler yöntemlerle saptanabilir. Dengeli translokasyonların ve / veya inversiyonların anormal segregasyonu ya da homolog kromozomların mayoz sırasında tam olarak karşılıklı dizilememeleri sonucu "unequal crossing-over" olması duplikasyonlara yol açar. Klinik tablo, fazla parçanın büyüklüğüne ve parçada yer alan işlevsel genlerin sayısına göre farklılık gösterir (Thompson ve ark., 1991, Borgaonkar DS, 1989).

Halka kromozomlar, kromozomun iki uç bölgesinden kırılması ve kırık uçların birbiriyle birleşmesi sonucu meydana gelir. Sentromersiz kalan parçalar kaybolur. En sık X ve Y kromozomlarında görülür. Anafazda, halka kromozomun kardeş kromatidlerinden ayrılması güç olduğundan, bu sırada halka kırılarak, daha küçük ya da daha büyük halkalar oluşabilir. Bu mitotik kararsızlık nedeniyle halka kromozomlar sıklıkla mozaik olarak karşımıza çıkar. İzokromozomlar; 2. mayozda, kromozomun uzunlamasına değil enlemesine bölünmesi sonucu oluşur. Bu durumda, kollardan biri kaybolurken, diğer kol iki kez bulunur (iki p kolu veya iki q kolu). Kardeş olmayan kromatidler arasındaki krossoverler esnasında oluşabilir. İzokromozomlara solid tümörler ve hematolojik kanserlerde daha sık rastlanır (Thompson ve ark., 1991).

Kromozom kültürlerinde bazen, normal kromozom takımına ek olarak küçük marker kromozomlara rastlanır. **Marker** kromozomları sitogenetik olarak tanımak oldukça güçtür çünkü o kadar küçüktürler ki bant paternini anlamak mümkün değildir. Bu nedenle, moleküler sitogenetik yöntemlere, özellikle de "in situ hibridizasyon"a başvurulur. Genelde mozaik olarak görülen bu marker kromozomlar arasında en sık karşılaştığımız, 22. kromozomun uzun kolunun duplikasyonu sonucu oluşan ve cat-eye sendromuna yol açan marker'dır (Thompson ve ark.,1991).

1.c. KROMOZOM KIRILMASI SENDROMLARI

Çoğunlukla otozomal resesif kalıtılan bazı hastalıklarda DNA onarımı için gerekli enzimlerdeki bozukluk kromozomlarda kırılmalara neden olmaktadır. Kromozom kültürlerinde kromatid değişimleri, disentrik kromozomlar, translokasyon ve delesyonlara sıkça rastlanan hastalıklar arasında Fanconi anemisi, Bloom sendromu ve ataksi-telenjektazi sayılabilir. Bazı kromozomlarda ise zayıf, kırılmaya eğilim gösteren kalıtsal (fajil) noktaların varlığı saptanmıştır. Erkeklerde görülen zeka geriliklerinin üçte birinden X kromozomunun uzun kolu

üzerinde distal kısımda (Xq27.3) bir frajil noktaya yol açan bir mutasyon sorumludur (Thompson ve ark., 1991; Temple ve ark., 1990).

I.C. MULTİFAKTÖRYEL VE POLİGENİK KALITIM

İki ya da daha çok sayıda minör mutant gen ile çevresel etmenlerin birlikte etkileşimi sonucu ortaya çıkan kalıtsal hastalıklar **multifaktöryel** kalıtım şekli gösterirler. Bunlar, tüm genetik bozukluklar içinde toplumda insidansı ve prevalansı en yüksek olan grubu oluştururlar. Çevresel faktörlerin yokluğunda çok sayıda mutant genin etkisi ile ortaya çıkan kalıtsal hastalıklar **poligenik** kalıtım şekli gösterirler. Bu anlamda poligenik hastalıklar, henüz hangi çevresel etmenlerin ne oranda etkili olduklarının bilinmediği multifaktöryel hastalıklardır.

Multifaktöryel hastalıklar ailevi olmakla birlikte pedigrî analizi ile kolayca saptanabilecek tipik bir kalıtım şekline uymazlar; kalıtım biçimleri Mendelian tipi kalıtım şekillerine göre oldukça karmaşıktır. Bilimsel araştırmalar, multifaktöryel hastalıkların 1.derece akrabalar için oluşturduğu riskin toplum riskinin yaklaşık karekökü kadar olduğunu göstermiştir. Otozomal resesif kalıtılan hastalıklarda taşıyıcılıkları kesinlik kazanmış bir çiftin her çocuğu için hastalık riskinin %25 olduğunu belirtmiştik. Multifaktöryel kalıtımda ise, ailede birden fazla hasta kişinin varlığı diğer aile bireylerinin riskini arttırmaktadır. Aynı şekilde, hastalık ne kadar ağırsa, aile içinde tekrarlama riski o oranda yüksektir. Hastalık bir cinste diğerine oranla daha sık görülüyorsa ve ailedeki olgu hastalığın daha nadir görüldüğü cinsiyette ise, hastalığın daha nadir görüldüğü cinsiyet için hastalık riski daha fazladır. Akraba evlilikleri de multifaktöryel hastalıklar için artmış risk oluştururlar (Thompson ve ark., 1991; Kelly ET, 1986; Pembrey ve ark., 1985).

II.2. BİLGİSAYARIN KLİNİK GENETİKDEKİ KULLANIM ALANLARI

Dijital bilgisayar teknolojisinin son yirmi yılda geçirdiği evrim, diğer tıp doktorlarını olduğu kadar, klinik genetik alanında uzmanlaşmış dismorfologları da bilgisayarın kendi uzmanlık alanlarındaki kullanım olanaklarını keşfetmeye itmiştir. Bilgisayarların çok geniş bilimsel verileri çok kısa bir sürede değerlendirme yetenekleri, onları bilimsel araştırmaların ayrılmaz bir parçası haline getirmiştir. Klinik genetikçilere tanıya varmada sağladıkları kolaylıklar bilgisayarları bu bilim dalı uzmanları için özellikle vazgeçilmez kılmaktadır.

Genetik hastalıkların prenatal tanı yöntemleri ile önlenebilmeleri, varsa tedavi edilebilmelerinin ilk şartı doğru bir klinik tanı konulmasıdır. Deneyimli bir dismorfolog bazı durumlarda detaylı bir fizik muayeneye dahi gerek duymadan, hastanın fenotipik özelliklerinden yola çıkarak tanıya varabilir. Genetik kökenli konjenital malformasyonların yarısından çoğunda ise detaylı bir aile öyküsü ve kapsamlı fizik muayene ile dahi kesin tanıya varılamıyabilir (Aase JM, 1990). Bilgisayarın tanıya varmada getireceği kolaylıkları ve yararlılığı belirtmeden önce dismorfologların tanıya varmada izledikleri belli başlı yöntemlere değinmekte yarar vardır.

Genetik hastalıkların etiolojilerinin aydınlatılabilmesi için geliştirilmiş yöntemler arasında klasik olduğu kabul edilen model, Scotland Yard modelidir. Bu model, tıbbi öykü, sosyal öykü ve protokole uygun fizik muayeneyi kapsar. Ayırıcı tanı listesi hazırlandıktan sonra, çeşitli tetkiklerin yardımıyla olası tanılar ortadan kaldırılır. Her tanı hipotezi tek tek test edilir ve sonunda kesin tanıya varılır. Bu yöntem yavaş ilerleyen, uzun süre alan ve masraflı bir yöntemdir. Data toplama aşamasında, bazı bulgular gözden kaçırılabilir (Aase JM, 1990).

Deneyimli klinisyenler daha karmaşık ve teoriden uzak görülen Doktor Watson modelini kullanırlar. Daha önce edinilmiş deneyimle, klasik modelin bazı aşamalarının karışımından oluşur. Olgunun semptomlarından birkaçı bilinince, belli bir tanıya yönelinir. "Evet, olgunun tanısı şu" diyerekten düşünülen tanıya

yönelik öykü alınır, fizik muayene yapılır tetkikler istenir. Bu modeldeki aşamalar diğerlerine göre daha hızlıdır. Fizik muayene ve laboratuvar bulguları tanı ile uyumsuzluk gösterdiğinde, hemen ikinci bir tahmin yapılır ve işleme tekrar başlanır. Bu modelde tanıya ulaşma yüzdesi, klinisyenin tecrübesi ve bilgisine bağlıdır. İyi tanınan hastalıklarda kısa sürede sonuca ulaşmak için pratik ve ideal bir yöntem olmakla birlikte, nadir görülen hastalıklarda bu yöntemle tanıya varmak bir hayli güçtür (Aase JM, 1990).

Tanıya varmada kullanılan üçüncü bir yöntem Sherlock Holmes modelidir. Bu model diğer iki yöntemin iyi yanlarını birleştirdiğinden, nadir görülen hastalıklar için ideal modeli oluşturur. Detaylı bir anamnez ve özenli bir fizik muayene yapılır ve olgunun en belirgin ve can alıcı öğeleri temel alınarak tanıya gidilmeye çalışılır. Bazen sadece bu öğelerin sıralanması ile tecrübeli klinikçi hemen tanıya ulaşır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda referans kitapları kullanılarak belirgin özellikler içeren tanı olasılıklarından kısa bir tanı listesi oluşturularak bu tanıları test etme yoluna gidilir. Watson modelinden farklı olarak tıbbi literatür tarandığı için klinik bulguların değişken olduğu nadir hastalıklarda dahi tanıya ulaşıldığından dismorfoloji için en uygun model olarak kabul edilir (Aase JM, 1990).

Hangi yöntem seçilirse seçilsin, tanı listesi oluşturulurken sık rastlanan bir bulgu seçildiğinde ortaya çıkacak listenin kabarık olacağı açıktır. Daha nadir görülen bir bulgu seçildiğinde ise ayırıcı tanıya gitmek kolaylaşacaktır. Örneğin, seçilecek bulgular arasında dil büyüklüğü, omfoloselden daha değerli bir kriterdir. Erken embriyonik orijini olan anomalinin seçimi belirleyicidir çünkü bazı anomaliler ilk gelişen anomaliye sekonder olarak ortaya çıkabilir. Örneğin, iskelet displazilerinde, aberan el içi çizgilenmeleri ya da mikrognati sonucu oluşan yarık damak tanı koydurucu kriterler arasına girmemelidir. İlk araştırma sonrasında ortaya çıkan ön tanı listesindeki sendromların bulguları hasta olgununkilerle karşılaştırılırken fotoğrafların varlığı büyük yarar sağlayacaktır. Bu aşama sonrasında olası tanıların listesi küçülmüş olacaktır. Kesin tanıya varmada

bundan sonraki aşamalarda, bilimsel dergilerde hastalık ile ilgili çıkan makalelerin incelenmesi veya çalışmalarını düşünülen sendrom üzerinde yoğunlaştırmış bir merkezin uzmanları ile konsültasyon tanının doğruluk ihtimalini arttıracaktır. Taramaya hangi semptomların dahil edileceği ve seçim kriterlerinin nasıl değerlendirileceği kullanıcıya bağlıdır. Bu bakımdan, yöntemlerin yararlılıkları kullanıcının beceri ve tecrübesine bağlıdır (Aase JM, 1990).

Bilgisayarın klinik genetikteki kullanım alanlarına değinmeden evvel aydınlatılması gereken önemli bir nokta bilgisayarın işlevinin yardımcı bir araç olmaktan ileri gitmediğidir. Bilgisayarın kullanım alanlarının olabildiğince genişletilmesi ve günlük hayatta kabul görebilmesi için ilk önce "insanın yerini alacak makine" imajından kurtulması gerekmektedir. İnsan faktörü göz önüne alınmadan düzenlenen bilgisayar sistemleri, çok gelişmiş bir teknolojik sistemin dahi günlük hayatta işe yaramadığını göstermiştir (Rubinstein ve ark., 1984).

2.A. KLİNİK GENETİK "OFFICE MANAGEMENT" SİSTEMLERİ

Bilgi işlem teknolojisinin genetik bilim dalı çalışanlarına sunduğu çok çeşitli olanaklar vardır. Bunlar, hasta kayıt sisteminin modernleştirilmesi ile rutin işlemlerin hız kazanmasını, hasta takibinin etkinleştirilmesini ve merkezde kayıtlı bulunan her türlü tıbbi ve bilimsel verinin kısa sürede ve kolaylıkla saklanması, erişilmesi, iletilmesi ve bilimsel / istatistiksel açıdan anlamlılığının sınanmasını mümkün hale getirecek donanımlardır. Bilgisayar teknolojisinin bugünkü imkanları ile bu amaca yönelik hazırlanacak ideal bir klinik genetik "office management" sistemi (CGOMS) aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

_Hasta randevu kayıtları

_Hasta takibi - hatırlatma modülü

_Hasta bilgileri - veri tabanı (İsim ve soyadı, adres, telefonlar, öykü, FM bulguları, raporlar, yazışmalar, laboratuvar sonuçları)

_Aile ağacı programı

- _Literatür tarama sistemi
- _Sendrom Database sistemi
- _CD-ROM
- _Fax / Modem kartı
- _Network sistemi (Diliberti JH, 1988).

Hastaya ait bilgilerin bir veri tabanına kayıt edilmiş olmasının sayısız faydası vardır. Örneğin, genetik polikliniğimizdeki hasta kayıtları protokol numaralarına göre sıralanmış dosyalarda kayıtlı tutulmaktadır. Hastalarımızın büyük çoğunluğu üzerinde protokol numarasının yazılı olduğu genetik kartlarını yanlarında getirmediklerinden, poliklinik sekreteri hasta protokol numarasını soyadına göre fihristten taramak zorunda kalır. Pratikte çok fazla zaman kaybına sebep olan bu işlem, bilgisayar aracılığı ile sekreterin sadece birkaç saniyesine malolacaktır. Hasta veya ailesine ulaşılmak istendiğinde de, önce dosyasının çıkartılıp oradaki kayıtlardan adres ve telefonların aranması yerine, veri tabanı programı aracılığı ile aynı bilgiye ulaşmak birkaç saniyeden fazla sürmeyecektir. Hasta randevu kayıtlarının bir randevu defteri yerine bilgisayarda kayıtlı bulunması genetik kartlarını kaybettikleri için randevu günlerini yeniden öğrenmek isteyen hastalara kolaylık sağlayacaktır. Hasta takibi - hatırlatma modülü, hasta takibinin aksamadan yürütülmesini kolaylaştıracak ve zevkli bir hale getirecektir. Veri tabanı programının hasta kayıtları bölümüne eklenebilen bir epikriz sayfası hastaya ait tüm bilgilerin birarada kayıtlı bulunmasını sağlayacaktır. Veri tabanı programı sayesinde, hasta ve ailesi ile ilgili yurtiçi ya da yurtdışındaki diğer merkezlerle yapılacak tüm yazışmalar da yine birarada saklanabilecektir (Diliberti JH, 1988).

Üniversite hastanesine yerleştirilecek bir veri tabanı programı ile her türlü tıbbi ve bilimsel verinin kısa sürede ve kolaylıkla saklanması, erişilmesi, iletilmesi ve bilimsel / istatistiksel açıdan anlamlılığının sınanmasını mümkün hale getireceği düşünülürse sekreteryaya sağladığı kolaylıklardan çok

araştırmalara getireceği katkıların bilim açısından çok daha anlamlı olduğu görülecektir.

Aile ağacı programları, pedigrilerin bilgisayar aracılığı ile çizilmesini sağlayan programlardır. Sunulacak veya yayınlanacak araştırmalarda kullanılacak aile ağaçlarının düzgün (insan elinin ve gözünün yapacağı hatalardan etkilenmeden) hazırlanabilmesi ve gerektiğinde pedigrilerin kolaylıkla kopyalanabilmesini sağlarlar. Pedigri analizi ve bazı matematik hesaplarına (Bayesian analiz metodu gibi) dayanarak risk hesaplayan programlar da geliştirilmiştir (Arena ve Lubs, 1991; Lathrop ve ark., 1984; Heuch I, 1972).

CD-ROM (Compact Disk - Read Only Memory) yaklaşık bir disk-player büyüklüğünde ve CD'lerde kayıtlı olan her türlü bilgiyi (Med-Line Tarama, Dismorfoloji fotoğraf atlası, vb.) bilgisayar ekranına görüntü olarak yansıtan makinelerdir. CD disketleri yeni verilerin eklenmesine izin vermeyen sadece okunabilir olan bellek yapısına sahiptirler (Boros ve ark., 1992).

Network sistemi herhangi bir merkez çalışanlarının birden fazla odada (katta) buldukları ortamlarda odalar/katlar arası bilgi alış-veriş ve genel iletişim olanaklarının geliştirilmesi esasına dayanmaktadır. Sistemin işlemesi için tek bir bilgisayarın varlığı yeterlidir, diğer odalarda bu ana bilgisayara bağlı monitörlerin (bilgisayar ekranlarının) bulunması yeterli olacaktır. Örneğin dört katta odaları bulunan genetik merkezi çalışanları bilgisayar ekranından o gün randevulu hastaların kimler olduğunu kolaylıkla öğrenebilecek veya hasta ile ilgili bir bilgiyi kontrol etmek istediklerinde aradıkları veriye bilgisayar vasıtasıyla anında ulaşabileceklerdir (Tierney ve ark., 1993).

Fax / Modem Kartı bilgisayarın uluslararası iletişim ağına girmesine olanak sağlayan, dünyanın herhangi bir yerinde işler haldeki bir bilgisayara direkt olarak bağlanarak haberleşmeyi ve bilgi alış-verişini mümkün kılan bir araçtır. Network sisteminin katlar arasında sağladığı iletişimi uluslararası mekanda gerçekleştirmeye yarar (Frankenfeld FM, 1993).

Tüm bu sistemlerin varlığı kağıt kullanımını en aza indirecek, böylece organize bilgi depolanmasını ve kayıtlı bilgilere kolaylıkla ulaşılmasını sağlayacaktır. Hastanelerde bir sorun oluşturan yer / mekan problemine de çözüm getirilmiş olacaktır. Bir masa ve birkaç iskemle ile yüzlerce dosyanın bulunduğu bir sekreterlik odasına yerleştirilecek "office management" sistemi sekreteri fihrist defteri, randevu defteri, hasta kayıt defteri, yurtiçi ve yurtdışı yazışma dosyalarından kurtaracaktır. Tüm bunlar, dosyalar halinde, yedekleri ile birlikte bilgisayarda kayıtlı saklanabilmektedir. Bilgisayarın başına gelebilecek teknik arızalar için önlem alınması, tüm verilerin birer kopyasını disketlere yüklemekle sağlanabilecektir.

2.B. TIBBİ LİTERATÜR TARAMA SİSTEMLERİ

Genetik, mevcut tıp dalları arasında uluslararası iletişim ve işbirliğinin belki de en fazla uygulandığı bir bilim dalıdır çünkü dünyada hiçbir genetik merkezi, genetik hastalıkların tümüne kendi koşullarında post ve prenatal tanı olanakları sunamamaktadır. Gerçekte, belli merkezler belli hastalıklar üzerinde araştırmalarını yoğunlaştırmakta ve bu konuda uzmanlaşmaktadırlar. Bunun doğal sonucu olarak, ortak çalışma çok önem kazanmakta ve haberleşmede hızlilik ancak bilgisayarlar ile sağlanabilecek uluslararası bir iletişim ağının gerekliliğini gündeme getirmektedir. Özellikle genetik hastalıklar ile ilgili yeni bilgilere hızla ve kolaylıkla ulaşabilmek için bazı literatür tarama sistemleri geliştirilmiştir.

2.a. Medline Search of the National Library of Medicine (NLM)

Tıbbi literatür tarama programlarının en eskisi ve belki de en yaygın olanı Medline Search of National Medicine (NLM) database sistemidir. Bu sistem ilgili tıbbi yayınların saptanmasında büyük kolaylıklar getirmiş olmakla birlikte dismorfoloji konusunda halen önemli eksikleri vardır. Medline taraması Medical subject headings (MESH) adı verilen ve makale ile ilgili NLM uzmanlarının

hazırladıkları açıklayıcı konu başlıkları ile yapılmaktadır. MESH terimleri çoğu zaman dismorfologların yaygın olarak kullandıkları sınıflandırmalara uymamaktadır. Bunun sonucunda, ilgili makalelerin bir kısmı atlanmakta ve konu ile ilgili olmayan makaleler tanımlanmaktadır. Anahtar kelimeler (keywords) bazen MESH terimlerinden daha faydalı olabilmektedir fakat, klinik genetikçinin kullanabileceği kelimeler de NLM uzmanlarının seçtikleri ile sınırlıdır. Bilgisayarlarla veri saklama teknikleri geliştikçe, makalenin tüm içeriğinden yola çıkarak tarama yapmak mümkün olabilecektir ki bu yolda önemli ilerlemeler şimdiden gerçekleşmiştir. Geleceğin sistemleri değişik dillerde sorgulara olanak sağlayacak, tıbbi terimleri anlayacak veya makale, abstract veya kitabın tümüne istendiğinde ulaşılabilir nitelikte olacaktır. Ayrıca normal bir sorgu cümlesini de anlayarak (!) bilgisayar diline çevirip işlemi gerçekleştirdikten sonra yine konuşma dilinde kullanıcıya verebilecek şekilde düzenlenecektir. Bu da yapay zeka ve uzman sistemlerinin ileri literatür database sistemlerine entegre edilmesiyle mümkün olacaktır. Uzman sistemlerine bir örnek, geliştirilmiş bir bibliografik database sistemi olan OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man) dir (Diliberti JH, 1988).

2.b. On-Line Mendelian Inheritance in Man (OMIM)

Uzman sistemleri insanın düşünce tarzını taklit eden bilgisayar programlarıdır. Bu tip sistemler, tıbbın diğer dallarında 1970'lerden beri denenmektedir. Dombal ve ark. tıp doktorları ile bilgisayar programlarının akut karın ağrılarında tanı koymadaki başarı oranlarını karşılaştıran bir çalışma yapmışlardır. 304 vaka üzerindeki araştırmaları sonucunda bilgisayarın doğru tanıya varma yüzdesi %91.8 olarak bulunmuştur ve bu yüzde uzman doktor grubundan elde edilenden daha iyi bir sonuçtur (Dombal ve ark., 1972). İç Hastalıkları üzerine geliştirilmiş Caduceus (Internist-I) adlı daha kapsamlı bir başka araştırma ile uzman sistemlerin etkinliği incelenmiştir. Programa 3500'den fazla bulgusu olan 500 hastalık kayıt edilmiştir. "Massachusetts General Hospital"

in hasta kayıtları ile karşılaştırıldığında doğru tanı koymada bu büyük merkezin doktorlarından biraz daha az başarılı olduğu tesbit edilmiştir (Milller ve ark., 1982). Uzman sistemlerinin etkin olarak geliştirildiği diğer tıp dallarından bazıları, sağlam çocuk (pediatric growth assesment) (Wilson ve Schoenfeld, 1986), melanoma değerlendirmeleri (Dhawan, 1988), histopatoloji (Bartels ve Hiesel, 1989) psikiatri (Morelli ve ark., 1987) ve dermatolojidir (Stoecker, 1986) (Schorderet DF, 1991; Kerschberg L, 1986).

McKusick'in "*Mendelian Inheritance in Man*" adlı kataloğu 1987 yılından beri modem kartı olan herhangi bir bilgisayarla ulaşılabilir şekilde programlanmıştır. Bu sistem sayesinde kitaptaki bilgilere ulaşmanın hızlandırılmasının yanısıra kataloğun update edilmesi de kolaylaştırılmıştır. On-Line Mendelian Inheritance in Man (OMIM) adı verilen bu program Ulusal Tıp Kütüphanesinin İletişim Merkezi'nde (Lister Hill National Center) programlanmıştır. OMIM için kullanılan software IRX (Information Retrieval Experiment) de yine bu merkezde, kullanımı anlaşılır bir şekilde (easy to use) hazırlanmıştır. OMIM Howard Hughes Tıp Enstitüsü tarafından desteklenmekte olup Johns Hopkins Üniversitesi Welch Kütüphanesi'nden c30155030 kodlu elektronik adresten Telenet vasıtasıyla ücretsiz olarak elde edilebilir (Schorderet DF, 1991).

Program çalıştırdıktan sonra "ana bulguları boy kısalığı ve mikrosefali olan tanıları dök!" veya "boy kısalığı ve mikrosefali" gibi değişik tipte sorgu cümlelerine cevap verebilecek şekilde düzenlenmiştir. Sorgu tamamlanınca OMIM istenen bilgilere ait tanı ve literatürün sayısını belirler ve daha ayrıntılı bir sorgu girilmesini bekler. Alan kısıtlayıcı (Field restriktors) belirlenmediğinde program tüm database'i tarar. İstendiğinde tarama sadece başlıkların veya referansların belirtileceği bir şekilde daraltılabilir. D.F.Schorderet'in bir araştırmasına göre OMIM'in bir uzman sistem olarak tanıya varmadaki doğruluk derecesi %76 olarak hesaplanmıştır (Schorderet DF, 1991).

2.C SENDROM DATABASE SİSTEMLERİ

Tıbbi genetik alanında yaygın olarak kullanılan bilgisayar programlarının başında klinik genetikçilerin kesin tanıya varmalarına yardımcı programlar gelir. 1970'lerin başından beri bu amaca yönelik geliştirilen programlara sendrom database sistemleri (SDS) adı verilir. Kişisel bilgisayarların (Personel computer, PC) maliyetlerindeki düşüş ve kullanışlı, "insana yakın" SDS'lerin oluşturulması, bilgisayarların klinik genetikte bu amaca yönelik kullanımını belirgin ölçüde arttırmıştır.

Modern database sistemlerinin çoğu ilişkisel veritabanı (relational) modeli kullanılarak oluşturulmuştur. Bu modelde veriler için elektronik veri tablolama programlarındaki (Excell, Lotus I, II, III, SPSS) gibi tablolar oluşturulur. Tablodaki yatay verilerin herbiri bir sendromu, dikey verilerin herbiri de bir fizik muayene bulgusunu temsil eder.

Sendrom	Bulgular			
	MR	KKH	İskelet	Hipospadias
Down	+	+	-	-
Akondroplazi	-	-	+	-

Uzun bir listede ayırıcı tanıya gidilmek istendiğinde sendrom tablolarının kullanımı hiç de pratik değildir. Klinik genetikçi listeyi sıradan inceleyerek, hasta olgusunun fizik muayene bulgularını içeren sendromları işaretlemek şartıyla bu tablolardan yararlanabilir. Her olgunun tek bir sütunda teker teker işaretlendiği düşünülürse böylesine zaman alan ve tekrara dayalı bir işlemi bir bilgisayara yaptırmak kuşkusuz tercih edilecektir. Bu iş için hazırlanmış bilgisayar programlarından yaygın olarak kullanılan iki database sistemi LDD (London Dysmorphology Database) ve POSSUM'dur (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations) (Diliberti JH, 1988).

3.a. London Dysmorphology Database (LDD)

LDD 1984 yılında ilk defa açıklandığı şekliyle non-kromozomal malformasyon sendromlarından 900 sendrom ve 1200 semptomu içeren bir bilgisayar data bankasıdır. LDD relational database dilinde dBase (version II veya III) yazılmış olup verilerin dahil olduğu geniş bir dosya grubu (file set) ile verilere ulaşmayı hızlandıran ek dosyalar içerir. Programın kullanıcılarına sunduğu olanaklardan belki de en önemlisi "kod girişi / tarama / arama" (code entry / review / search) fonksiyonudur. Kullanıcı, klinik bulgular listesinden kendi olgusunda bulunanları kademeli olarak işaretleyerek bir seçim yapar. Örneğin, hastasında yarık dudak bulunan kişi, ilk genel tablodan 11 kodu ile ağız bölgesini işaretler. Ekranda beliren ikinci tablo, daha detaylı bir tanımlama olanağı sağlar. Burada üst dudak, genel anomaliler kısmı işaretlenir. 3.aşamada ise 01 kodu ile "non-midline cleft-upper lip" işaretlenir. Bundan sonra yarık dudak anomalisi sendrom database sisteminde 11.04.01 kodu ile aranabilir. Database 18.03.04 kodu ile kolon tümörleri ve 30.10.07 kodu ile "kas zayıflığı - myopati" tarandığında tek bir sendromu, "Ruvalcaba - Myre Sendromu"nu işaretleyecektir. Karın bölgesi genel anomalileri 18.01 ve kas genel anomalileri 30.01 gibi daha genel kategoriler işaretlendiğinde ise içinde Ruvalcaba-Myre sendromunun dahil olduğu bir düzine sendromu listeleyecektir (Winter ve ark., 1984).

Kullanıcının tarama işlemi sırasındaki stratejisi listelerin niteliği hakkında belirleyici olacaktır. Seçilen bulgu ne kadar ender görülüyorsa, sistemin çıkartacağı sendrom listesi de o oranda kısa olacaktır. LDD, kullanıcıya birden fazla bulguyu aynı anda tarama imkanı sunduğundan daha spesifik olmak da mümkündür. Yine, seçilen bulguların sayısı ne kadar kabarıksa, sistemin çıkartacağı sendrom listesi de o oranda kısa olacaktır. Kullanıcının çok genel olmayan ve olası tanıların gözden kaçmasına neden olacak kadar kapsamlı olmayan bir strateji belirlemesi programdan optimum olarak yararlanılabilmesi açısından büyük önem taşır (Winter ve ark., 1984).

LDD'nin kullanıcılarının hizmetine sunduğu diğer özellikler arasında dismorfoloğun kendi hasta database'ini oluşturma esnekliğini sağlaması, database kullanılan sendromlarda referans göstermesi ve database'deki her sendrom için eşlik eden klinik bulguları gösteren hazır tabloları göstermesi sayılabilir. Ayrıca, hasta database'i kaydedilirken bir yandan da sendrom tarama işlemi yürütülebilir. Bu olanak kullanıcıya daha evvel tariflediği bir sendromu tanımlamasını sağlar (Winter ve ark., 1984).

LDD sadece belirli bir nomenklatür için sınırlı sayıda kod kabul ettiği için tarama kriterleri ile tablo verileri arasında bir standardizasyon oluşmuştur. Bu standartlar kullanıcıyı pratik ama programın yazarının kriterleriyle belirlenmiş bir hiyerşik nomenklatürü sunar. Morfolojik anomalilerin kodlanması ve nomenklatür ile ilgili uluslararası bir standardın bulunmayışı LDD ve benzer programları uzun vadeli bir çözüm olmaktan uzaklaştırmaktadır. Programın kısıtlayıcı bir diğer özelliği, kantifikasyon ve belirsizlikleri ile ilgilidir. Belli bir sendromda belli bir bulgunun belli oranda gözükmesi, program tarafından mantıklı bir şekilde değerlendirilememekte, sadece bir bilgi olarak kayıt edilmektedir. Belli bir bulgu bir sendroma %90 oranında eşlik ediyorsa, bu bulgunun kullanıcının olgusunda bulunmaması, o sendromun ayırıcı tanıda yer almamasına neden olacaktır. Bir sendroma nadiren eşlik eden bir bulgunun var/yok mantığı ile işleyen sisteme dahil edilmesi de yanıltıcı olacağından database'den çıkartılması uygun olacaktır. Daha geliştirilmiş bir programda her bulgu için istatistiki korrelasyonlar işletilebilir ki bu, gerekli verileri oluşturmayı gerektirdiğinden çok zaman alıcı olacaktır. Bir başka çözüm önerisi, yapay zeka veya uzman sistem metodlarının kullanılmasıdır (Winter ve ark., 1984; Diliberti JH, 1988).

LDD daha sonra, klinik genetikçilerin ve pediatristlerin yanısıra, patologların oftalmologların, nörologların da yararlanacağı şekilde geliştirilmiş ve **Oxford Medical Databases (OMD)** adı altında **London Neurogenetics**

Database (LND) ve Human Cytogenetics Database (HCD) programları ile birlikte kullanıcıların hizmetine sunulmaya başlanmıştır (Brandl ve ark., 1987).

LDD ilk çıktığında en önemli eksiklerinden biri kromozomal sendromları içermemesiydi. 1987 yılında database'e sitogenetik veri eklemeyi amaçlayan J. Brandl ve T. Grimm, Albert Schinzel'in "*Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man*" adlı kitabını esas alarak programa bir ek yapmışlardır (Schinzel A, 1983). Program bu geliştirilmiş haliyle 1500'ün üzerinde sendrom, 1400'ün üzerinde bulgu ve 3500'ün üzerinde kaynak hakkında kayıt içermektedir. J. Brandl ve T. Grimm, her yeni sendrom için 28 yeni bulgu eklemiştir. A. Schinzel'in klinik tanımlarına ek olarak, nadir anomaliler için sitogenetik ile ilgili güncel yayınlar kullanmışlardır. 28 semptomdan daha fazla bulgusu olan kromozom anomalilerinde en az üç önemli kaynağa danışılarak seçime gitmişler ve dahil ettikleri bulguları, tarif edilenlerin yüzdesi olarak ifade etmişlerdir. Verileri, sık görülen ama spesifik olmayan semptomlar ile nadir görülen fakat diagnostik özellikleri yüksek semptomlardan oluşturmuşlardır. Mevcut listeye ekledikleri tüm yeni sendromları Dr. Michael Baraitser (Londra), Dr. Robin Winter (Londra) ve Prof. Albert Schinzel (Zurich) ile konsülte etmişlerdir. Programın bu haliyle hasta fotoğrafları ile karşılaştırmalar yapılmak istendiğinde kompüterize sitogenetik veritabanını bilgilerin kaynağı olan Schinzel kataloğu ile beraber kullanmak gerekiyordu (Winter RM, Baraitser M, 1990).

Oxford Medical Database programlarından biri olarak Dr. Albert Schinzel tarafından hazırlanmış Human Cytogenetic Database, programın son halidir. HCD, 150'nin üstünde dergi ve makalelerden toplanan 5000'in üzerinde literatür olgusu hakkında bilgi ve 1200 anomali içermektedir. OMD, dismorfoloji database'inde açıklanan mental retardasyon ve malformasyon sendromlarının klinik fotoğraflarını içeren bir fotoğraf atlasını (Photo Library) da bir CD-ROM aracılığıyla kullanıcıların hizmetine sunmaktadır. Renkli ve siyah-beyaz fotoğraflar ile grafilardan oluşan yaklaşık 5000 resim bir Compact Disk'de kayıtlıdır. Böylece, hasta fotoğrafları ile yapılmak istenen karşılaştırmalar bir CD-

ROM sayesinde bilgisayar ekranından yapılabilmektedir (Winter RM, Baraitser M, 1990).

London Neurogenetics Database ise, LDD'ye ek olarak, nöroradyoloji, nörofizyoloji ve nöropatoloji ile ilgili daha ayrıntılı bilgileri kapsayan bir program olarak geliştirilmiştir. 14144 referansın verildiği 1993 versiyonunda merkezi ve periferik sinir sistemini etkileyen 2198 sendrom ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiştir (Winter RM, Baraitser M, 1990).

3.b. Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations (POSSUM)

POSSUM 1800'ün üstünde sendrom ve 1500'ün üstünde olguya ait bilgi içeren, bir videodisk aracılığıyla sendromlara ve diğer hasta olgulara ait 25,000'in üstünde renkli fotoğraf ve binlerce grafi gösterebilen bir diğer sendrom database sistemidir. LDD'de olduğu gibi hasta olguların bulguları kodlanarak tanımlanır, ayrıca olası sendromlar listesi ile beraber o sendroma uyan hastaların fotoğrafları video ekranında izlenebilir. Fotoğraflar "Melbourne Royal Children's Hospital" (Avustralya) 'daki hasta çocukların fotoğrafları ile diğer merkezlerden gönderilen vakaların fotoğraflarından oluşmaktadır. Sendromlar hakkında bilgiler güncel tıbbi literatürden alınmış olup LDD ve GENDIAG (Genetics database from France) ile karşılaştırılmıştır. Kaydı bulunan her sendrom ayrıca Victor A. McKusick'in "Mendelian Inheritance in Man" adlı kataloğu (McKusick, 1992) ve "Birth Defect Encyclopedia" ile karşılaştırılmıştır (Buyse ML, 1990). Database'de literatür referansları ve vakalarla ilgili yorumlar da bulunmaktadır. Hem sık rastlanan, hem de nadir olarak gözükten olgular, fotoğraf kayıtları ile birlikte kayıt edilmiştir. Bunlara iki veya daha fazla konjenital anomalisi olan sendromlar, belirli fenotipik özellikleri olan kromozom anomalileri ve iskelet displazileri dahildir. Diğer pediatrik ve nörolojik hastalıklar ancak multiple konjenital anomaliler ile dismorfizm mevcudiyetinde eklenmiştir. İzole konjenital anomaliler programın dışında tutulmuştur. POSSUM'da kayıtlı

olan olguların çoğunun takibi devam ettiğinden, yaşlanan hastaların veri ve fotoğrafları düzenli olarak update edilmektedir. Bu kayıtlar, hastalıkların prognozu ve hasta olgular arasındaki ekspresivite farklılığını göstermesi açısından aydınlatıcı olmaktadır. POSSUM ayrıca, sendromları karakterize eden bulguları açıklamakta kullanılan terminolojiyi anlatan resimli bir atlas sunmaktadır. Programın bir diğer özelliği de sendromlar hakkında bilgi edinilebilecek bir katalog / referans olarak kullanılabilmesidir (Diliberty JH, 1988; POSSUM) .

POSSUM'un kullanıcısı, olgusundaki önemli bulguları seçer, daha sonra belirlediği özellikleri Database'in sunduğu sözlükten işaretler. Program olası sendromların listesini çıkartır ve LDD sendrom tarama sistemine ek olarak aday tanılar hakkında literatür bilgisi ile örnek olguların fotoğraflarını ayrıntılı klinik bulguların listesi ile gösterir. Programın en büyük özelliği bu işlemi birkaç saniyede gerçekleştirmesidir, ilk tarama sonucunda bir tanıya varamayan kullanıcı alternatif taramalar için fazlasıyla zaman kazanmış olur. Program bilgisayar kullanımında hiçbir tecrübesi olmayan kişilerin yararlanabileceği şekilde hazırlanmıştır. Kullanımında bilgisayar klavyesinin birkaç tuşuna basmak yeterlidir. Programın gerektirdiği işlem için hangi tuşa basılacağı hem database ile satılan kitapçıktan hem de istendiğinde yardım komutuyla ekrandan okunabilir. Tecrübeli bir dismorfoloğun kullanımında programın değişik multiple anomalili olguların %10'unun tanısında etkili olduğu saptanmıştır. Özet olarak POSSUM, sendromların tanınmasında yardımcıdır, gerekli veriye ulaşmak isteyen kullanıcıya zaman kazandırır, bir klinikçinin aktif çalışma hayatında görebileceği sendrom sayısının çok üzerinde (1800'ün üstünde) sendrom hakkında detaylı bilgi verir, referans kitapları ve literatür taramalarında harcanacak zamanı minimuma indirir. Bütün bu bilgilere ulaşmak için bir iki tuşa basmak yeterlidir. POSSUM'a kayıtlı veri ve fotoğraflar düzgün olarak update edilmektedir, ancak kullanıcı istediğinde kendi fotoğraflarını programa dahil etme özgürlüğüne sahip değildir (Diliberty JH, 1988).

POSSUM'a ek olarak geliştirilen **OSSUM** programı binlerce fotoğraf, grafi ve çizimler yardımıyla iskelet displazileri ile ilgili zengin bir bilgi kaynağıdır. Tariflenmiş tüm iskelet displazisi sendromları programa dahil edilmiştir. Ayrıca, konusunda dünya çapında bir uzman kabul edilen Dr.David Sillence'in "*chondroosseous histoloji*" üzerine çalışmalarının tümünü içermektedir. POSSUM'da olduğu gibi bilgilerin tümü güncel tıbbi literatürlerden alınmış olup McKusick'in "*Mendelian Inheritance in Man*" adlı kataloğu (McKusick VA, 1992) ile karşılaştırılmıştır. Sendromlarla ilgili genel bilgilerin yanısıra, illustrasyonlar, grafiler ve taranan sendromun ana bulgularının ayrıca özetlendiği bir tablo içerir (OSSUM).



III. MATERYAL VE YÖNTEM :

Araştırma materyalimiz Ocak 1993 - Aralık 1993 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Tıbbi Genetik Bilim Dalı Polikliniğine başvuran hastalar arasından seçilen 1000 hasta ve ailesinin dosyalarıdır. Bunlardan 275 tanesini genetik konsültasyon amacı ile başvuran olgular, 231 tanesini genetik danışma amacı ile, 494 tanesini de prenatal tanı amacı ile başvuran aileler oluşturmaktadır.

Başvuran olguların büyük çoğunluğu daha önce bir doktor (Pediatri, Jinekolog vb.) tarafından görüldükten sonra genetik konsültasyon, genetik danışma ve / veya prenatal tanı amacı ile gönderilen olgulardır. Araştırmamızda yapılan genetik analizler için esas alınan tanımlar genetik bilim dalında ilk incelemeleri sonuçlandıktan sonra dosyalara "ön tanı" olarak kayıt edilen tanımlardır.

Genetik konsültasyon, genetik danışma ve prenatal tanı formlarındaki bilgiler bir ön elemenden geçirilerek Tıbbi Genetik Bilim Dalı için hazırlanan bilgisayar programına kayıt edilmek üzere "hasta döküm analiz formlarına" yazıldı. Bu formlar öncelikle, bilgisayar programının yazılımı tamamlanmadan dosya tarama işleminin başlatılabilmesi için hazırlandı. Aşağıda genetik konsültasyon (GK), genetik danışma (GD) ve prenatal tanı (PT) hasta ve ailelerinin döküm analiz formlarına birer örnek gösterilmiştir.

HASTA DÖKÜM ANALİZ FORMU

Hasta Adı ve Soyadı : Aysel DERİN PT GD GK
Protokol Numarası : 6914/93 Kan No. : 825/93 Anne Kan No:
Baba Kan No: PT Prot No:
Başvuru Tarihi : 07.12.93
Doğum Tarihi : 22.08.92
Telefon Numarası : 0216.312.27.03 - 0212.564.36.76
Adres :
Anne adı : Hacer Derin
DT / Yeri : 12.07.72 / Isparta
Boy / Sağlık durumu : 1.63 / Sağlıklı
Eğitim / Meslek : İlkokul / Ev hanımı
Son Adet Tarihi : -
Gebelik Haftası : -
Baba adı : Necdet Derin
DT / Yeri : 01.01.65 / Eğridir
Boy / Sağlık durumu : 1.75 / Sağlıklı
Eğitim / Meslek : İlkokul / Serbest
Akrabalık : Yok
G 2 P1 Ab1 Canlı 1
Gönderiliş nedeni : Down Sendromu
Gönderen Dr. /Branşı / Kurumu : Doç.Dr.Emel Cebeci / Pediatri / Özel
Ödeme şekli : Yeşilkart Problem : Evet **Hayır**
Ön tanılar : Down Sendromu, KKH, Kromozom anomalisi
Kalıtım Şekli : Tek gen / Kromozom an / MFK / Sınıflandırılmayan
Kesin Tanı : Serbest Trizomi, Down Sendromu + KKH
Lab. Testi / Tarihi : US / TACVS / TCCVS / AS / KS / DNA / **KRO** /
ENZİM / 07.12.93
Karyotip : **47, XX, +21**

Hasta Adı ve Soyadı : KAPTANOĞLU PT GD GK

Protokol Numarası : 6840/93 Kan No. : Anne Kan No: 776/93

Baba Kan No: 777/93 PT Prot No:

Başvuru Tarihi : 23.11.93

Doğum Tarihi :

Telefon Numarası : 0212.532.82.41 - 0212.516.63.68

Adres :

Anne adı : Kadriye

DT / Yeri : 02.03.54 / Mardin

Boyu / Sağlık durumu : 1.62 / Sağlıklı

Eğitim / Meslek : Lise / Memur

Son Adet Tarihi : -

Gebelik Haftası : -

Baba adı : Murat

DT / Yeri : 26.07.54 / İstanbul

Boyu / Sağlık durumu : 1.72 / Sağlıklı

Eğitim / Meslek : Lise / Memur

Akrabalık : Yok

G 3 P 0 Ab 3 Canlı 0

Gönderiliş nedeni : **Yineleyen Fetal Kayıplar**

Gönderen Dr. /Branşı / Kurumu : Op.Dr.İsmail Çepni / Kadın-Doğum / CTF

Ödeme şekli : Sevk Problem : Evet **Hayır**

Ön tanılar :

Kalıtım Şekli : Tek gen / Kromozom an / MFK / Sınıflandırılmayan

Kesin Tanı :

Lab. Testi / Tarihi : US / TACVS / TCCVS / AS / KS / DNA / **KRO** /

ENZİM / 21.12.93

Karyotip : [NNN] Normal Anne (46, XX) ve Normal Baba (46, XY)

Hasta Adı ve Soyadı : BEYHAN **PT** **GD** **GK**

Protokol Numarası : 5645/93 Kan No. : Anne Kan No: Baba Kan No:

PT Prot No: A 461/93

Başvuru Tarihi : 09.02.93

Doğum Tarihi :

Telefon Numarası : 0216.530.39.85 Adres :

Anne adı : Ayşe

DT / Yeri : 02.05.57 / İstanbul

Boy / Sağlık durumu : - / Sağlıklı

Eğitim / Meslek : Lise / Hemşire

Son Adet Tarihi : 12.10.1992

Gebelik Haftası : 16. GH

Baba adı : Kenan

DT / Yeri : 18.12.59 / İstanbul

Boy / Sağlık durumu : - / Sağlıklı

Eğitim / Meslek : Ortaokul / Teknisyen

Akrabalık : Yok

G 2 P0 Ab1 Canlı 0

Gönderiliş nedeni : **İleri Anne Yaşı**

Gönderen Dr. /Branşı / Kurumu : Doç.Dr.Atıl Yüksel / Kadın-Doğum / İ.Ü.T.F.

Ödeme şekli : Sevk Problem : Evet **Hayır**

Ön tanılar :

Kalıtım Şekli : Tek gen / Kromozom an / MFK / Sınıflandırılmayan

Kesin Tanı :

Lab. Testi / Tarihi : US / TACVS / TCCVS / **AS** / KS / DNA / KRO /

ENZİM / 15.02.93

Karyotip : **46, XX (N)**

Bundan sonraki aşama formdaki bilgilerin bilgisayar programına aktarılması idi. Tıbbi Genetik Bilim Dalı için bir ön çalışma olarak düzenlenen bilgisayar programı (**Cortex Genetic for DOS v.4.0**) Dr. Bekir Fevzi SONAT tarafından hazırlanmıştır. Program geliştirme aracı olarak, ilave donanım harcamaları gerektirmeden, mevcut bilgisayarların tümünde çalıştırılabilir olması gözetilerek DOS işletim sisteminin TEXT modunda Network Compatible olarak **CA-Clipper 5.2 - C** ve **Assembly** dili kullanıldı. Programın tasarımı ve geliştirilmesi esnasında ön planda tutulan amaçların başında Tıbbi Genetik Bilim Dalı'nda yıllardır düzenli ve ayrıntılı şekilde dosyalanmış hasta bilgileri arasından belirli bir amaca uygun olarak seçilmiş veri gruplarını özetleyerek Veritabanı Dosyalarına aktarmak ve son kullanıcının (End User) bu veritabanını programcıya ihtiyaç duymaksızın her an geliştirebilmesine ve değiştirebilmesine olanak sağlamaktı. Sadece programcı tarafından - programın yazıldığı sırada tasarlanmış olan veri deseni - hızlı veri giriş pencereleri ve veri filtreleri ile sınırlanmayıp, son kullanıcının (ki bu kişinin - ne kadar karmaşık olursa olsun, tasarladığı araştırma projesinin amaçlarına ve ayrıntılarına vakıf bir tıbbi personel olacağı varsayılarak) güncel ve bilimsel gereksinimlerine yanıt verecek araçların ayrı bir menü içinde sağlanmasına önem verildi.

Gelecekte daha gelişkin yazılım araç ve ortamları kullanıldığında, biriktirilmiş olan verilerin yeni platformlara kolayca taşınabilmesi amacıyla ve uygulama programının EXE kodunun kullanılmaz olabileceği durumlarda (virüs vs.) verilerin bilgi işlem dünyasındaki (istisnasız) tüm programlar tarafından kullanılabilmesi için uluslararası standartlarda Database formatı (**.DBF -ver3**) kullanıldı. Veri Dosyası formatını sadece programcının bildiği ve sadece uygulama programı tarafından kullanılan BACKUP (yedek alma) ve RESTORE (geri yükleme) yöntemleri yanında, yedekleri alınan veri dosyalarının standart işletim sistemi komutları ile kullanıcı tarafından geri yüklenebilmesi sağlandı.

"Office Management" sistem gereksinimlerine cevap verebilecek ek modüller oluşturuldu. Bunlar ARAÇLAR menüsü içindeki Randevular, Yapılacak

İşler Listesi, Posta Etiketleri ve Form - Mektup Şablonları Dizaynı modülleridir. Genetik bilim dalının yapısal özellikleri göz önünde tutularak, "memo alanları" da dahil, girilen her veri parçasına ulaşabilme, bilimsel sorgulama ifadeleri ile hastalık verilerinin tümünü değerlendirebilme, sınıflandırabilme ve istatistiksel olarak ifade edebilme ve programcıya ihtiyaç duymaksızın ekleme ve düzeltme yapabilme yeteneklerine önem verildi.

Programı ilaveten kullanılan alanlar ve hastalık kodlamaları programın kendi içinde dökümanite edildi. Bu bilgiler bilgisayar klavyesinin F4 tuşuna basıldığında liste halinde ekrandan okunacak şekilde hazırlandı. 1000 hasta ve ailesi için kullanılan alan ve hastalık kodlamalarından bazıları aşağıda gösterilmektedir.

[AAS] Aarskog Sendromu

[AGS] Adrenogenital Sendromu

[AİC] Aicardi Sendromu

[AKE] Akraba Evliliği

[AKO] Akondroplazi

[BMD] Becker Musküler Distrofi

[BWS] Beckwith - Wiedeman Sendromu

[CHH] Cartilage Hair Hipoplazisi

[DDY] Dudak Damak Yarığı

[GAU] Gaucher Hastalığı

[İSK] İskelet Displazisi

[IUGR] Intrauterin Growth Retardation

[JBH] Joubert Bolt Hauser Sendromu

[MET] Metabolik Hastalık

[PAM] Primer Amenore

[SAM] Sekonder Amenore

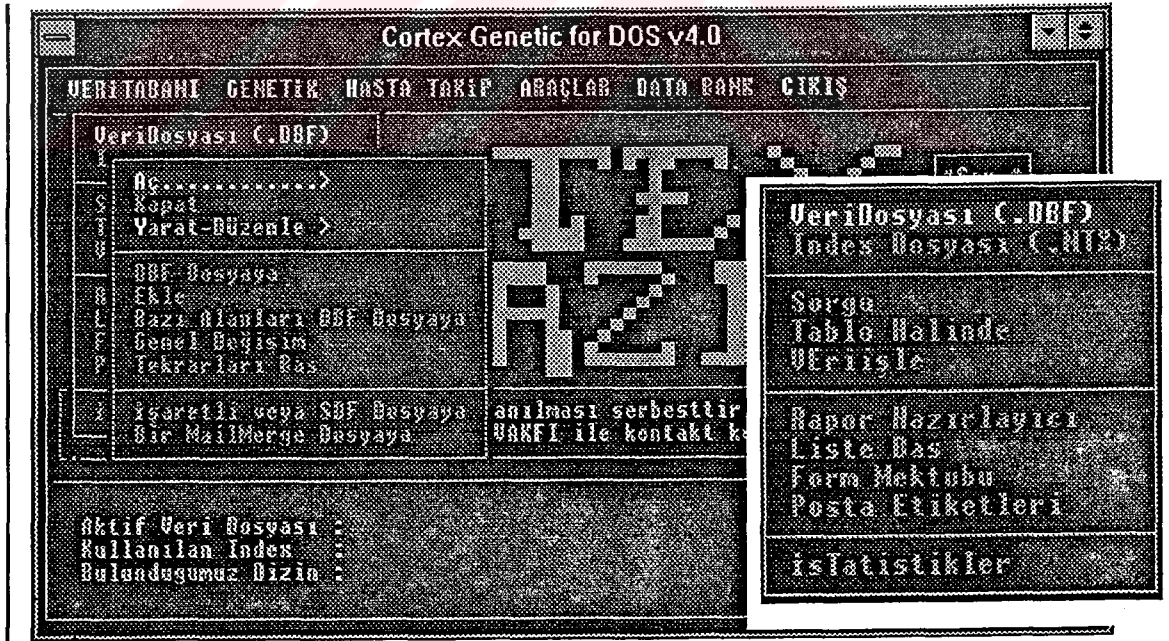
[T21] Trizomi 21

[TRT] Translokasyon Taşıyıcısı Ebeveyn (Anne ve / veya Baba)

Şekil 1'de görülen Genel Amaçlı Veri Tabanı - Araştırma Menüsünün (DBF Dosya) işlevleri kısaca şöyledir:

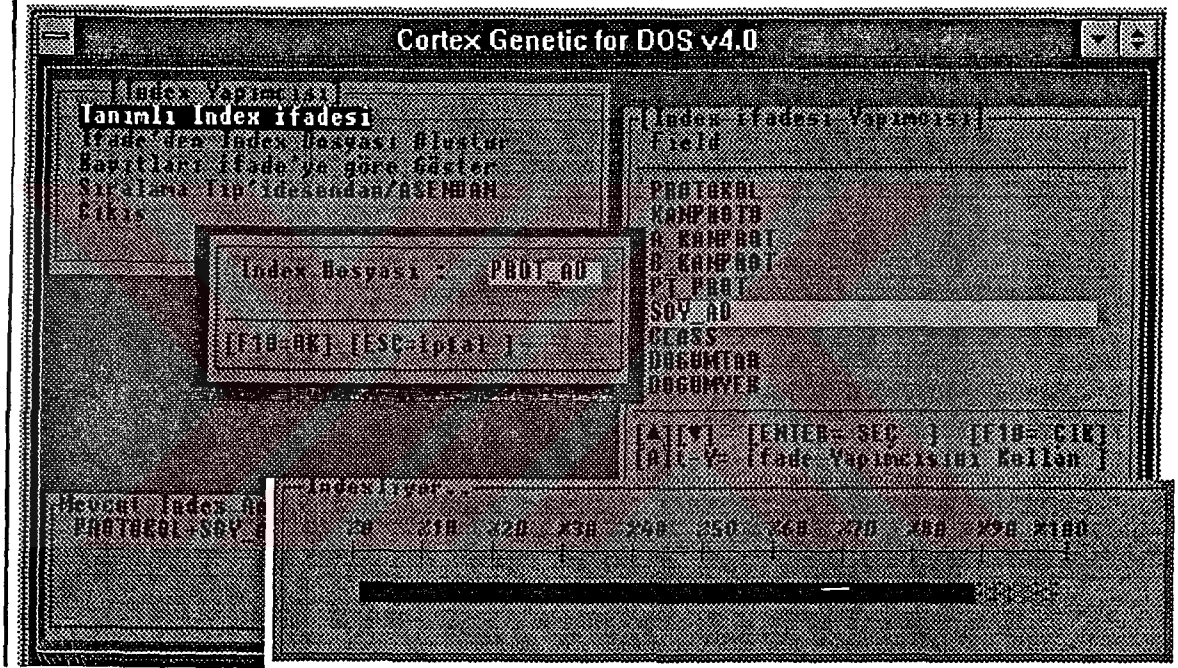
1. Kullanıcının herhangi bir anda ihtiyaç duyduğu veri dosyasını (kullanıcı ile etkileşimli bir arabirimi sağlayarak) oluşturur veya mevcut data formatın değiştirmesine izin verir.
2. Diğer programlar tarafından oluşturulmuş verilerin kendi veri dosyamıza eklenmesini sağlar veya diğer DBF dosyalarından kayıt ekler.
3. Yukarıda anlatılan işlemin tersini yapar.
4. İstenilen veri dosyasının sistemde aktif olarak işlem görmesini sağlar (veya tersini yapar).
5. Veri dosyasının istenilen alanlarının veya belirli bir şartı yerine getirenlerinin (örneğin 35 yaşın üstünde iken Down sendromlu bir çocuğu olmuş anneler) veya tek tek seçilen kayıtları listeler, başka bir dosyaya aktarır, text dosyaya, ekran veya yazıcıya döker.

ŞEKİL 1



Veri tabanı kayıtların sıralı olarak işlenmesi ve istenilen verilere çok hızlı erişim sağlanması için **INDEX** oluşturur, düzeltir, aktifleştirir veya tüm bunların tersini yapar (Şekil 2).

ŞEKİL 2



Veri Tabanı her türlü veri dosyasına veri giriş ekranı ve veri manipüle etme araçları olarak:

- Veri Ekleme, Silme Arama, Sorgulama, Tablolama, Listeleme,
- Rapor veya Form - Mektup Şablon Dizaynı Hazırlama,
- İstenilen Şablona göre Hasta Verilerini Ekran - Text Dosyaya - Yazıcıya Yazdırma,
- Memo Alanlarına dosya transferi gibi menüleri içerir (Şekil 3).

ŞEKİL 3

Cortex Genetic for DOS v4.0
SIBEL VeriBosyası I-S-L-E-M-L-E-R-I

PROTOKOL 1285/98
KONPROT
A-KONPROT
B-KONPROT
KONPROT 486/93
SAY NO ÖZTÜRK, ÖMÜR
CLASS PT
DOĞUM TAR 10/07/93
DOĞUM YER 21638043
BASKI TAR EMİNE
TEL1 05/26/60
TEL2
ADRES1
ADRES2
ADRES3
ANNE ADI
AN DOĞUM YER
AN EĞİTİM
AN MESLEK
AN SAĞLIK
EMİNE
05/26/60
ÜNİVERSİTE MEMU

MEMO alanında (MEMO alanı) (Satar 1) (Kolon 0)

HİRSCHPFR

1. Ad. I. T. F. Genetik ABD. - FİZİK MÜAYENE ÖLÇÜMLERİ

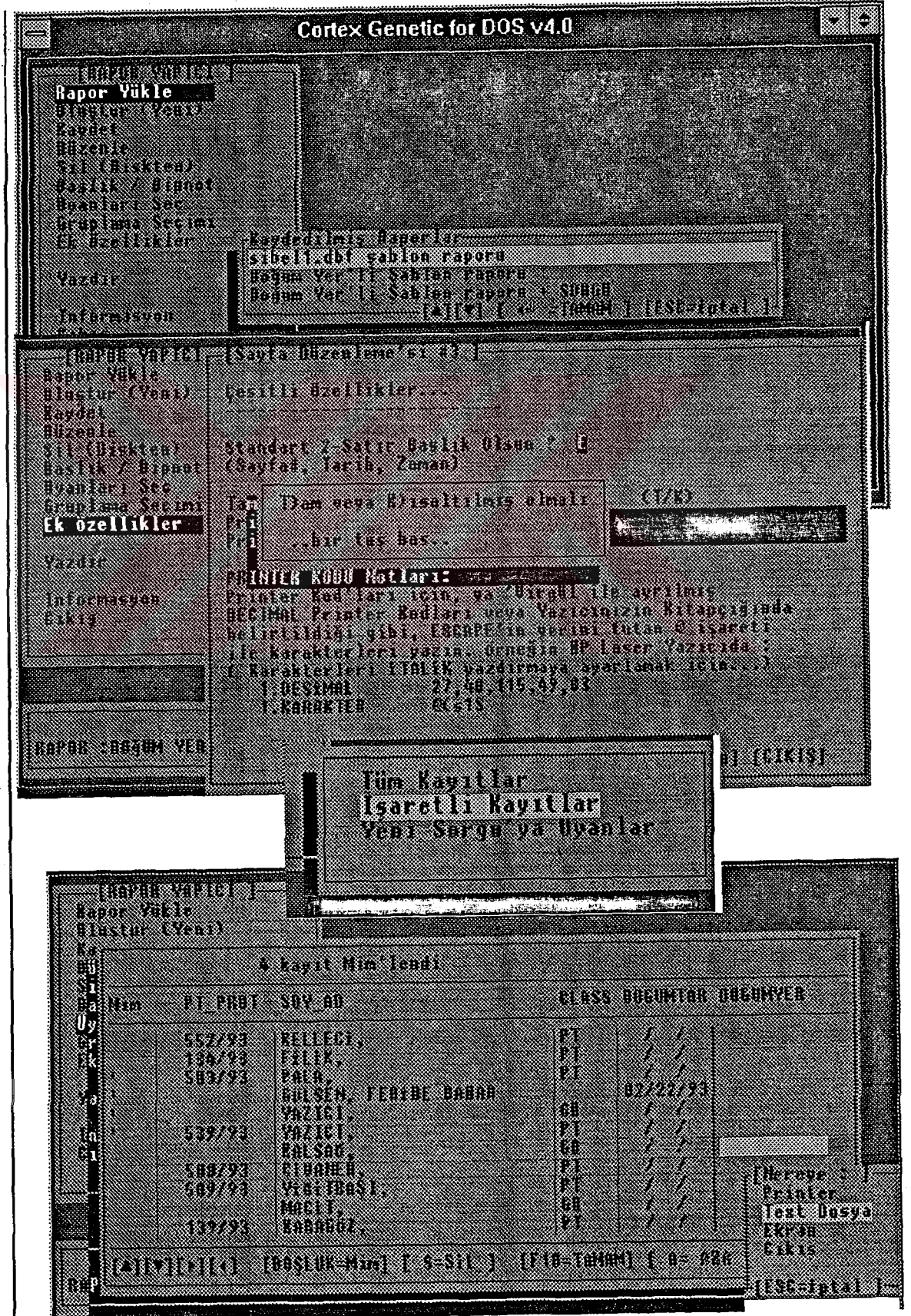
[FID=OK] [ESC=exit] Hastanın Soyadı, Adı : SAĞCI, ZEYNEP Protokol No: 5096/93

* XRD - HİRSCHPFRNG -> BIOPSİ NORMAL -> ADENOKARİNOMUZİS ?
* HİRSCHPFRS - 1/2500
* FİZ/ERKEK - 4/1
* KESİN TANI BIOPSİ İLE KUNULUR.
* SPORADİK ÖLÇÜMLER TAM ÖLÇÜMLERİN %50 - 90 'ı.
* ÖZELLİKLE KİSA SEGMENTİ TİTAN. ÖLÇÜMLERİN UZUN SEGMENTİ TİTAN.
* KİSA FORMU ÖZ BEYİN MEK İLE ACIRILANMAYA ÇALIŞTIRILAN, UZUN FORM: -> İNKOMPLET PENETRANSİ OLAN ÖZ KALITIMLA ACIRILANIR.
* TANI KESİNLİKLE İKE HZD -> 2. Ü. Ö. OLARAK DEĞERLENDİRİLİR.
* HİRSCHPFR KROMOZOM KONSİTRASYON HİRSCHPFRNG 'A BAĞLI DEĞİLDİR... ->
* ZAMAN BU KALITIM GÖZÜMLERİ ALINMALIDIR.
* SAĞCI'N GÖRE, DNA ÇALIŞMALARININ (CEHAYA - İTALYA)
* YAPILABİLECEĞİ BELİRTİLDİ.
* 10/06/93 -> BIOPSİ NORMAL SAĞCI'NIN, DNA DİSTAL 'I TİTAN ADENOKARİNOMUZİS OLABİLECEĞİ GÖRÜLDÜ..

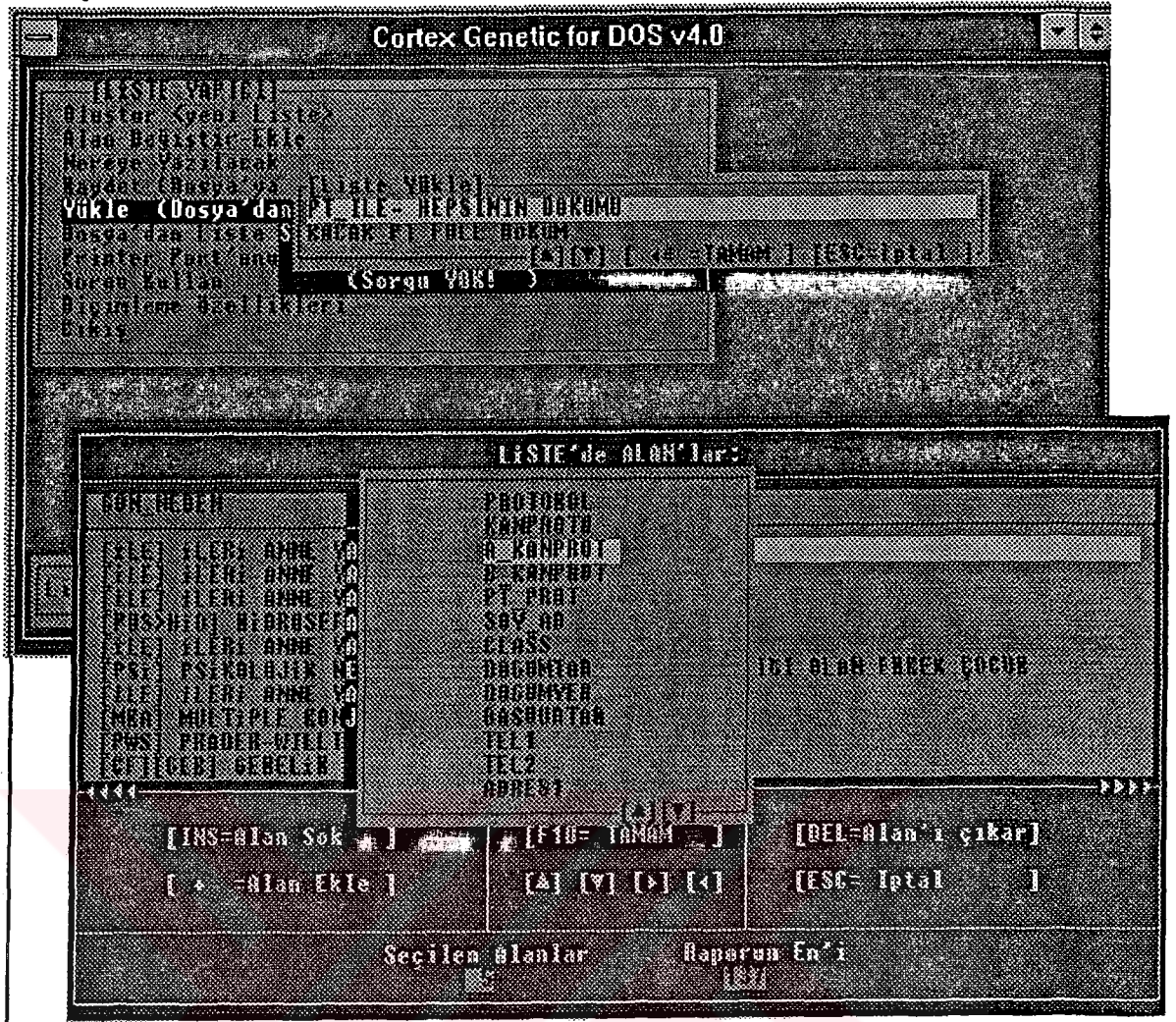
Yandaki şekillerde Veri-Arama fonksiyonunun MEMO alanı verilerine erişimi için kullanımı gösterildi..

Veri Tabanı veri dosyasına ait her türlü veriyi kullanıcı ile etkileşimli olarak RAPOR haline getirir ve istenilen filtreye göre, istenilen kayıtları, istenilen alanları ekrana, tekst dosyaya veya yazıcıya döker. Hazırlanan rapor şablonunu kaydederek istenildiği zaman yeniden kullanılmasını sağlar (Şekil 4, 5, 6).

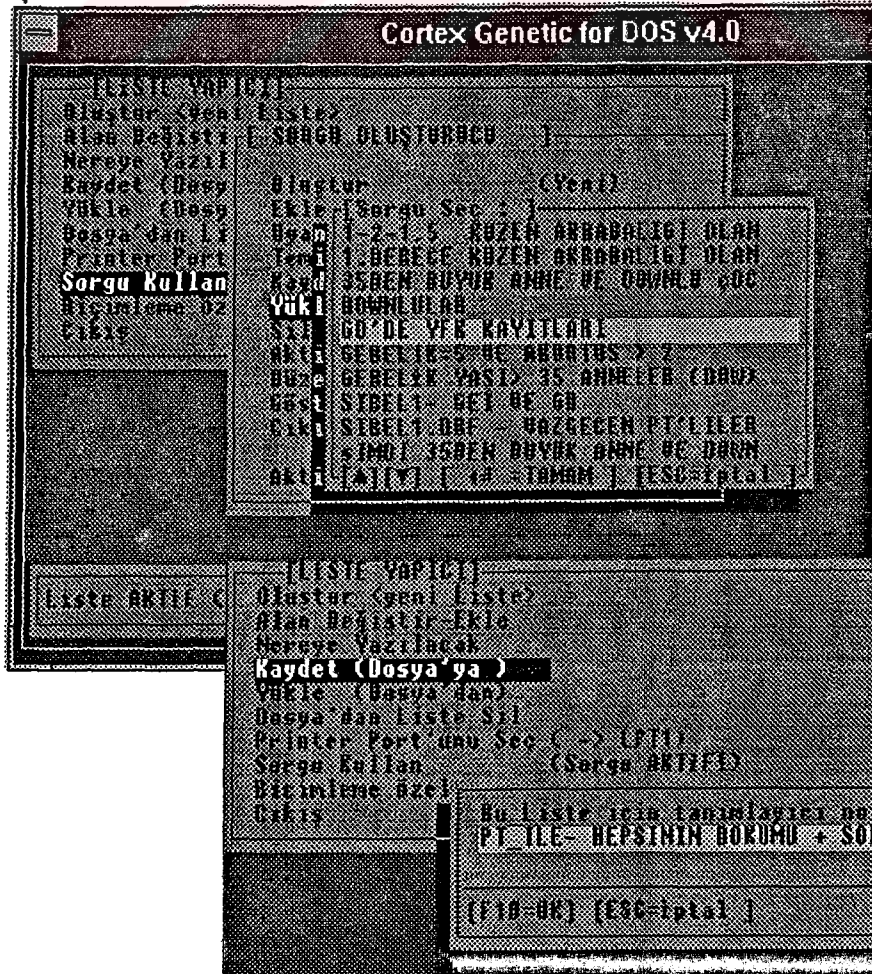
ŞEKİL 4



ŞEKİL 5



ŞEKİL 6



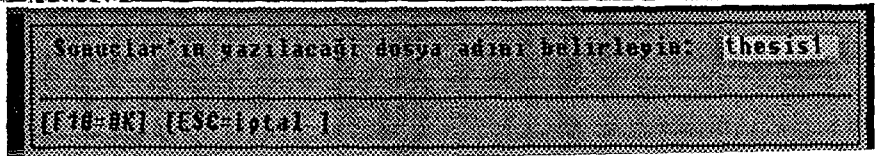
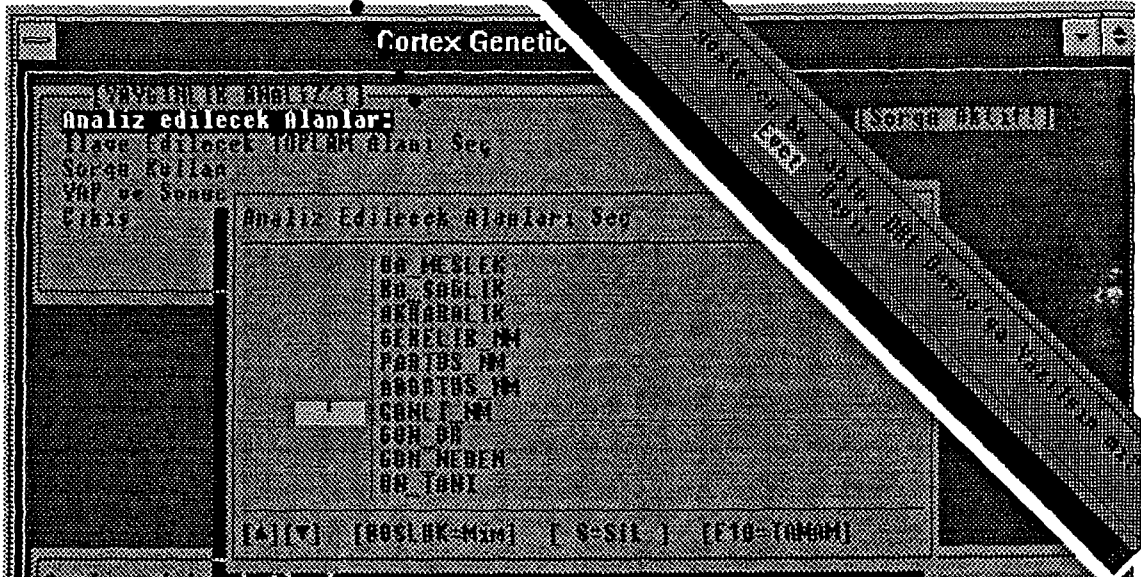
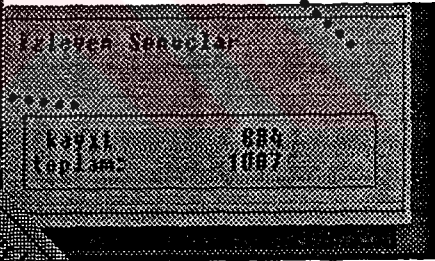
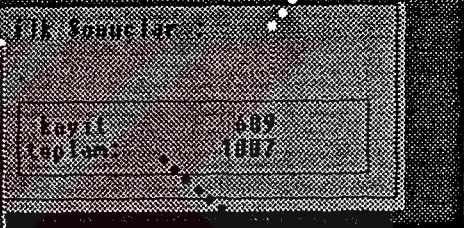
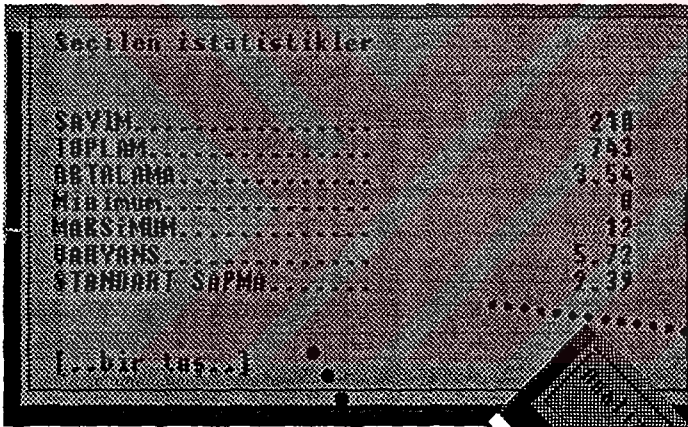
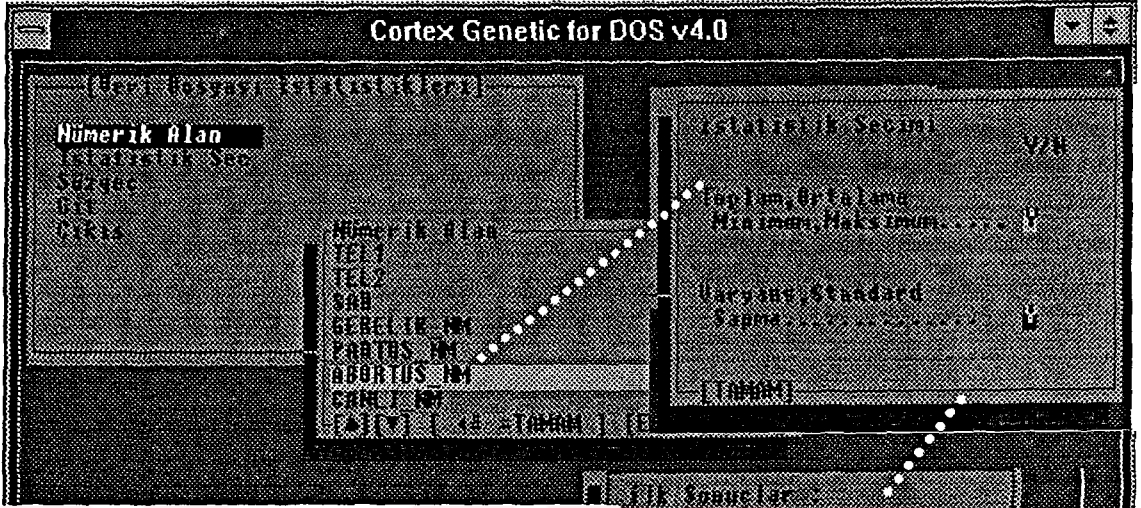
LISTE

- Yukarıda anlatılan işlemlerin aynısını listede formatında sağlar. (Büyük miktarda ki dökümler için..)

ŞEKİL 7



İSTATİSTİK - Her türlü data dosyasındaki Karakter - Nümerik - Tarih tipi alanlar'da, istenilen filtre'ye göre Varyans - Frekans - Tekrarlama - Standart Sapma işlemlerini yapar , sonuçları istenilen yere yazdırır.



ŞEKİL B

Cortex Genetic for DOS v4.0

Etiket Boyutları: 35

Etiket Açıklaması - ENTER ile Seçin

Kullanıcı İsmi	3(%)	x (15/16)	- 1 SIRA'LI
3(%)	x (15/16)	- 2 SIRA'LI	
3(%)	x (15/16)	- 3 SIRA'LI	
3(2/10)	x (11/12)	- 3 SIRA - Cheshire	
4	x (7/16)	- 1 SIRA'LI	
4	x 2(%)	- (Roluden)	
3	x 5	- (Roluden)	
Avery 5160,5260,5660		(Laserjet)	
Avery 5161,5261		(Laserjet)	

[A] [Y] [TAMAM] [İPTAL]

Buzelt Önceden Tanımlı Boyutlar Etkisiz

Etiket İçeriği:

Vazı Ekle (Biri tırnak karakteri ("") kullanırsanız!)

Sayın,

[F10-OK] [ESC-İptal] |

[Etk] [Temizle] [Alan] [Vazı] [Boyut] [Buzelt]

Alan Seçin :

- PROTOKOL
- KAĞIT
- A KAĞIT
- B KAĞIT
- PT. PROT.
- SOY AD
- ALDAS
- BAĞIMTAR
- BAĞIMYEN
- BAĞIMTAR
- TEL1
- TEL2

[A] [Y] [G] [TAMAM] [ESC-İptal]

[Etk] [Temizle] [Alan] [Vazı] [Boyut] [Buzelt] [Buzelt]

Etiket Üzerine:

"Sayın," + Karışık(SOY_AD)

Upper(ADRES1)

Upper(Trim(ADRES2))

Trim(Upper(ADRES3)) + " Posta Kodu"

Sayın, Akıyürek, Bahar
GÜREK İTİFAK, İZMİR VE MAH.
C. DEĞER KİS. D:10 BURSA
9.24.423352 Posta Kodu

[Etk] [Sonraki] [Önceki]

[Etk] [Temizle] [Alan] [Vazı]

ETİKET -

Kullanıcının isteğine göre yarattığı data dosyasından ve istediği sorgu'ya uygun hastalar'ın - istenilen format ve ebat'ta hazırlanmış posta etiket'lerini basar.

Özellikle genetik danışmanlık hastalarının takibi ve yazışmaları için dizayn edilmiştir.

Genetik Menüsünün ana modülü Sibel - Veri Girişi menüsüdür. Hasta dosyalarından bilgisayar programına aktarılacak verilerin manipüle edilmesini sağlar. Veri Tabanı bölümünde anlatılan tüm veri işleme ve değerlendirme yetenekleri daha da geliştirilip ek veri dosyaları ile (McKusick Referansı, Akraba Tarama gibi) bütünleştirilmiştir. Bir başka deyişle, Genel Veri Tabanı İşlemlerinin tümü daha bir bütünlük içinde görünmesi ve kolay erişilebilmesi için aynı ekran içine yerleştirilmiştir.

Bu menüde ayrıca, tez veri dosyalarının yedeğini diskete almak ve yeniden kurmanın yanında genel amaçlı bir BACK UP - RESTORE modülü bulunmaktadır. Kullanıcı ile etkileşimli bu modül aynı zamanda DOS işletim sistemindeki "Copy" gibi basit dosya kopyalama işleminden daha yetenekli bir kopyalama seçeneği içerir.

Genetik Sibel - Bilgi Girişi Menüsü ile ulaşılan veri giriş ekranında alanlar boş olarak görünür. Ekranın en altındaki ince bar menü şu fonksiyonları içerir:

BAŞ = Dosyanın en başına (1.Kayıt) gider.

SON = Dosyadaki son kayıt'a gider.

İLERİ = Bir sonraki kayıt'ı ekrana getirir.

GERİ = Bir önceki kayıt'a geri döner.

EKLE = Yeni kayıt girilmesine olanak verir.

DÜZELT = Ekrandaki kayıt'ın düzeltilmesini sağlar.

QUERY = Bulunan kayıtları sayma; kopyalama; ekrana, dosyaya veya yazıcıya yazdırma; aktif kılma; silme ve değiştirmeyi sağlar

PROT = Protokol numarası verilen bir hastayı (1000 kayıt için 0.4 saniyede) bulup ekrana getirir ve kayıt'a konumlanır (Şekil 9).

VERİ ARA = Kayıt arama işlemini, kullanıcının seçeceği bir alan üzerinden, kullanıcının veriye ait hatırlayabildiği en ufak bilgi parçası ile gerçekleştirebilir. Sorgu ile yapılan komplike aramalarda geçici indeksler oluşturularak yukarıdaki performansı muhafaza eder.

Cortex Genetic for DOS v4.0
HASTA VERİ GİRİŞ FORMU - Sibel Gülgönen

Hasta Adı	Class	Başvuru T.	Kan_Pro#	Anne_Kan	Baba_Kan	PT_Kan
Doğun Tar	Doğun Yeri	Tel#1	Tel#2			
(0-)-	(0-)-	(0-)-	(0-)-			
BABA ->Adı	Doğun T.	Doğun Yeri	Eğitimi	Mesleği	F8 Adres	Sağlık Durumu
ANNE ->Adı	Doğun T.	Doğun Yeri	Eğitimi	Mesleği		Sağlık Durumu
Akrabalık Uarnı	G	Örnek Protokol Numarası - 6568/9				nşısı/Kurumu
Başvuru Nedeni	LE10-OK1 LE5C-Iptal I					McKusick #
E_A Kesin Tanı						
PT ->Tar.	Tetkik	Enzim	Karyotip			
DNA	Ödene Uazgeçme Nedeni				Çoc	AGB
[meno]						

Baş Son Geni İleri Ekle Düzelt Query Tablola VeriARA Prot# Yaz Çık

YAZDIR = Bulunan kayıt'tı, tüm kayıtları, filtre edilen veya tek tek işaretlenen hasta kayıtlarını, istenilen rapor veya form formatında ve istenilen yere (ekran, yazıcı, tekst dosya) yazdırır. Basım öncesi öngörünüm (preview) ve düzeltmelerin yapılmasına izin verir. Kullanıcıya ileri derecede etkileşim ve belirleme olanağı tanır. Elde edilen çıktı DOS-Tekst formatındadır ve yazıcı fontlarını (HP, Laser Jet dahil) destekler.

TABLOLA = Her türlü veri dosyasını çarşaf tablolar halinde (browse modunda) ekrana getirir. Hasta verilerini içeren alanları gruplayarak işlenmesini ve oryante bir şekilde sunulmasını sağlar (Şekil 10).

ŞEKİL 10

Sibdata for DOS ver 2

[Gözüt Penceresi] [Kayıt No# 772] <F1 = Hareket Tuşları >

Protokol No = Soyad. Ad =	Gün. Nedeni =	PT ResinTanı
5850/93 AYDIN.	[ILEI] ILERI ANNE YAŞI	[TESI] TESTİK
6920/93 AYDIN. FUNDA	[AGS] ADRENOGENİTAL SEND	[DOWI] [KKH] [AGS]
6909/93 AYDIN. GÖKHAN	[MR+] [EMIKI] [ATA] ATAKSI	[DOWI] [TT2I]
6557/93 AYDIN. YUSUF	[DOWI] DOWN SENDROMU	[DOWI] [CROB] [TRA] [IMKA] [LEKS] -GROUP
5887/93 AYDINGÖZ.	K	[DOWI] [CROB] [TRA] [IMKA] [LEKS] -GROUP
6790/93 AYDINLI.	YEN FETA	[DOWI] [CROB] [TRA] [IMKA] [LEKS] -GROUP
6786/93 AYDOĞAN.	K DİPARE	[DOWI] [CROB] [TRA] [IMKA] [LEKS] -GROUP
5662/93 AYĞUN. ALI	MU	[DOWI] [CROB] [TRA] [IMKA] [LEKS] -GROUP
5446/92 AYKAR.	YAŞI	[DOWI] [CROB] [TRA] [IMKA] [LEKS] -GROUP
5651/93 AYLA.	[DOWI] DOWN SENDROMU	[DOWI] [CROB] [TRA] [IMKA] [LEKS] -GROUP
5898/93 AYMELEK. EMINE	[IMKA] MULTIPLE KONJENİTAL	[DOWI] [CROB] [TRA] [IMKA] [LEKS] -GROUP
6129/93 AYTEKİN. BEBEK	[ABS] [LEKS] EKSTREMİTE ANO	[DOWI] [CROB] [TRA] [IMKA] [LEKS] -GROUP
6845/93 BABACAN. BEBEK	[ILEI] [EPUS] >HIGI KISTİK HIG	[DOWI] [CROB] [TRA] [IMKA] [LEKS] -GROUP
6868/93 BABUR.		[DOWI] [CROB] [TRA] [IMKA] [LEKS] -GROUP

Gidilecek Kayıt No# : 772

[F10=OK] [ESC=iptal]

<G>ık <G>it <T>ara lokaj <Y>anlama <A>lanlar
<D>üzelit <E>kle <S>il <K>urtar sı<R>ala <I>fade Ara

Aranan kayıt bulunduktan sonra (veya ilk kez eklendiğinde) klasik veri girişi yapılır. Düzeltme ve Ekleme modlarında iken, belli tuşlar aktifleşir ve her zaman görünmesinde bir yayar bulunmayan veya ekranın işlevselliğini ve bütünlüğünü kısıtlayan fonksiyonların belirmesi için pencereler açar. Bunlar: F1 = Yardım, F2 = Memo Alanı, F3 = Epikriz Notu, F4 = Alan ve Hastalık Kodlarının kayıtları, F5 = McKusick Referans Database'i, F8 = Hasta adresleri, F9 = Hasta akrabalarından genetik bozukluğu olanların kayıtlarını içeren tuşlardır. Şekil-11'de Hasta Veri Tabanına Tanı ile ilgili olarak girilen McKusick Numarasına göre ilgili McKusick bilgilerine ulaşım, ekleme ve düzeltme işlemi gösterilmektedir.

ŞEKİL 11

Sibdata4 PIF Window-ed
HASTA VERİ GİRİŞ FORMU - Sibel Gülgönen

6854/93

Hasta Adı Class Başvuru T. Kan Prot# Anne_Kan Baba_Kan PT_Kan
ORTAK, NUSRETTİN I 25.11.93
Doğum Tar Doğum Yeri Tel#1 Tel#2
10.10.90 <0-212>-518-17-22 <0- >- - - 0 F8 Adres
BABA ->Adı Doğum T. Doğum Yeri Eğitimi Mesleği Sağlık Durumu

KAYIT DÜZELTME

MCKUSICKNO 212100
MCNODESC <MEMO ALANI>

[▲][▼] [PgUp] [PgDn] [ESC=Çıkış] [F10=Kaydet] [F3=Memo]

DNA Üdeme Vazgeçme Nedeni Çoc AGB
ŞÜS E YOK
[Memo]

Baş Son Geri İleri Ekle Düzelt Query Tablo la Jeri İpa Protü Faz Gih

Şekil-12'de hızlı ve doğru veri giriş penceresinin kullanımı demonstre edilmiştir. Klasik veri giriş yöntemleri yanında sınıflandırılmış ve kısaltmalar ile kodlanmış veriler (gönderiliş nedenleri, hastalık grupları, tetkik grupları, kromozom tetkik sonuçları vs.) üst-üste açılan pencerelerden seçilmek suretiyle hızlı ve doğru bir şekilde girilmektedir. Bu pencerenin en üstündeki (..) boş parantez seçildiğinde kullanıcı yeni bir elemanı bu listeye ekleyebilmekte, uygun kodlama ile yeni bir alt pencere yaratabilmektedir. Bu esnekliğe genetik verilerinin zenginliğinden ve önceden tüm ayrıntıların belirlenemez oluşundan dolayı gereksinim duyulmuştur.

ŞEKİL 12

Sibdata4 PIF Window-ed
HASTA VERİ GİRİŞ FORMU - Sibel Gülgönen

6568/93

Hasta Adı	Class	Başvuru T.	Kan_Pro#	Anne_Kan	Baba_Kan	PT_Kan
Arslan, KÜBRA		19.10.92				
Doğum Tar	Doğum Yeri	Tel#1	Tel#2			
19.10.92		<0-212>-235-11-31	<0- >-			
BABA ->Adı	Doğum T.	Doğum Yeri	Eğitimi	Mesleği	Sağlık Durumu	
HİKMET	10.05.65	MALATYA	ÜNİV	MEMUR	N	
ANNE ->Adı	Doğum T.	Doğum Yeri	Eğitimi	Mesleği	Sağlık Durumu	
NESRİN	18.04.66	ERZİNCAN	ÜNİV	MEMUR	N	
Akrabalık Uarmı	G.	P.	A.	C.	SAT	GH
YOK	2	2	0	1		0
Gönderen Dr./Branşı/Kurumu						
SELÇUK APAK/GN						/I.Ü.T.F.

Başvuru Nedeni _____ Ön Tanı _____

[CCCA]DİS	DİSMORFİZM	[MKK]CCCA]DİS	[KKRO]	Genetik Etiyoloji	MeKusick #
E A	Resin İanı				
YOK	[KKRO] KROMOZOM ANOMALİSİ				
PT ->Tar.	Tetkik	Enzin			
05.10.93	KAN				
DNA					

#6568/93 #Aslan, kübra
#Baba--> 46,XY #Anne--> 46,XX

[...] [ETIC] Sınıflandırılmayanlar AGB
[KKRO] Kromozom Anomalileri YOK
[MKFK] MultiFaktoryel ve Poligenik Krom.
[NON] Non-Genetik Hastalık
[ITER] Tek Gen Mutasyonları

[Dağ] [Son] [Dev] [İler] [Ekle] [Düze It] [Yaz]

[SKK] Sayısal Cinsiyet Kron. Anomalileri
[SOK] Sayısal Otozomal Kron. Anomalileri
[YCK] Yapısal Cinsiyet Kron. Anomalileri
[YOK] Yapısal Otozomal Kron. Anomalileri
[...]

[DEL] Delesyon
[DUP] Duplikasyon
[INS] İnsersiyon
[INV] İnversiyon
[IZO] İzokromozom
[MAR] marker
[TRA] Translokasyon
[...]

Şekil 13 ve Şekil 14'te bir SORGU ifadesinin oluşturulma ve kaydedilme aşamaları görüntülenmiştir. Kullanıcı sorgulamak istediği veriyi içeren :

Kesin Tanı alanı içinde tanı olarak [**DOW**] Down sendromu yazılmış olguların, aynı zamanda (**VE**) hamileliğin gerçekleştiği yaş ile ilişkisini - **Anne Doğum Tarihi** itibarı ile **35'den BÜYÜK veya EŞİT** olması şartı - ile bağlantılandırmak istemektedir.

Sadece menülerden seçim yaparak (bold sözcükler) bilimsel amaçlı bir sorgu cümlesi oluşturulmuştur. Bu cümleleri yine bilimsel bir amaçla çoğaltıp bağlayarak verileri test etmek, istatistik modülü ile işlemek ve sonuçları tekst dosyaya listelemek veya yazıcıdan çıktısını almak ve bir bilimsel teze dahil etmek için harcanacak süre dakikalar ile ölçülebilir.

Bir kez oluşturulan bu SORGU, "İleri Gebelik Yaşı ile Down'lu Çocuk" adı altında kaydedilerek (gelecekte) istenildiğinde bir tuş vuruşu ile aktifleştirilerek, o günkü tüm kayıtlı hastaları taramak ve sonuçları listelemek, araştırmayı tekrar tekrar test etmek, menüleri kullanarak veya istenirse Clipper Veritabanı programlama dilinin bizzat kendi komutlarını yazarak (Bak Şekil 14, alt pencereler), erişimi önceden planlanmamış verileri dahi kullanarak sorguyu geliştirmek ve zorlaştırmak olanağı kullanıcıya sağlanmıştır. Kullanıcıya düşen görev, istediğini bilmek, gereksindiği o bilgiyi bir şekilde veritabanına kayıt etmiş olmak ve aradığını bulmaktır.

Sibdata4 PIF Windowed

HASTA VERİ GİRİŞ FORMU - Sibel Gülgönen

Hasta Adı	Class	Başuru T.	Kan_Pro#	Anne_Kan	Baba_Kan	PT_Kan
[SORGU OLUŞTURUCU]						
Doğum Tar	Do	Oluştur	(Yeni)	- - 0	F8 Adres	
BABA ->Adı	Do	Ekle	(mevcut Sorgu)	gi	Sağlık Durumu	
ANNE ->Adı	Do	Uyan kayıtlar'ın Sayısı		[DBF Alanlar Listesi]	urumu	
Akrabalık Var		Temizle (mevcut sorgu'yu)		Abortus Say.=	umu	
Başuru Ne		Kaydet (disk'e yaz)		Canlı Çocuk =		
E A Kesin Tan		Yükle (Disk'ten)		Gönderen Dr. =		
PT ->Tar. İet		Sil (Disk'ten)		Gön. Nedeni =		
DNA		Aktif Sorgu'yu Göster		Ön Tanısı =		
		Düzeltil (mevcut sorgu'yu)		Ağrıcı Tanı =		
		Göster (Uyan Kayıtlar'ı)		PT KesinTanı =		Kusick #
		Çıkış		El/Ayak Ano. =		
		Aktif Sorgu YOK!		Gen_Etyoloji =		
				McKusick No# =		
				PT Tetkik'i =		
				PT Tarih'i =		oc AGB
[memo]						
ENTER ile Se == <MESİNLİKLE EŞİT >						
<> <'den FARKLI >						
< <'den KÜÇÜK >						
> <'den BÜYÜK >						
<= <'den KÜÇÜK veya EŞİT						
=> <'den BÜYÜK veya EŞİT						
S <..İÇEREN >						
!\$ <..İÇERMİYEN >						
?* <JOKER'e UYANLAR >						

[SORGU OLUŞTURUCU]	
Oluştur	(Yeni)
Ekle	(mevcut Sorgu)
Uyan kayıtlar'ın Sayısı	
Temizle (mevcut sorgu'yu)	
Kaydet (disk'e yaz)	
Yükle (Disk'ten)	
Sil (Disk'ten)	
Aktif Sorgu'yu Göster	
Düzeltil (mevcut sorgu'yu)	
Göster (Uyan Kayıtlar'ı)	
Çıkış	

YAP
VE
VEYA
ve DEĞİL
veya DEĞİL

Kıyaslanacak :	
Değeri Yaz	
VeriDosyasından seçilen değer ile kıyasla	
Aynı kayıt'ı başka bir alan ile kıyasla	
Kıyaslama için formüluyarat	
İptal	

KIYASLANACAK DEĞER (KARAKTER)
(DOWN)
Kontrol edilecek birden fazla seçeneği ; işaretli ile ayırabilirsiniz. Örn. Öner;Melih;Baran;Evrol .. en fazla 10..
(OK) [İPTAL]

[DBF Alanlar Listesi]	
Telefon #2	=
Adresi #1	=
#2	=
#3	=
Anne Adı	=
Doğ. Tar.	=
Doğ. Yeri	=
Eğitimi	=
Mesleği	=
Sağlık D.	=
S.A.T.	=
Gebe.Hafta	=

= <KESİNLİKLE EŞİT >
<> <'den FARKLI >
< <'den KÜÇÜK >
> <'den BÜYÜK >
<= <'den KÜÇÜK veya EŞİT
=> <'den BÜYÜK veya EŞİT

[▲][▼] k

ENTER

Temizle (mevcut sorgu'yu)
Kaydet (disk'e yaz)

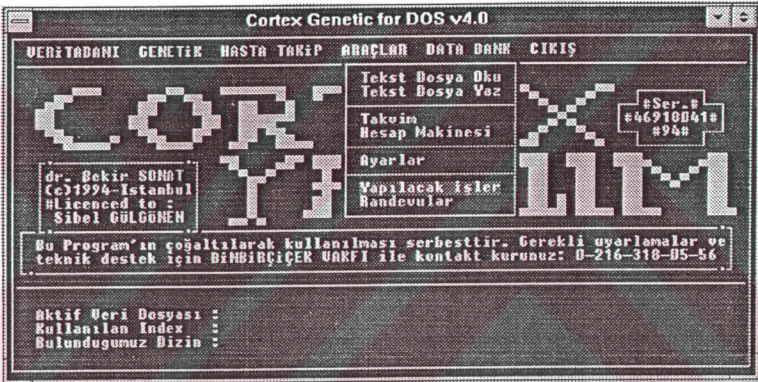
SORGU için tanıtıcı not yazın : **GEBELİK YAŞI> 35 ANNELER (DOWN)**

[F10=OK] [ESC=İptal]

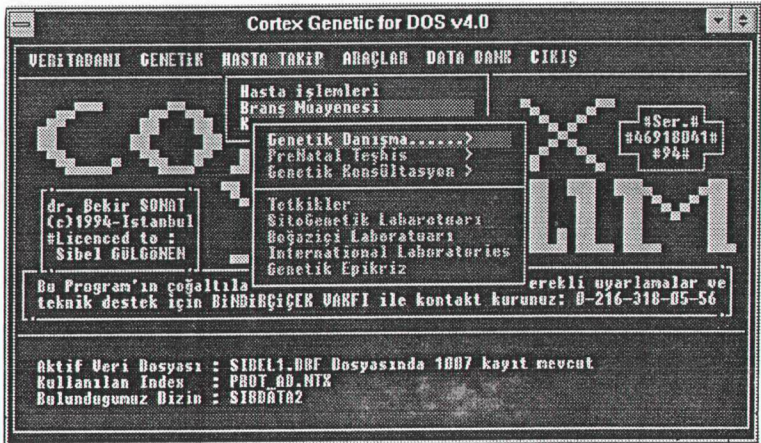
Araçlar menüsünde Takvim, Hesap Makinesi, Tıbbi ve Evrensel Metrik Birim Çevirici ve Tekst Dosya Editörü gibi masa üstü araçları bulunur. Ayrıca, büro işleri takibi için hazırlanan Randevu ve "Görüşme Veritabanı" ve "Yapılacak İşler" gibi kullanıcı ile etkileşimli modüller bulunmaktadır. Araçlar menüsü kullanıcıya Sorgulama, Listeleme ve İş Takibi gibi olanakları sunar.

Spesifik **Hasta Takip** modülleri, kayıt desenleri ayrıntılı olarak tasarlanmadığı için kullanılmamakta, Resim ve Aile Ağacı grafik çizimleri içerdiği uygun olduğundan sadece Windows (FoxPro) içinde geliştirilmektedir.

ŞEKİL 15



ŞEKİL 16



IV. BULGULAR :

Genetik Polikliniğimize Ocak 1993 - Aralık 1993 tarihleri arasında başvuran hastalardan rastgele seçilmiş 1000 hasta dosyasındaki kayıtlar bir ön elemeyden geçirilerek bilgisayar programına aktarıldı. Bu kayıtların 275 tanesini genetik konsültasyon (GK) amacı ile başvuran olgular, 231 tanesini genetik danışma (GD) amacı ile, 494 tanesini de prenatal tanı (PT) amacı ile başvuran ailelerin oluşturduğunu belirtmiştik. Geliştirilen veri tabanı programının işlevselliğini sınamak amacı ile 11 soru cümlesi örnek olarak incelendi.

1. Başvuran olgular arasında akraba evliliği oranı nedir?
2. [DOW] Down Sendromu olgularının sitogenetik olarak sınıflandırılması.
3. Down Sendrom'lu olguların kaçında KKH, sendroma eşlik etmektedir?
4. Genetik danışma ailelerinin kaç yineleyen fetal kayıpları nedeniyle başvurmuşlardır? Bunlar arasında kromozom anomalisi (dengeli taşıyıcılık) saptanan anne ve / veya baba kaç tanedir?
5. Gebelikte ilaç kullanımı nedeniyle başvuran aile sayısı nedir?
6. Prenatal Tanı Endikasyonları nelerdir? Her gruptan kaç aile başvurmuştur?
7. İleri anne yaşı nedeniyle başvuran aile sayısı nedir, bunlara hangi yöntem uygulanmıştır?
8. İleri anne yaşı nedeni ile başvuran ailelerin prenatal tanı sonuçları nelerdir?
9. Prenatal tanı yöntemleri hakkında genetik danışma verilen fakat daha sonra çeşitli nedenlerle prenatal tanıdan vazgeçen aile sayısı ve vazgeçme nedenleri nelerdir?

10. Üçlü testte patoloji nedeni ile başvuran aile sayısı nedir? Bunların kaçında patoloji saptanmıştır?

11. Genetik konsültasyon (GK) hastalarının tanılarına göre sınıflandırılması.

1. Başvuran 275 genetik konsültasyon [GK] olgusunun anne babasından ve / veya 725 genetik danışma [GD] ve prenatal tanı [PT] ailesinden, aralarında **1. derece kuzen evliliği** bulunanların sayısı **158**, 2. kuzen evliliği bulunanların sayısı ise 25'tir. Ayrıca, 1000 hasta kaydında, akraba evliliği olmayan ancak [YER] Yerellik işaretlenmiş 13 kayıt mevcuttur. Yerellik ifadesi ufak yerleşim birimlerinden (aynı köyden) gelen aileler için kullanılmıştır.

2. 275 genetik konsültasyon olgumuz arasında [**DOW**] Down Sendrom'lu olgu sayısı **55**'dir. Bunlardan sadece ikisinin tanısı klinik olarak konmuş, diğer 53 olgu kromozom analizi ile sınıflandırılmıştır. Sitogenetik analiz sonuçlarına göre Down Sendromlu 53 hastanın 50'sinde [T21] serbest trizomi 21 (47,XX,+21 veya 46,XY,+21) saptanmıştır. İki olgunun Robertsonian translokasyon taşıyıcısı {46,XX,t(14;21)}, bir olgunun da Mozaik (46,XY/47,XY,+21) olduğu belirlenmiştir.

3. Down Sendromlu 55 hastamızın **13**'ünde [**KKH**] Konjenital Kalp Hastalığının sendroma eşlik ettiği tesbit edilmiştir.

4. 231 genetik danışma [**GD**] ailesinin **63**'ü [**YFK**] yineleyen fetal kayıpları nedeniyle bölümümüze başvurmuşlardır. Bunlar arasında anne ve babada kromozom analiz sonuçları normal {[NNN] Normal anne 46,XX ve normal baba 46,XY} çıkan çiftlerin sayısı 221'dir. Bir ailede, anne adayında {46,XX,per inv (6)(p11.2;q13)} karyotipi saptanmıştır. Baba adayının kromozom analizi ise 46,XY, normal karyotip ile sonuçlanmıştır. 9 genetik danışma ailesinin kromozom analiz sonuçlarına ait bilgiler kayıtlara henüz geçirilmemiştir.

5. Genetik danışma ailelerinden [**GEİ**] gebelikte ilaç kullandıkları için başvuranların sayısı 17'dir. Gebelikte ilaç kullanımı nedeni ile başvuran ailelerin

birinde ek olarak ileri anne yaşı bir diğerinde de ileri baba yaşı endikasyonu belirlenmiştir. İki anne adayı ayrıca, gebelikte röntgen çektilmişlerdir.

6. Prenatal tanı [PT] amacı ile başvuran 494 ailenin 258'i [LE] İleri Anne Yaşı (+35 yaş) endikasyonu ile, 7'si [KRÇ] Kromozom anomalili çocukları nedeniyle, 12'si [PSİ] Psikolojik nedenlerle (Kesin prenatal tanı endikasyonu olmayanlar), 102'si [P3T] Patolojik üçlü test endikasyonu ile, 33'ü [PUS] Patolojik ultrasonografi endikasyonu ile, 6'sı ebeveynlerden biri veya her ikisinde [TRT] Translokasyon Taşıyıcılığı bulunması nedeniyle, 3'ü [CF] Kistik Fibroz riski nedeniyle, 9'u [DMD] Duchenne ve / veya [BMD] Becker Musküler Distrofi riski nedeniyle, 3'ü [AGS] Adrenogenital Sendromu açısından risk taşıdıkları için, 3'ü [NTD] Nöral Tüp Defektleri açısından riskleri bulunduğu için, 12'si [YFK] Yineleyen Fetal Kayıpları nedeniyle, 2'si [KKH] Konjenital Kalp Hastalığı endikasyonu ile, 6'sı Maternal enfeksiyon riski nedeniyle, 7'si Rh uyumsuzluğu [RHU] endikasyonu ile ve 31'i çeşitli Metabolizma hastalıkları, Hemoglobinopatiler ve Hamartozlar açısından artmış riskleri nedeniyle başvurmuşlardır.

7. Prenatal tanı [PT] amacı ile başvuran 494 ailenin 258'i, ileri anne yaşı endikasyonu [İLE] ile başvurmuştur. Bunlardan 231 aileye amniosentez [AS], 9 aileye transabdominal korion villus biopsisi [TACVS], 4 aileye transservikal korion villus biopsisi [TCCVS], 3 aileye hem amniosentez hem de çıkan patolojik sonuçları konfirme etmek amacıyla kordosentez [KS] uygulanmıştır. 11 aile ise değişik nedenlerle prenatal tanı yaptırmaktan vazgeçmişlerdir.

8. İleri anne yaşı endikasyonu ile prenatal tanı testlerinden yararlanan ailelerin 9'unda fetal karyotip patolojik bulunmuştur. 9 aileden 8'i AS, 1'i TACVS yönteminden yararlanmıştır. AS uygulanan 8 ailenin 3'üne patolojinin konfirmasyonu amacıyla KS yapılmıştır. 9 ailenin 4'ünün gebelik ürünlerinde trizomi 21 saptanmıştır. Bu ailelerden 1'i gebeliği sonlanmıştır; patolojik karyotip ile sonuçlanan diğer üç ailenin gebeliklerinin nasıl sonlandığına dair bilgiler ise

bilgisayar kayıtlarına henüz geçirilmemiştir. TACVS yapılan ailenin gebelik ürününde trizomi 18 saptanmış; ailenin isteği doğrultusunda tahliye edilen fetus bölümümüzde incelenmiş ve otopsi raporu ailenin dosyasına işlenmiştir. İki ailenin gebelik ürünlerinde 45,XY,robt(13q;14q) karyotipi saptanmıştır. Bunun üzerine anne ve babada yapılan sitogenetik inceleme sonucunda, bir ailede anne adayında, diğer ailede ise baba adayında dengeli translokasyon taşıyıcılığı tesbit edilmiştir. Prenatal tanı testi 46,XX,t(4;11)(q25;q24) karyotipi ile sonuçlanan diğer bir ailede, anne ve babada yapılan tetkikler sonucunda da baba adayında dengeli translokasyon taşıyıcılığı saptanmıştır. AS yapılan bir ailenin gebelik ürününde 46,XY,-14+robt(13q;14q) karyotipi tesbit edilmiş; ailenin isteği doğrultusunda tahliye edilen fetus bölümümüzde incelenmiş ve otopsi raporu ailenin dosyasına işlenmiştir.

9. Prenatal tanı **[PT]** amacı ile başvuran ve invasiv prenatal tanı yöntemi önerilen 494 ailede değişik sebeplerle **vazgeçen aile sayısı 31**'dir. 7 ailenin vazgeçme nedeni bilinmiyor. 13 aile düşük riskini yüksek bulduğu için prenatal tanı yaptırmaktan vazgeçmiş. 3 aile spontan abort riski olduğundan, 3 aile gebelik haftası fazla ilerlemiş olduğundan, 3 aile mali yetersizliklerden, 1 aile fetusa zarar gelebilir korkusuyla, 1 aile de işi kadere bırakmaya karar verdiklerinden prenatal tanıdan vazgeçmişlerdir.

10. 494 prenatal tanı ailesinin **102**'si patolojik üçlü test endikasyonu ile başvurmuştur. Bu ailelerden 100'üne AS, 1'ine AS ve KS uygulanmış, bir ailede ise riskleri yanlış hesaplandığı için invasiv prenatal tanı yöntemine gerek görülmemiştir. 1993 yılında patolojik üçlü test endikasyonu ile başvuran Cartilage Hair Hipoplazili eski bir hastamızın annesinde prenatal tanı testi (AS) 47,XY,+21 karyotipi ile sonlanmış ve patoloji KS ile konfirme edilmiştir. Bu gebelik, ailenin isteği doğrultusunda medikal abortus ile sonlandırılmıştır.

11. Genetik Konsültasyon [GK] hastaları şu ana gruplar altında sınıflandırılmıştır:

I. **Down Sendromu** : 55

II. **Endokrin - Cinsiyet Hastalıkları**: 50

III. **MKA / MR** : 66 (Sınıflandırılmayanlar [Non-spesifik MR, MR / Dismorfizm]: 44, MKA: 13, , Blepharophimozis sendromu:1, Goldenhar sendromu:1, Silver Russel sendromu: 1, Beckwith - Wiedeman sendromu: 1, Treacher - Collins sendromu: 1, Dandy- Walker sendromu: 1, Laurence Moon - Biedl sendromu: 1, Klippel - Treunay - Weber sendromu: 1, Amniotik band sekansı: 1)

IV. **NTD (Nöral Tüp Defektleri)**: 23

V. **İskelet Displazileri ve Kollajen Doku Hastalıkları** : 13 (Osteogenesis Imperfecta: 5, Spondilokostal displazi: 2, Progeria: 1, Ehler - Danlos sendromu: 1, Multipl Kartilajinoz Ektostoz 1, Kleidokranyal displazi: 1, Multipl Piterijium sendromu: 1, Akondroplazi: 1, Artrogryposis Multipleks Konjenita: 1, Hipokondroplazi: 1, Spondilokostal displazi: 1)

VI. **İzole Konjenital Anomaliler**: 21 (İzole konj. anomaliler [Hidrosefali, Pes planus deformitesi, İzole el anomalileri]: 15, Gastro-intestinal sistem anomalileri: 3, Ürogenital sistem anomalileri: 3)

VII. **Kromozom anomalileri** : 12

VIII. **Nörolojik Hastalıklar** : 11 (Spinal kaslar atrofi: 3, NMR: 4, Pelizaeus - Merzbacher: 1, Joubert Bolt Hauser: 1, Serebral hareket bozukluğu: 1, West sendromu: 1).

IX. **Metabolik Hastalıklar** : 4 (Kistik Fibroz: 3, Fenilketonüri: 1)

X. **Deri Hastalıkları** : 4 (Okülokutenöz Albinizm : 2, İktiyozis: 1, Epidermolizis Bullosa: 1.

XI. **Kan Hastalıkları** : 1 (Talasemi majör)

Yukarıdaki gruplardan birine dahil edilebilmesi için gerekli tetkikleri tamamlanmamış 15 hastamız sınıflandırmaya dahil edilmemiştir.

V. TARTIŞMA :

Genetik Polikliniğimize Ocak 1993 - Aralık 1993 tarihlerinde başvuran hastalar arasında seçilen 1000 hasta dosyasındaki bilgileri bir ön elemeyden geçirerek Cortex Genetic for DOS v.4.0 programına kaydettik ve bilgisayar veri tabanı programının ne gibi kolaylıklar getirebileceğini araştırdık. Bulgular kısmında örnekleri sunulan analizler ile, bilgisayarın genetik bilim dalı bünyesinde gerçekleştirilecek bilimsel çalışmalara katkısının boyutlarını yansıtmayı amaçladık. Bir başka deyişle, bilgisayar teknolojisinin, klasik dosya kayıt ve inceleme sistemine oranla, saklanacak tıbbi ve bilimsel verilere erişmede, bu bilgileri dökümanteye etmede ve bilimsel / istatistiksel açıdan anlamlılığını sınamadaki etkinliğini ve hızını vurgulamak istedik.

Depolanan hasta bilgilerine göre etiolojinin belirlenmesi ve genetik danışma (yineleme riskleri, prognoz, prenatal tanı testleri) verilmesi amacı ile kısa bir zamanda kullanılması, klasik dosyalama sistemi ile giderek güçleşmiş ve verilen hizmetlerin sonuçlarını değerlendiren klinik araştırmalar yapmak, bir yandan hızla artan hasta sayısı (yılda 3000'e yakın indeks olgu ve ailesi ile yakın akrabaları), bir yandan da çok çeşitli genetik hastalıkları araştıracak, akademik, teknik ve sekreteryaya kadrosunun kısıtlılığı nedeniyle neredeyse olanaksızlaşmıştır.

Oluşturulan sorgu cümlelerinin bilgisayara yüklenmesi 5 dakika ile yarım saat arasında tamamlanmıştır. Bunların herbirinin sayısal sonuçlarını elde etmek, örneğin, "gebelikte ilaç kullanımı nedeniyle başvuran aile sayısı nedir?" sorusunun cevabını bulmak bilgisayar için birkaç saniyelik bir iştir. Elde edilen sonuçların döküm süresi kullanıcının elindeki yazıcının (printer) kalitesi ile doğru

orantılıdır. Bilimsel araştırmaların materyalini oluşturacak olgu sayısı arttıkça yapılması planlanan analizlerin klasik yöntemlerle hesaplanmasının giderek zorlaşacağı doğaldır. Oysa, bilgisayar teknolojisinden yararlanıldığında, analize katılacak bin ek olgunun dahi hesaplamaya getireceği gecikme saniyelerle kısıtlıdır. Yine, elle yapılacak hesaplamalarda ek personele duyulacak ihtiyaçın artması beklenirken, bilgisayar programını kullanmayı öğrenen bir doktor bilgisayardan yararlanarak tek başına binlerce kayıtlı hastanın değerlendirmesini yapabilecektir.

Sorgulama işlemleri sırasında bir kez oluşturulan bir SORGU, bir ana başlık ("İleri Gebelik Yaşı ile Down'lu Çocuk") altında kaydedilerek (gelecekte) istenildiğinde bir tuş vuruşu ile aktifleştirilerek, o andaki tüm kayıtlı hastaları taramak ve sonuçları listelemek, araştırmayı tekrar tekrar test etmek, menüleri kullanarak erişimi önceden planlanmamış verileri de katarak sorguyu geliştirmek olanağı kullanıcıya sağlanmışır. Kullanıcıya düşen görev, istediğini bilmek, gereksindiği bilgiyi bir şekilde veritabanına kayıt etmiş olmak ve aradığını bulmaktır.

Genetik konsültasyon, genetik danışma ve prenatal tanı formlarından bilgisayar programına girilecek verilerin önce "hasta döküm analiz formlarına" yazıldığını belirtmiştik. Bu formlar öncelikle, bilgisayar programının yazılımı tamamlanmadan dosya tarama işleminin başlatılabilmesi için hazırlandı. "Cortex Yazılım" hasta veri giriş programımız (veya genetik bölümünün tüm ihtiyaçlarına cevap verecek diğer bir program) rutin olarak kullanılmaya başlandığında, bu formlara ihtiyaç kalmayacaktır çünkü hasta dosyalarından gerekli bilgilerin programa direkt olarak kayıt edilmesi daha pratik olacaktır. Programa hangi bilgilerin geçirildiğinin kaydı tutulmak istendiğinde yazıcıdan (printer) veri tabanının bir çıktıyı alınarak dosyaya eklenebilecektir. Bir başka deyişle işlem tersine çevrilecek, önce dosyadaki bilgiler bilgisayara yüklenecek daha sonra veri tabanındaki kayıtlı bilgilerin bir kopyası dosyaya dahil edilecektir.

Bilgisayar programı rutin olarak kullanılmaya başlandıktan sonra da polikliniğimizdeki mevcut dosya kayıt sistemi devam edeceğinden, hasta dosyalarındaki bilgilerin tümü bilgisayar programına geçirilmedi. Kayıtlı bilgilerden hangilerinin seçileceği konusunda bilgisayarın ne amaçla kullanılacağı göz önünde bulunduruldu. Hasta takibini kolaylaştıracak ve bilimsel araştırmalara olanak sağlayacak şekilde geliştirilen program sadece kesin bir tanıya varılmadığı için sınıflandırılmayan hastaların fizik muayene bulguları kayıt edilecek şekilde düzenlendi. Bu kayıtların yardımıyla yeni sendromlar tanımlandıkça bu hastalıkların sınıflandırılması kolaylaşacaktır.

Bilgisayar program dili olarak DOS işletim sisteminin TEXT modunda Network Compatible olarak **CA-Clipper 5.2 - C** ve **Assembly** dili kullanılmasında, Clipper'in, ilave donanım harcamaları gerektirmeden, mevcut bilgisayarların tümünde çalıştırılabilir olması gözetildi. Grafik yetenekleri mevcut olmayan ama çok güçlü veri erişim yetenekleri olan Clipper, ilerideki yıllarda çok büyük miktarlara ulaşması tahmin edilen Genetik Database işlemlerini veya bilimsel amaçlı Veri Sorgulama işlemlerini hızlı ve sınırlama olmaksızın yerine getirebilen ve uzun yıllar bilimsel veri işlemlerinde (Örneğin London Dysmorphology Database) denenmiş güvenilir bir dildir. Hazırlanan uygulama programının yüksek performansının, en az bellekli (640 KiloBayt'lık) terminalde bile sağlanabilmesi için Ekran ve Disk erişim rutinleri Low-Level diller olarak bilinen C ve Assembler ile yazıldı.

Programın tüm kaynak kodu (Source Code) ve Kullanıcı Arabirimi (User Interface); gelecekte multimedya özelliklere sahip **MS - Windows** işletim sisteminin gerektirdiği hardware ve software sağlandığında, hastalara ait görüntü verilerinin ve aile ağacı çizimlerinin, kullanımda olan mevcut Genetik Database'ine eklenebilmesi için FoxPro for Windows ve Borland C++ programlama dili ile uyumlu tutuldu ve bu diller ile Windows Prototipleri hazırlandı.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Tıbbi Genetik Bilim Dalı'nın gelecekteki tüm ihtiyaçlarına karşılık verecek daha gelişmiş yazılım araç ve ortamları kullanıldığında, biriktirilmiş olan verilerin yeni platformlara kolayca taşınabilmesi amacıyla verilerin bilgi işlem dünyasındaki (istisnasız) tüm programlar tarafından kullanılabilmesi için uluslararası standartlarda Database formatı (**.DBF -ver3**) kullanıldı. Böylece, bir ön çalışma olarak hazırlanan Clipper- Cortex Yazılım programına girilen 1000 hasta dosyasına ait veriler Tıbbi Genetik Bilim Dalı için hazırlanacak bir başka programa, hangi dilde yazılmış olursa olsun, aktarılacaktır.



VI. ÖZET :

Genetik hastalıkların insidans ve prevelansına ait çalışmaların gerçekleştirilebilmesinin ilk şartı, hastalıklar ve aile öyküleri ile ilgili düzenli bir kayıt sisteminin bulunmasıdır. Klasik dosya kayıt ve izleme sistemi ne kadar düzenli olursa olsun, yüksek sayıda ve çok çeşitli hastalık grupları söz konusu olduğunda, hastalıkların daha sonraki analizinde yetersiz kalmaktadır. Her türlü tıbbi ve bilimsel verinin en kolay ve hızlı şekilde saklanması, erişilmesi, iletilmesi ve bilimsel / istatistiksel açıdan anlamlılığının sınanması bilgi - işlem teknolojisi olmaksızın bugün artık neredeyse mümkün değildir. Bilgisayarların çok geniş bilimsel verileri çok kısa sürede değerlendirme yetenekleri, onları bilimsel araştırmaların ayrılmaz bir parçası haline getirmiştir.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Tıbbi Genetik Bilim Dalı'nda verilen hizmetlerin sonuçlarını değerlendiren klinik araştırmalar yapmak, bir yandan hızla artan hasta sayısı (yılda 3000'e yakın indeks olgu ve ailesi ile yakın akrabaları), bir yandan da çok çeşitli genetik hastalıkları araştırarak akademik, teknik ve sekreteryaya kadrosunun kısıtlılığı nedeniyle giderek olanaksızlaştığından, mevcut dosya kayıt ve izleme sistemini modernleştirmek ve analizlerimizi hızlandırmak için hazırlanan genetik veri tabanı programının işlevselliğini sınamak amacı ile bu ön çalışmayı planladık.

Polikliniğimize Ocak 1993 - Aralık 1993 tarihleri arasında başvuran hastalar arasından seçilen 1000 hasta ve ailesinin dosya kayıtları bir ön elemeyden geçirilerek Dr. Bekir Sonat tarafından düzenlenen bilgisayar programına (**Cortex Genetic for DOS v.4.0**) geçirildi. Yüklenen verilerin programın işlevselliğini sınamak amacıyla sorgulama sistemi ile incelendi.

Oluşturulan sorgu cümlelerin 5 dakika ile yarım saat arasında tamamlanması ve sayısal sonuçların birkaç saniye içerisinde alınabilmesi, bilgisayar teknolojisinin analizlerimizi ne ölçüde hızlandırdığını yansıtmaya açısından aydınlatıcı oldu.

Bilgisayar programı rutin olarak kullanılmaya başladıktan sonra da polikliniğimizdeki mevcut dosya kayıt sistemi devam edeceğinden, hasta dosyalarındaki bilgilerin tümü bilgisayar programına geçirilmedi. Hasta takibini kolaylaştıracak ve bilimsel araştırmalara olanak sağlayacak şekilde geliştirilen program sadece kesin bir tanıya varılamadığı için sınıflandırılmayan hastaların fizik muayene bulguları kayıt edilecek şekilde düzenlendi. Bu kayıtların yardımıyla ve uzun vadede klinik genetik "office management" sistemine dahil edilecek ek donanımlar ile, yeni sendromlar tanımlandıkça bu hastalıkların sınıflandırılması kolaylaşacaktır.

Bilgi - işlem teknolojisinin genetik bilim dalı çalışanlarına sunduğu ek imkanlardan bazıları pedigrî çizim ve pedigrî analizine dayalı risk hesaplama programları, kullanıcının uluslararası iletişim ağına girerek her türlü bilgi alışverişine olanak sağlayan fax / modem kartı, CD'lerde kayıtlı olan Med-Line Tarama ve Dismorfoloji fotoğraf atlası gibi bilgileri bilgisayar ekranına görüntü olarak yansıtan CD-ROM (Compact Disk - Read Only Memory) cihazları, OMIM (On-Line Mendelian Inheritance in Man) gibi tıbbi literatür tarama sistemleri, ve klinik genetikçilerin kesin tanıya varmalarına yardımcı programlar olarak geliştirilen LDD (London Dysmorphology Database) ile POSSUM (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations) gibi sendrom database sistemleridir.

Tıbbi Genetik Bilim Dalı kurulmakta olan "office management" sistemi ve uzun vadede bu sisteme dahil edeceği ek donanımlar sayesinde zengin arşivini (8000'in üstünde hasta kaydı) en kolay ve hızlı şekilde değerlendirebilecek ve çeşitli bilimsel araştırmaların yürütülmesine önyak olacaktır.

VII. SUMMARY :

The first and foremost requirement for the realization of a research on the incidence and prevalence of genetic diseases, is that there exists a well-kept patient record system on family history and the malformations. No matter how well-kept the classical file system is, it will prove insufficient in the later analysis of a large number of a high variety of diseases. The storage / filing of any kind of medical and scientific data to be transmitted and used for scientific and statistical purposes is currently nearly impossible without the use of computer technology. The ability of computers to manipulate vast amounts of data rapidly has made them the cornerstone of scientific research.

Conducting clinical research to evaluate the results of the services offered at the University of Istanbul, Institute of Child Health, Division of Medical Genetics, is becoming more and more difficult due to the continual increase in patient number on the one hand (close to 3000 index cases and families) and the restriction of academic, technical and secretarial staff required to carry out the analysis of various diseases, on the other. We have planned this study to evaluate the effectivity of the Database program designed to speed up our analysis and modernize on the whole, our patient record & file system.

The records of 1000 patients and families that have visited our outpatient clinics between January 1993 and December 1993 have been evaluated and the chosen data has been recorded on the computer program (Cortex Genetic for DOS v.4.0) designed by Bekir Fevzi Sonat, M.D. To evaluate the effectiveness of the program the data has then been analysed via queries. The fact that the queries could be formed within five minutes to half an hour and

that the numerical outcomes were completed within seconds demonstrated the contribution of computer technology to speed up our analysis.

Because the present patient record & file system will continue in the future, all the recorded data in the patient files were not transferred to the computer program. The program designed to facilitate patient follow-up and to provide the opportunity for future scientific research is planned to record the physical findings of those patients with no final diagnoses who have therefore not yet been classified. In the long run, together with other features of the clinical genetics office management system, these records will aide the classifications of the diseases as new syndromes are defined.

Some of the special applications computer technology offers to geneticists are as follows : Risk estimation programmes; the fax / modem card that enables the user to enter international network systems; the CD-ROM (Compact Disk - Read Only Memory) that gives access to all kinds of information such as the Medline Search of National Medicine and the Photo Atlas of Dysmorphology; Literature Search dysmorphology expert systems such as OMIM (On-Line Mendelian Inheritance in Man) and Syndrome Database systems such as LDD (London Dysmorphology Database) or POSSUM (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations).

The clinical genetics office management system that is being established at the Division of Medical Genetics will certainly prove to be of great assistance in the evaluation and analysis of the vast genetics archives (over 8000 patient records) and lead the way for future scientific research.


VIII. KAYNAKLAR

- Aase JM. Diagnostic dysmorphology.
New York ve Londra: Plenum Medical Book Company, 1990.
- Aitken ML, Fiel SB. Cystic fibrosis.
Dis Mon 39(1):1-52, 1993.
- Arena JF, Lubs HA. Computerized approach to X-linked mental
retardation syndromes.
Am J Med Genet 38:90-9, 1991.
- Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB. Genetic disorders in
children and young adults: a population study.
Am J Hum Genet 42:677-93, 1988.
- Barboni P, Mantovani V, Montagna P, Bragliani M, Cortelli P, Lugaesi E,
Puddu P, Caramazza R. Mitochondrial DNA analysis in Leber's hereditary
optic neuropathy.
Ophthalmic Pediatr Genet 13(4): 219-26, 1992.
- Beaudet AL, Scriver CR, Sly WS, Valle D. Genetics and biochemistry of
variant human phenotypes: the metabolic basis of inherited disease.
6th ed. New York: McGraw Hill, 1989.
- Beaudet AL, Scriver CR, Sly WS, Valle D. The metabolic basis of inherited
disease. 6th ed.
New York: McGraw Hill, 1989.
- Borgaonkar DS. Chromosomal variation in man: a catalog of chromosomal
variants and anomalies. 5th ed.
New York: Alan R. Liss, 1989.
- Boros LG, Lepow C, Rulland F, Starbuck V, Jones S, Flancbaum L,
Townsend MC. CD-ROM source data uploaded to the operating and
storage devices of an IBM 3090 mainframe through a PC terminal.
Comput Methods Programs Biomed 38(2-3):77-89, 1992.
- Brandl J, Grimm T. A chromosome supplement to the London
Dysmorphology Database.
J Med Genet 24:497-99, 1987.
- Buyse ML. Birth defects encyclopedia.
Cambridge: Blackwell Scientific Publications, 1990.

- Cordero JF. Registries of birth defects and genetic diseases. *Pediatric Clinics of North America* 39: 65-76, 1992.
- DiLiberti JH. Use of computers in dysmorphology. *J Med Genet* 25:445-453, 1988.
- Dombal FT, Leaper DJ, Staniland JR, McCann AP, Herrocks JC. Computer-aided diagnosis of acute abdominal pain. *Br Med J* 2:9-13, 1972.
- Emery AF. Risk estimation in autosomal dominant disorders with reduced penetrance. *J Med Genet* 23:316-318, 1986.
- Ford CE, Jones K, Polani P. A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis. *Lancet* 1: 711-13, 1959.
- Frankenfeld FM. Trends in computer hardware and software. *Am J Hosp Pharm* 50(4):707-11, 1993.
- Gravel RA, Triggs BL, Mahuran DJ. Biochemistry and genetics of Tay-Sachs disease. *Can J Neurol Sci* 18:419-23, 1991.
- Greenberg CR, Jacobs HK, Halliday W, Wrogemann K. Three years' experience with neonatal screening for Duchenne, Becker muscular dystrophy: gene analysis, gene expression and phenotype prediction. *Am J Med Genet* 39(1):68-75, 1991.
- Hall JG. Genomic imprinting: review and relevance to human diseases. *Am J Hum Genet* 46:857-73, 1990.
- Heuch I. LI FHF PEDIG: a computer program for calculation of genotype probabilities using phenotype information. *Clin Genet* 3:501-504, 1972.
- Hulsebus DR, Williams J. Cystic fibrosis: a new perspective in genetic counseling. *J Pediatr Health Care* 6 (6):338-42, 1992.
- Jacobs PA, Strong JA. A case of human sexuality having a possible XXY sex determining mechanism. *Nature* 183:302-3, 1959.
- Kallen B, Winberg J. A Swedish register of congenital malformations: experience with continuous registration during 2 years with special reference to multiple malformations. *Pediatrics* 41: 765-76, 1968.

- Kelikian H. Congenital deformities of the hand and forearm. Philadelphia: WB Saunders Company, 1974: 891-901.
- Kelly ET. Clinical genetics and genetic counseling. 2nd ed. Chicago: Year Book Publishers, 1986.
- Kerschberg L. Expert database systems. California: Benjamin / Cummings, 1986.
- Knoll JH, Nichols RD, Magenis RE. Angelman and Prader-Willi syndromes share a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of the deletion. Am J Med Genet 32:285-90, 1989.
- Lathrop, G.M., Lalouel, J.M.: Easy calculation of lod scores and genetic risks on small computers. Am J Hum Genet 36:460-465, 1984.
- Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etudes des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. Acad Sci Paris 248:1721-22, 1959.
- Lyon MF. Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. Am J Hum Genet 14:135-48, 1962.
- McKusick VA. Human genetics, 2nd ed. New Jersey: The Johns Hopkins University Press, 1969.
- McKusick VA. Mendelian inheritance in man: catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked phenotypes. 10th ed. Baltimore ve Londra: The Johns Hopkins University Press, 1992.
- Miller RA, Pople HE, Myers JD. INTERNIST-1, an experimental computer based diagnostic consultant for general internal medicine. N Engl J Med 307:468-76, 1982.
- Nelson K, Holmes LB. Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. N Engl J Med 320:19-23, 1989.
- Oakley GP. Frequency of human congenital malformations. Clinics in Perinatology 13: 545-54, 1986.
- OSSUM: Computer Power Pty Ltd. Applied Research and Development. 613 St. Kilda Rd, Melbourne, Victoria 30004, Australia.
- Pembrey ME, Roberts JA. An introduction to medical genetics. 8th ed. Oxford: Oxford University Press, 1985.

- Peppers CG, Davis V, Atkinson JC. Sickle cell anemia: a case report and literature review.
Clin Prev Dent 14(4):5-9, 1992.
- POSSUM: Computer Power Pty Ltd. Applied Research and Development.
613 St. Kilda Rd, Melbourne, Victoria 30004, Australia.
- Regemorter N, Dodion J, Druart C, Hayez F, Vamos E, Flament-Durand J, Perlmutter-Cremer N, Rodesh F. Congenital malformations in 10,000 consecutive births in a university hospital: need for genetic counseling and prenatal diagnosis.
J Pediat 3: 386-390, 1984.
- Reik W. Genomic imprinting and genetic disorders in man.
Trends Genet 5:331-36, 1989.
- Schaefer FV, Floyd M, Say B. Huntington disease: a detective story.
J Okla State Med Assoc 85(5):223-6, 1992.
- Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man.
Berlin, New York: De Gruyter, 1983.
- Schorderet DF. Using OMIM (On-Line Mendelian Inheritance in Man) as an expert system in medical genetics.
Am J Med Genet 39:278-84, 1991.
- Smith DW. Recognizable patterns of human malformations.
Philadelphia: WB Saunders Company, 1987.
- Smith LH. Overview of hemochromatosis.
West J Med 153(3):296-308, 1990.
- Stephens JC, Mador ML, Cavanaugh ML, Gradie MI, Kidd KK. The human genome map 1990.
Science 250(4978): suppl.1-4, 1990.
- Stromberg FM. Neurofibromatosis.
Semin Oncol Nurs 8(4):265-71, 1992.
- Temple IK, Baraitser M, Pembrey ME, Butler L, Jacobs P, Davies KE. Unusual presentation of the fragile X syndrome.
Lancet 336(8723):1131, 1990.
- Thompson MW, Mc Innes RR, Willard HF. Genetics in medicine. 5th ed.
Philadelphia: WB Saunders Company, 1991.
- Tierney WM, Miller ME, Overhage JM, McDonald CJ. Physician inpatient order writing on microcomputer work stations: effects on resource utilization. JAMA 269(3):379-83, 1993.

- Vogel F, Motulsky AG. Human genetics: problems and approaches. 2nd ed. Berlin, 1986.
 - Winter RM, Baraitser M. Multiple congenital anomalies: a diagnostic compendium. 1st ed. England: Chapman and Hall Medical Pub., 1991.
 - Winter RM, Baraitser M. Oxford Medical Databases OMD, London Neurogenetics Database LND and Human Cytogenetics Database HCD. England: Chapman and Hall Medical Pub., 1991.
 - Winter RM, Baraitser M, Douglas JM. A computer database for the diagnosis of rare dysmorphic syndromes. J Med Genet 21:121-123, 1984.
 - Yen MY, Yen TC, Pang CY, Liu JH, Wei YH. Mitochondrial DNA mutation in Leber's hereditary optic neuropathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 33(8): 2561-6, 1992.
- 

Oxford Medical Databases

LDBB approaches a diagnosis by means of a series of menus and search facilities. The following examples demonstrate a search based on three features: cleft lip, polydactyly, and mental retardation. A differential diagnosis is obtained and abstracts, features, and references can be consulted.

SELECT FEATURE FOR SEARCH

BY MENU

BY KEYWORD

[SYNDROME - Feature list selection]

[Features]

Feature	Syndromes
Upper lip, general abnormalities	254
Cleft upper lip <non-midline>	110
Midline cleft upper lip	23
Unilateral upper lip	24
Thick upper lip	39
Thin upper lip	48
ORAL REGION	631
Oral region, general abnormalities	41
Oral frenula	20
Leckoplasia	9
Oral pigmentation	6
[Spacebar Select] [←] Continue [ESC Abandon]	
SPACBAR - Mark/unmark a line as mandatory	T4 - Mark all mandatory
DEL - Delete a single line	T5 - Clear all criteria
F1 - New all criteria	F2 - Help
ESC - Exit without selecting	

[SYNDROME - Feature list selection]

Feature list:

[Feature key word search]

Enter key word(s): POLYDA

Press ESC to cancel

Other options:

SPACBAR - Mark/unmark a line as mandatory
 DEL - Delete a single line
 F1 - New all criteria
 ESC - Exit without selecting

F4 - Mark all mandatory
 F5 - Clear all criteria
 F7 - Help

[SYNDROME - Feature list selection]

[Feature key word search]

- ◆ Pre-axial polydactyly of fingers
- ◆ Maxillary polydactyly of fingers
- ◆ Polydactyly/bifid thumb
- ◆ Polydactyly/bifid hallux
- ◆ Polydactyly of toes
- ◆ Mesaxial polydactyly

[Spacebar Select] [←] Continue [ESC Abandon] [Total 5]

ESC - Exit without selecting

DESIGN A SEARCH

RESULT

[SYNDROME - Feature list selection]

[Selection Criteria]

Selection on features alone << ◆ indicates mandatory>>

- FEATURE: ◆ Pre-axial polydactyly of fingers**
 <cap Post-axial polydactyly of fingers
 <cap Polydactyly/bifid thumb
 <cap Polydactyly/bifid hallux
 <cap Polydactyly of toes
 <cap Mesaxial polydactyly
- FEATURE: ◆ Mental retardation**
- FEATURE: ◆ Cleft upper lip <non-midline>**

ESC - Exit without selecting

Database New Search Print Pages Quit DTMORPHOLOGY

Selected Syndromes

- ◆ BASEL CELL NEVUS SYNDROME <GORDON>
- ◆ COLBY-FODAL DIGITAL HYPOPLASIA
- ◆ HOWARD-YOUNG-MICROCEPHALY, CLITTING, PRE-AXIAL POLYDACTYLY
- ◆ FURZEE-BAYWARD-CLITTING, RADIAL DYSPLASIA, MENTAL RETARDATION
- ◆ LEVY-MICROCEPHALIA
- ◆ MICHELLE-CRIBER SYNDROME <PHENICEY-HALLS SPANCNOCTYCLIA>
- ◆ MERTENS-GOTTS <HISCO> - JAWED-FRONTAL-FACIO-MASA DYSPLASIA
- ◆ VERADI-PAPP - ORO-FACIO-DIGITAL-LINE SYNDROME

Printout S-2 Position F7 Print list ESC Menu
 F1 Help F3 History F4 Count features F5 Clear Selected

OBTAIN INFORMATION ABOUT EACH SYNDROME

Database New Search Print Pages Quit DTMORPHOLOGY

VERADI-PAPP - ORO-FACIO-DIGITAL-LINE SYNDROME

[Features]

- ◆ Cleft upper lip <non-midline>
- ◆ Mental Retardation
- ◆ Mesaxial polydactyly
- ◆ Polydactyly/bifid hallux
- ◆ Pre-axial polydactyly of fingers
- ◆ Polydactyly of toes
- ◆ Absence of tachypnea
- ◆ Nails
- ◆ Cranial abnormalities structural
- ◆ Cleft palate
- ◆ Club foot, varus
- ◆ Congenital cardiac anomaly, unspecified
- ◆ Cryptorchid testes

Features Abstract References Photos

Database New Search Print Pages Quit DTMORPHOLOGY

VERADI-PAPP - ORO-FACIO-DIGITAL-LINE SYNDROME

[Abstract]

Veradi et al., <1982> described his affected children from a father Cipey hindered with a malformation syndrome similar to that of the oro-facio-digital syndrome. The main features were short stature, mental retardation, cleft lip and palate, lingual anomalies, and polydactyly. The polydactyly consisted of duplication of the hallux and an extra digit in the hands with a bifid 3rd metacarpal. Additional features were absence of the olfactory bulbs and tricuspid aortic heart disease and cryptorchidism. Mallet and Ayres <1982> described a male and two monozygotic twin brothers with a similar condition. In this family unilateral or bilateral renal agenesis was a feature. Differential diagnosis includes Meckel syndrome and Eger's <1982> - Jobert syndrome with oro-facio-digital anomalies.

Features Abstract References Photos

Database New Search Print Pages Quit DTMORPHOLOGY

VERADI-PAPP - ORO-FACIO-DIGITAL-LINE SYNDROME

[References]

Mallet J-P, 1982 Syndrome of polydactyly, cleft lip, lingual hamartoma, renal hypoplasia, bicuspid aortic valve and psychomotor retardation variant of the Meckel syndrome or a new syndrome? J Med Genet 1982;19:433-435

Features Abstract References Photos

New

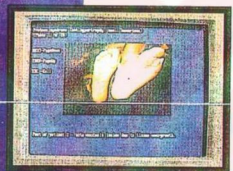
Dysmorphology Photo Library on Compact Disc



This is an extensive library of clinical photographs which illustrate the mental retardation and malformation syndromes described in the dysmorphology database. Nearly 5,000 photographs have been captured on a single CD-ROM.

All the photos are accessible from the latest update of *LDDB* and the relevant photos are accessible from *LNDB*. Enhanced retrieval software will cross-refer to the CD-ROM and display photographs illustrating various presentations of the selected syndrome.

The Dysmorphology Photo Library on CD-ROM includes colour photographs, black and white photographs, and X-rays, both from the collections of the authors and from publications cited in the database.



Publication details

LDDB and *LNDB* are both distributed on a set of 5.25-inch or 3.5-inch floppy disks. The *Dysmorphology Photo Library on Compact Disc* can be purchased as part of a set with *LDDB* or *LNDB*.

Hardware requirements

LDDB and *LNDB*

The databases run on IBM XT, AT, or PS/2 microcomputers or full compatibles, with a minimum of 640K RAM, and DOS version 2.1 or higher. *LDDB* requires approximately 18Mb free disk space and *LNDB* approximately 12Mb (excluding the disk space required for any files created during a session, e.g. output files and personal data files). Output can be directed to any standard ASCII printer.



Dysmorphology Photo Library

The recommended hardware configuration is an IBM PC or compatible with 1Mb RAM, DOS 3.3 or higher, and SVGA graphics. A CD-ROM drive and MSCDEX CD-ROM extensions (v 2.0 or higher) are also required. While these are the

recommended requirements for optimum performance, the pictures can be displayed on VGA monitors at a lower resolution, and on 640K machines provided at least 460K RAM is free to run the application.



WHAT ARE THE BENEFITS OF USING POSSUM?

POSSUM offers help in diagnosis but does not take over the total diagnosis function. With POSSUM you have access to details of more than 700 syndromes—many more than most doctors see. POSSUM will be updated as new syndromes are identified. POSSUM saves you time. No longer do you need to search through textbooks or library journals. Information, from the literature on dysmorphism, including pictures, is there at your fingertips. Your patients will benefit too because more detailed information is available more quickly, reducing delays and uncertainty.

Enter nominated physical abnormalities in the parent you wish to diagnose

POSSUM searches data base in seconds. Provides a list of candidate diagnoses You can evaluate these and the pictures accessed for you by POSSUM.



Pictures
15,000 pictures of patients at different ages and examples from the published literature

