

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıbbi Genetik Bilim Dalı
Danışman:
Prof.Dr.Gülten ERDOĞAN

111665

PRİMER AMENORELİ KADINLARDA
SİTOGENETİK BULGULAR

(Yüksek Lisans Tezi)

111665

Bio.Duran ÜSTEK

T.C. YURSEKİNE KÜTÜPHANE
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İstanbul-1993

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
ÖNSÖZ	
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	
SİTOGENETİK VE TARİHÇE	3
1. Hücrenin Yaşam Döngüsü	4
2. DNA ve Fonksiyonu	5
3. İnsan Kromozomlarının Morfolojisi	7
4. Kalıtsal Materyal Olarak Kromozom	7
5. Kromozom Gen İlişkisi	8
6. Kromozom Bantlarının Oluşum Mekanizması	9
7. Metafaz ve Prometafaz Bantlarının Tanımlanması ...	10
8. Kromozom Heteromorfizmi	11
9. Kromozom Anomalileri	11
MATERYAL VE METOD	
a- Materyal	20
b- Metod	20
BULGULAR	22
TARTIŞMA	38
ÖZET	42
SUMMARY	43
KAYNAKLAR	44

ÖNSÖZ

Bu tezin hazırlanması sırasında engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bilimsel araştırma yönteminin önemini her fırsatta vurgulayarak beni yetiştiren hocam **Prof. Dr. Gülten ERDOĞAN'a;**

Çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen **laboratuvar arkadaşlarıma** ve bu çalışma sırasında beni destekleyen **esime** teşekkür ve şükranlarımı ifade etmeyi borç bilirim.

GİRİŞ

Amenore genellikle adetın 6 ay veya daha uzun bir süre ile olmaması durumudur. Amenoreli olgularda %10-20 oranında infertilite gözlenir ve bu nedenle bir jinekologa veya bir endokrinologa başvururlar (29,39,61).

Primer amenore; normal püberte yaşına geldiği halde adetın olmamasıdır (83). Primer amenore nedenleri arasında gonadal düsgenezis (pure ve mix), Müller kanalı gelişim anomalileri, interseks bozuklukları, gonadotropin hormon releasing'e bağıli klinik olgular sayılabilir (29,39,83).

Sekonder amenore; genital fonksiyonları normal olan bir kadında bir süre sonra menstrüasyonun ortadan kalkmasıdır. Sekonder amenore nedenleri arasında primer over kökenli yetersizlik (prematüre menapoz), gonadotropinlerin yetersizliği veya regülasyonun bozukluğu, psikojenik bazı hastalıklar sayılabilir (39).

Bilindiği gibi seks kromozomları cinsiyetin gelişimini temin ederler. Cinsiyet oluşumunda 3 genetik, 6 postgenetik özellik rol oynamaktadır. Genetik cinsiyet, konstütisyonel, kromozomal ve nükleer özellikleri kapsamına almaktadır. Postgenetik cinsiyet; eksternal, internal, gonadal, psikolojik, yasal ve hormonal cinsiyet özelliklerini kapsamına almaktadır (29,34). Burada genetik cinsiyet özellikleri değerlendirilmiştir. XX kromozom yapısı dişi, XY kromozom yapısı erkek cinsiyetin sitogenetik bulgusudur (34). XX kromozom komplemanı, diferansiye olmamış gonad korteksini etkileyerek overleri, Y kromozomu ise gonad medullasını etkileyerek testisi

oluşturur. Y kromozom ile kombine olmuş X kromozomu sayısının fazla olması hallerinde bile tek Y kromozomu erkek morfolojisini dominant olarak belirlemeye yeterlidir. Y kromozomu yokluğunda ise testis teşekkül etmez ve embriyo dişi yönünde bir gelişme gösterir. YO kombinasyonunun hayatta kalma olanağı yoktur, hayatta kalabilmesi için mutlaka bir X kromozomuna ihtiyaç vardır (34).



GENEL BİLGİLER

SİTOGENETİK VE TARİHÇE

Sitoloji bilimi ilk defa 1665 yılında Robert HOOK'un hücreyi mikroskopla görmesi ile başlamıştır. İnsan kromozomları 1857 yılında Virchow tarafından gözlemlenmesine rağmen, kromozomlar ile kalıtım olayı arasındaki ilgiye Weissman (1883), Strasburger (1884) ve Von Kollicker (1885) tarafından dikkat çekilmiştir.

Kromozom sözcüğü ise ilk kez Waldeyer tarafından (1888) kullanılmıştır (17). 1917 yılında Wieman insanda X ve Y kromozomlarını tespit etmiş, fakat total kromozom sayısı 1956 yılına kadar doğru olarak ortaya konulamamıştır (90). Bu tarihte İsveç'te Tjio ve Levan abortusa maruz kalmış, fetus akciğerinden elde edilen kültürlerde normal insan kromozomunun 46 olduğunu saptamıştır (80).

Bu bulgular kısa bir süre sonra Ford ve Hamerton (36) tarafından seminifer tüplerinden, Ford ve arkadaşları (38) tarafından kemik iliğinden, Hungerford ve arkadaşları (51) tarafından periferik kan kültürlerinden ve Tjio ile Puck (81) tarafından deri kültürlerinden yapılan preparasyonlarla da doğrulanmıştır.

Günümüzde insan kromozomlarının 46 olduğu kesin olarak bilinmektedir. 22 çift otozomal kromozom, bir çift de cinsiyet kromozomu olarak tanımlanmıştır. Kadında cinsiyet kromozom yapısı XX, erkekte ise XY olarak belirlenmiştir.

HÜCRENİN YAŞAM DÖNGÜSÜ

Yaşam döngüsüne giren her hücredeki DNA molekülünün, interfazın sentez evresinde kendini eşlemesiyle (Replikasyon) genetik materyal iki katına çıkar (1,2,7,8,11). Mitoz bölünme ile yavru hücrelere eşit miktarda genetik materyalin aktarılması sonucu soya ait DNA miktarı sabit kalır (77,78).

Yaşam döngüsünün ortalama süresi çeşitli hücrelere göre değişmektedir. Örneğin kemik iliği hücrelerinde bu süre 18 saat, insan bronş epitel hücrelerinde ise yaklaşık 10 gün olarak belirlenmiştir.

Hücrenin yaşam döngüsü interfazı oluşturan G_1 , S ve G_2 evrelerinden oluşmaktadır. Bazı koşullarda bu evrelere G_0 evresi de eklenebilir (79,89).

● G_1 (Gap) evresi

Bu evrede hücrede RNA ve protein sentezi gerçekleşir. Yaklaşık 10-18 saat sürer.

● G_0 (Dorman) evresi

Yaşam koşullarının elverişsiz olduğu bazı durumlarda, hücreler belirsiz bir süre için yaşam döngüsünün dışına çıkar. Bu hücreler uyarılarak yeniden yaşam döngüsüne sokulabilir.

● S (Sentez) evresi

Devam etmekte olan RNA sentezine ek olarak DNA sentezi yapılır. Yaklaşık 6-10 saat sürer. Kromatin materyali iki katına çıkar.

● G_2 evresi

DNA sentezi durur. DNA ve protein sentezi G_1 evresindeki kadardır. Yaklaşık 6 saat sürer.

Bu evrelerden hemen sonra mitoz bölünme başlar. Mitozun süresi, değişik dokularda 30 dakikadan 2.5 saate kadar değişmekle birlikte, memeli hücrelerinin çoğunda bir saat kadardır. Bu evredeki en önemli olay, S evresinde miktarı iki katına çıkan DNA'nın, yavru hücrelere aktarılmasıdır (25,31).

Mitoz dört faza ayrılır:

- a) **Profaz:** Kromatin iplikçiklerinin paketlenmesiyle kromozomlar kısalır ve kalınlaşır. Çekirdek ve çekirdek zarı profazın sonunda kaybolur.
- b) **Metafaz:** Kromozomlar iyice kısalıp kalınlaşır. İğ iplikçikleri belirir ve hücrenin iki kutbuna doğru uzanır. Kromozomlar sentromer bölgelerinden iğ iplikçiklerine tutunur. Kardeş kromatitler hücrenin tam ortasında "**metafaz plağı**" denilen bölgede dizilir.
- c) **Anafaz:** Her kromozom sentromerinden uzunlamasına ikiye bölünür. Kardeş kromatitler iğ iplikçiklerine tutunarak hücrenin iki kutbuna göç ederler.
- d) **Telofaz:** Her iki kromozom grubunun etrafı çekirdek zarıyla çevrelenir. Çekirdek tekrar oluşur, iğ iplikleri kaybolur. Kromozomlar tekrar dekonpanse olur. Sitoplazmanın ortadan ikiye ayrılması (Sitokinez) iki yavru hücre oluşur. Yavru hücreler tekrar interfaza girer.

DNA ve FONKSİYONU

DNA, nükleotidlerin birbirine bağlanarak uzun zincirler oluşturması ile meydana gelir (22,45,46). Her nükleotit üç kısımdan yapılmıştır. 1-5 C'lu deoksiriboz

- 1- 5 C'lu deoksiriboz şekeri
- 2- Baz (purin ve primidin)
- 3- Fosfat

Baz ile şekerin birleşmesiyle nükleosit, nükleosite bir fosfat grubunun bağlanması ile nükleotidler meydana gelir. Nükleotidler arasındaki farklar, bazların farklı olmasından dolayıdır. DNA'da purin olarak sadece adenin ve guanin bazları bulunur. Primidin olarak da sitozin ve timin bazları mevcuttur. Nükleotidlerin birbirine bağ-

lanması, nükleotiddeki şekerin diğer nükleotiddeki fosfat grubuna bağlanması ile olur ve iplik böyle devam eder (60).

Bağlanma olayı, pentoz molekülüne 1 numaralı C atomuna bazlardan birinin tutunması 3' ve 5' C atomlarından her birine iki komşu nükleotidin fosfat köklerinden birine bağlanmasıyla gelişir. DNA molekülünün özellikleri kısaca şöyle özetlenebilir:

İki farklı primer yapıllı ipliğin heliks şeklinde biraraya gelmesi ile DNA molekülü oluşur. Bu nedenle bu yapıya DNA'nın sekonder yapısı, dubleks yapısı, çift sarmal yapısı denir. Çift sarmal yapının oluşmasında nükleotidlerin içerdikleri bazların farklı olması rol oynamaktadır (45,88).

Purin ve primidin bazlarının büyüklükleri farklıdır. Purin bazları primidinlere nazaran daha büyüktür. Adenin ile timin arasında iki, sitozin ile guanin arasında üç hidrojen bağı mevcuttur (45,88).

Çift sarmalın çapı her yerde aynıdır ve yapılan ölçümlere göre 20°A 'dur. İki iplik birbirine hidrojen bağlarıyla bağlıdır. DNA iplikleri arasındaki baz eşlemeleri sadece A-T ve G-C arasında olur. Buna göre $A/T = 1$ ve $G/C = 1$ 'dir. AT/GC oranı organizmadan organizmaya değişir (88).

İki iplik birbirinin tamamlayıcısıdır, bu genetik bakımdan DNA'nın en önemli özelliğidir. Bu sayede replikasyon doğru biçimde cereyan eder. Genetik bilgi DNA üzerinde şifrelenmiştir. Bu özelliği ile DNA kalıtsal madde ödevi görür. DNA molekülünün kendi benzerini meydana getirmesine "replikasyon" adı verilir (88). Bu şekilde DNA molekülünün kendi kopyasını meydana getirmesi sonucu kalıtım maddesi dölden döle hiç kaybolmadan geçebilmektedir.

DNA replikasyonunun en önemli özelliklerinden birisi semikonservatif (yarı koruyucu) tipte oluşmasıdır (88). Bu kavrama göre replikasyon sonucu meydana gelen yeni DNA moleküllerinden biri yeni, diğeri eski iki iplikten meydana gelen melez moleküllerdir (88).

İNSAN KROMOZOMLARININ MORFOLOJİSİ

Kromatidler birincil boğum ya da sentromer denilen heterokromatik bir bölgeyle en az bir noktadan birbirine bağlanır. Sentromer, kromozomları kısa ve uzun kol olmak üzere ikiye böler. Kısa kol "p" uzun kol ise "q" ile gösterilir (29,30,91). Kolun boş kalan en uç noktasına "Telomer" adı verilir.

Sentromer pozisyonuna göre kromozomlar, **metasentrik**, **submeta-sentrik**, ve **akrosentrik** olmak üzere üç tip olarak tanımlanır. Akrosentrik kromozomların kısa kollarında "satellit" adı verilen küresel kromatin materyali yer alır.

Sentromer dışında kendini darlık biçiminde gösteren bölgelere "ikincil boğum" denir (44,59). Denver Konferansıyla (1960) metafaz kromozomları büyüklük ve sentromer pozisyonlarına göre yedi gruba ayrılmıştır (A-B-C-D-E-F-G).

Günümüzde harflendirme ve numaralandırma sistemi kombine olarak kullanılmaktadır (65,67,87).

KALITSAL MATERYAL OLARAK KROMOZOM

Sitoloji ile genetik arasındaki ilişkiye ilk kez **Walters SUTTON** tarafından dikkat çekilmiştir (Motulsky,A.G.,1982). Sutton hipotezinin birinci dayanağı mayoz sonrasında, kromozomlar ile Mendel'in kalıtsal öğelerinin davranışları arasında benzerlik bulunması, ikinci dayanağı ise morfolojik bakımdan birbirinden farklı olan yumurta ve sperm hücrelerinin, oluşturdukları zigotta taşıdıkları genetik özelliklerin eşit olarak aktarılmasıdır. Bu bilgilerin ışığı altında Sutton "kalıtsal öğelerin" yani genlerin, her iki gamette de aynı yerde bulunduğu sonucuna varmış ve "Kalıtımda kromozom" kuramını geliştirmiştir (Motulsky,A.G., 1982).

Kromozomların döller boyunca sabit tutulması, gamet oluşumu sırasında, homolog kromozomların ikiye ayrılması ve yalnız bir tanesinin gametlere verilmesiyle mümkün olur, $2n$ sayısı döllenme ile tekrar

sağlanır. Her kromozom içerisinde bir çok gen vardır. Her gen belirli bir yerde bulunur; bu yere lokus "Locus" denir.

Her hücrede aynı kromozomdan bir homolog çift bulunduğundan aynı özelliğe etki eden genlerde çift olarak (Allel) bulunur (Y kromozomunda bulunanlar hariç). Kromozomlar birbirlerinden ayrılırken genler de buna uygun olarak ayrılır.

Genler, kromozomların üzerinde linear olarak dizilmişlerdir. Homolog kromozomlarda aynı genler aynı yerlerde bulunurlar. Dolayısı ile mayoz esnasında sinapsis yapan kromozomlar, noktası noktasına kavuştuklarından homolog genler tamamen birbirlerinin karşısına gelir (26,58,59).

KROMOZOM GEN İLİŞKİSİ

Yüksek yapıllı canlıların kromozomları, nükleik asitler, histon ve non-histonlardan oluşmuştur. RNA virüsleri dışındaki tüm canlılarda, kalıtsal bilgiyi taşıyan nükleik asit, deoksiribonükleik asittir (DNA). Proteinlerin doğal yapısında bulunan 20 amino asitten her biri, üçlü nükleid gruplarının oluşturduğu kodonlarla şifrelenir (18). Bu amino asitlerin ardarda dizilmesiyle özgül bir polipeptit zinciri sentezlenir. DNA molekülünde, özgül bir polipeptit zincirinin amino asit sırasını belirleyen nükleotidler dizisine "gen" denir (76,88). Gen aktivitesi DNA'ya bağlanan kromozomal proteinlerle düzenlenir. Prokaryot DNA(sının aksine ökaryotik DNA, çekirdek içinde ve proteinlerle birleşik olarak bulunmaktadır. DNA ile etkileşen çekirdek içi proteinler histonlar ve histon olmayan (non-histon) proteinler olarak iki ana sınıfta toplanır (11,88,91).

Histon sınıfı, bazik nitelikli ve molekül ağırlıkları 10.000-25.000 dalton arasında değişen beş çeşit (H1, H2A, H2B, H3, H4) proteini kapsar. Histonlar hücrede çok büyük miktarlarda bulunur. Bu özellik histonların öncelikle kromatinin üst düzen yapısının oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Gerçekten DNA molekülünün katlanarak çekirdek içine sığdırılması ancak histonların aracılığıyla mümkün olur.

1974 yılında tanımlanan nükleozom, histonların DNA ile oluşturduğu en küçük yapı birimine karşılık gelmektedir. Nükleozom ikişer H2A, H2B, H3 ve H4 molekülünün birleşmesiyle oluşan yapı ile bunun çevresinde (2 kez) sarımlı DNA çift sarmalının oluşturduğu bir yapı düzenidir.

Nükleozom ile aralarında kalan "Spacer" DNA elektronmikroskopunda iplik üzerinde boncuklar görünümü verir. Nükleozom yapısı 2 nm çapındaki DNA molekülünün 11 nm'lik bir kalınlığa ulaşmasına, buna yaklaşık orantılı olarak kromozom/DNA uzunluğunun 5 cm'den 1 cm'ye inmesini sağlar. Belirli sayıda (5-10) nükleozomun HI molekülleri aracılığıyla aralarında köprüler oluşturması, bitişik sıralar ve bu sıraların aralarında paralel dizilerek çiftler oluşturması ile kromatinin kalınlığının 30 nm'ye ulaşır. Ortaya çıkan bu yapı, ilmikler oluşturacak biçimde kıvrılırken, ilmik yapı düzeninin yer yer daha da kıvrılarak (çapı 700 nm'ye ulaşan) yoğun kromatin bölgelerini oluşturduğu görülür. Bu süreç sonunda interfaz evresinde çekirdek içinde yer aldığı şekliyle kromatin meydana gelir.

Hücre bölünmesi sırasında bu kromatinin daha da katlanması metafaz kromozomlarını oluşturur. Histonlara kıyasla, histon olmayan çekirdek içi proteinlerinin çeşit sayısı yüzlerce, belki de binlere ulaşır. Bunların yapısal özellikleri çok değişken olduğu kadar, hücre içindeki kopya sayıları da çok düşüktür. Histon olmayan proteinlerin kapsamına gen repressör ve aktivatörleri ile replikasyon, transkripsiyon, DNA onarımı ve benzeri tüm çekirdek içi reaksiyonlardan sorumlu enzimler girer (11,88,91).

KROMOZOM BANTLARININ OLUŞUM MEKANİZMASI

Bazı boyaların DNA bazlarıyla kimyasal tepkimeye girmesi, bazılarının ise histonlarla birleşmesi, kromozomlarda bant oluşumuna yol açar (76,79). Giemsa, histonlara bağlanma özelliğinden dolayı genişçe kullanılır. Eğer boyadan önce, sıcak tampon çözeltiler ya da tripsin gibi proteolitik enzimlerle (-Chymotripsin, pronase, papain), histonlarından arındırılan kromozomun bazı bölgelerinin açık renk

(Eukromatin), diğer bölgelerinde koyu renk (Heterokromatin) boyanmasıyla G bantları elde edilir (12,72).

Quinacrine boyası ise guanin ve sitozin bazları ile tepkimeye girerek Q bantlarını oluşturur. G ve Q bantları A-T bazlarınca zengin (%50-60) DNA bölgelerini içerir, S safhasında ise geç replike olur. R bant bölgelerine nazaran daha az miktarda gen içerdikleri sanılmaktadır.

R bantları ise G-C bazlarınca zengin DNA bölgelerini içerir (%50-60), S safhasında erken replike olurlar, G bantlara göre daha çok gen içerdikleri sanılmaktadır (71,79). Fonksiyonel genler bakımından zengin R bantlardaki kromozomal anormallikler, daha az gen içeren G bantlardaki anormalliklerden klinik olarak daha anlamlıdır (79,86).

METAFAZ VE PROMETAFAZ BANTLARININ TANIMLANMASI

Paris Konferansı'yla (1971) bantlanmış metafaz kromozomlarının tanımlanması için bir nomenklatür saptanmıştır (Yunis,J.J., ve ark. 1978). Bu nomenklatüre göre perisentromerik bölgelerin konstitütif heterokromatinlerinin boya almasıyla **C bantları**; Quinacrine boyası ile **Q bantları**; Giemsa boyasıyla **G bantları**; Q ve G bantlarının boyamadığı bölgeleri boyayan ve özel bir yöntemle elde edilen bantlara **R bantları** adı verilmiştir.

Sentromer, telomer ve belirgin bazı bantlar gibi bir kromozomu tanımlamada önemli yeri olan, sürekli ve ayırt edici morfolojik özellik gösteren bölgeler "**tanımlayıcı alan**" olarak seçilmiştir. İki tanımlayıcı alan arasında kalan kromozom parçasına "**bölge**" adı verilmiş ve kromozomun kısa ve uzun kolu birçok bölgeye ayrılmıştır. Her kolda, sentromere en yakın bölge, 1 numaralı bölge, referans olarak kabul edilmiş ve eğer varsa, diğer bölgeler telomere doğru artan sayılarla numaralandırılmıştır. Belli bir bölgede yer alan bantlara da aynı biçimde birer sayı verilmiş ve bantların alt bantlara "**subbant**" ayrıldığı daha uzun kromozomlarda bölge ve bant sayısından sonra bir

ondalık noktası konularak, sentromere en yakın alt battan başlamak üzere sıralama yapılmıştır.

Bu konferansta 350 bant düzeyinde bir haploit karyotipin idiogramı oluşturulmuştur. 1981'de toplanan ISCN'de ise profaz ve pro-metafaz kromozomlarının 850-2000 bant düzeyinde yeni bir idiogramı hazırlanmıştır (86).

KROMOZOM HETEROMORFİZMİ

Genelde normal bireylere ait karyotipler tamamen aynı özellikleri gösterir. Buna rağmen, kromozom boyunca bazı bölgelerde DNA sekansının farklı tip ve miktarları, morfolojik olarak farklı boyanmaya neden olur; buna "heteromorfizm" denir.

Heteromorfizmin bazı örnekleri; Y kromozomunun uzun kolu, 1, 9 ve 16 no'lu kromozomların perisentromerik bölgeleridir (Trask et al, 1989).

Ayrıca, akrosentrik kromozomların kısa kolları ve diğer kromozomların sentromerik bölgeleri de varyantlar gösterir. Bu varyantlar C banding, G banding ve Q banding boyama teknikleriyle kolayca görülebilir (4,21,78).

Moleküler sitogenetikteki gelişmeler ışığında, çeşitli spesifik DNA problemleri kullanılarak, metafaz kromozomlarının restriksiyon enzimleri ile heteromorfizmlerini araştırmak daha olanaklı hale gelmiştir (Miller et al, 1983).

KROMOZOM ANOMALİLERİ

Kromozom anomalileri, kromozomların sayısı ve yapısında oluşan, normal polimorfizmin dışında kalan ve potansiyel patojenlik kazanan değişimler olarak tanımlanır (20,31). Sayısal ve yapısal kromozom anomalilerini aşağıdaki şekilde sınıflandırmak mümkündür.

1- Hücre bölünmesi esnasındaki hataya bağlı olanlar

- A. Kromozomların ayrılamama olayı (Nondisjunction)
- B. Kromozomların anafazda geri kalma olayı (Anafaz lag)

2- Mozaisizm

3- Kromozomlardaki sayı anomalileri

- A. Poliploidi
- B. Aneuploidi

4- Kromozomlardaki şekil anomalileri

- A. Dengesiz düzenlenmeler (Unbalanced rearrangements)
 - Delesyon
 - Duplikasyon
 - Ring kromozom
 - İzokromozom
 - Disentrik kromozom
- B. Dengeli düzenlenmeler (Balanced rearrangements)
 - İnversiyon
 - Translokasyon
- C. Marker kromozomlar
- D. Gonozomlardaki sayısal ve yapısal anomaliler

1- Hücre bölünmesi esnasındaki hataya bağlı olanlar

A. Kromozomların ayrılamama olayı (nondisjunction): Kromozom anomalileri meydana getiren mekanizmalardan en önemlisi meiosis'de görülen, gametlere az veya çok sayıda kromozom gitmesi olayıdır. Bu olay iki şekilde olur: nondisjunction ve anafaz lag.

Genellikle ikinci meiotik bölünme esnasında meydana gelen nondisjunction olayı iki ayrı hücreye gitmesi gereken bir kromozom çiftinin, her iki üyesinin birinden ayrılmayıp, hücrelerden birine gitmesi olgusu olarak tanımlanır. Böylece gametlerden birinde adı geçen kromozomlardan hiç bulunmazken, diğer gamette ise normalde bir adet bulunması gereken kromozomdan iki adet bulunacaktır. Eksik kromozom ihtiva eden gamet, normal kromozom ihtiva eden bir gametle

fertilize olunca, zigot söz konusu kromozom için monosomik özellik taşıyacaktır. Buna karşılık non-disjunction sonucu aynı kromozomdan iki adet taşıyan gamet, normal bir ovumu fertilize ederse zigot söz konusu kromozom için trizomik özellik gösterecektir (20,31).

B. Kromozomların anafazda geri kalmaları (Anafaz lag): Bu durumda hücre bölünmesi ve kromozomların eşit olarak ikiye ayrılması normal olarak seyreder. Fakat ayrılmayı takip eden evrede, kromozomların kutuplara göç olayında bir hata meydana gelir. Kromozomların bir tanesi, yeni meydana gelen yavru hücrelerin dışında kalır, ortadan kaybolur veya diğer grup kromozomlar ile diğer hücre içine katılır. Normal fertilizasyon sonunda meydana gelecek zigot bu kromozom için monosomik ya da trisomik olacaktır. Bu olay sonuç bakımından non-disjunction'dan farksızdır. Bazı hallerde geri kalan kromozom hiçbir hücreye giremeyecek ve ortadan kaybolacaktır. Bu halde meydana gelecek iki hücreden biri normal, diğeri monosomik olur (20, 31).

2. Mozaisizm

Eğer non-disjunction olayı fertilizasyondan sonra zigotta oluşmuşsa mozaisizm gelişir. Mozaisizm, bir organizmada aynı zigottan köken almış, farklı sayıda kromozom ihtiva eden hücre klonlarının birlikte bulunması olarak tanımlanır.

Mozaisizmde neden Anafaz-Lagging veya non-disjunction'dur. Böylece o zamana kadar normal olarak bölünen hücrelerden normal hücreler gelişirken, mitotik hatanın ortaya çıktığı hücreden çoğalan hücreler monosomik veya trisomik özellik gösterecektir. Mitotik bölünme bozukluğu ne kadar geç meydana gelirse, buna bağlı hatalı kromozom yüzdesi değişir.

Organizmada kromozom yapısı farklı birden fazla hücre grubunun bulunması ile kendini gösteren diğer bir durum da chimerism'dir. Dizigotik ikizlerde intrauterin dönemde bir ikizdeki hücre grubunun sirkülasyon yolu ile diğer ikize inkorporasyon olayıdır ve zigota "chimera" adı verilir (17).

3- Kromozomların sayı anomalileri

Kromozomların sayısındaki değişiklikler, yukarıda belirtilen mekanizmalardan biri ile oluşmaktadır. Sayı anomalilerini ikiye ayırmak mümkündür.

A) Poliploidi: Bu durumda hücrelerdeki kromozom sayısı o organizma türü için normal olan haploid sayısının tam katları şeklinde artmıştır. İnsanda haploid sayı 23 olduğundan, bunun üç kat artması durumunda triploididen ve dört kat artması durumunda tetraploididen söz edilir.

Poliploidiye neden, bir hücrede çekirdek bölünmesi olduğu halde, sitoplazma bölünmesinin bunu takip etmeyişidir. Buna bir örnek olarak Endoreduplikasyon gösterilebilir. Bu durumda kromatidlerde bölünme meydana geldiği halde, hücre bölünmediğinden sentromerlerinden yapışık 4-8 kromatidli kromozomlar ortaya çıkacaktır. Endoreduplikasyon, bir başka deyişle bölünme ve reproduksiyon yetersizliğidir.

B) Aneuploidi: Bu durumda kromozom sayısı normal diploid sayıdan bir veya birkaç adet az veya fazladır. Kromozomların normal sayıdan az olması haline "hipoploidi", fazla olması haline de "hiperploidi" denir. Hipoploidiye monosomiler, hiperploidiye ise trisomi veya tetrasomiler örnek olarak verilebilir.

Yapılan araştırmalar yenidoğan her 200 çocuktan birinin otozomal veya gonozomal bir kromozom anomalisi taşıdığını göstermektedir. Yalnız konjenital malformasyonlu yenidoğanlar ele alınırsa bu oran %4'e yükselmektedir. Her spontan düşükten ise hemen yarısı ağır bir kromozom düzensizliği taşımaktadır. Şayet bütün gebeliklerin %15'inin düşükle sonlandırıldığı kabul edilirse, bütün fertilizasyon olaylarının %7'sinde kromozom anomalisi bulunacağı anlaşılır. Canlı doğanlarda bilhassa üç otozomal (13,18,21) trisomiye rastlanmaktadır.

Monosomiler, cinsiyet kromozomu monosomisi hariç, genellikle hayatla bağdaşmamaktadırlar. Ancak otozomal monosomiler mozaik halde olursa yaşayabilmektedirler (79).

Otozomal kromozom düzensizliklerinin semptomatolojisinde üç ortak nokta vardır.

- 1- Doğumdan itibaren mevcut olan somatik gelişim geriliği,
- 2- Çok ileri derecelerde zeka geriliği,
- 3- Baş ve yüzde tipik değişiklikler (Cranifacial dysmorphism).

Bunlardan başka değişik organlarda çeşitli malformasyonlara rastlanabilmektedir.

4- Kromozomlardaki şekil anomalileri

A. Düzensiz oluşumlar (unbalanced rearrangements):

a) Delesyon: Eksilme ya da delesyon "deletion", bir kırılma sonucu, kromozomun küçük bir parçasının kopmasıdır. Kopma iki türlü olabilir; ya bir darbe sonucu kırılan kromozom parçası kopar, parça aradan çıktıktan sonra iki parça yeniden kaynaşır (interstisyel deletion), ya da kopan kromozom kolu yapışkan durumda kalır ve yeni bir parçanın buraya eklenmesi beklenir.

b) Duplikasyon (artma): Homolog (ya da homolog olmayan) iki kromozomdan birinde çift darbe sonucu kopan parça, diğerinde tek darbe sonucu kopan aralığa girerek kaynaşacak olursa, artma ya da duplikasyon olgusu ortaya çıkar. Homolog kromozomlardaki artmada gen duplikasyonu olur, fakat duplikasyon iki tipte kendini gösterir.

● **Tandem Duplikasyon**: Genler ardarda dizilmiştir.

● **Ters Tandem Duplikasyon**: Artan parça tersine dönerek yeni yerine eklenmiştir.

c) Halka kromozom (ring): Bir kromozomun iki ucunda, iki darbe sonucu iki kırılma olur ve bu kırık uçlara başka bir parça birleşmeden iki uç kaynaşırsa, halka şeklinde bir kromozom ortaya çıkar ki, buna "halka" ya da "ring kromozom" denir.

d) İzokromozom: Metafazda iğ ipliklerine sentromerleriyle tutulan kromozomlar normal olarak boylamasına bölünerek iki kromatide ayrılırlar. Böylece ayrı ayrı kutuplara giderek yeni hücreyi oluşturu-

racak iki kromozom yarımı, hem özgün kromozomun, hem de birbirinin özdeşidir. Ancak bir hata sonucu olarak, boylamasına bölünecek olan sentromer, enlemesine de bölünebilir. Bu durumda hücrelerden birinde yalnızca kromozomun kısa kolları bulunur. Buna karşılık hücrelerin birinde kısa koldaki, diğerinde uzun koldaki genler hiç bulunmaz ve oluşacak yeni kromozomun iki kolunda da aynı genler bulunur. İzokromozomlar tam anlamıyla metasentrik kromozomlardır. Kısa kollardan kısa metasentrik kromozom, uzun kollardan uzun metasentrik bir kromozom oluşur.

e) **Disentrik kromozom**: Nadir görülen bir kromozom strüktür anomalisidir. Homolog veya homolog olmayan iki kromozoma ait kromatidlerin kırılmasıyla veya her iki kromozomun birleşmesiyle oluşabilir, bir kromozomda iki sentromerin bulunmasıyla belirlenir. Eğer sentromerler birbirine yakınsa, biri inaktif duruma geçer (Therman et al., 1974).

B) Dengeli düzenlenmeler (balanced rearrangements):

a) **İnversiyon (ters dönme)**: Bir kromozoma iki darbenin gelmesi ve bunun sonucunda kopan parçanın kaybolmadan, kendi eksenini etrafında 180° dönerek yine eski yerine yapışması "ters dönme" ya da "inversiyon" olarak isimlendirilir. İki türlü ters dönme olmaktadır:

- **Parasentrik inversiyon**: Sentromeri kapsamına almayan değişimlerdir.
- **Perisentrik inversiyon**: Sentromeri kapsamına alan değişimlerdir.

b) **Translokasyon**: Bir kromozom segmentinin koparak başka bir kromozoma bağlanma olgusudur.

Kırılma gösteren heterolog iki kromozomdan birinin kırılan parçasının, diğer kromozomun kırılan parçasının üzerine yapışmasıyla oluşur. Translokasyonlar üç grup içinde incelenebilir:

- Karşılıklı translokasyonlar "reciprocal"
- Sentrik kaynaşma "centric fusion"
- Transpozisyon

• **Karşılıklı translokasyonlar "reciprocal"**: Bir kırılma sonucu homolog ya da homolog olmayan kromozomlardan kopan parçaların karşılıklı yer değiştirmesine denir.

• **Sentrik kaynaşma "centric fusion"**: Homolog olmayan kromozomlarda görülür. Bu translokasyonda, kromozomlardan birinde sentromere yakın olarak kısa kolda, diğerinde ise yine sentromere yakın, fakat uzun kolda birer kırılma olur. Daha sonra iki kromozomun uzun ve kısa kolları birleşerek translokasyon kromozomlarını oluştururlar. Bu translokasyona **Robertson tipi (Robertsonian) translokasyon** da denmektedir.

• **Transpozisyon**: Homolog olmayan iki kromozomdan birinde iki noktada, diğerinde ise bir noktada kırılma olur. İki kırılma olan kromozomdaki parça tek kırılma olan kromozoma gider ve kaynaşır.

C. Marker kromozomlar:

Kromozom kültürlerinde sıklıkla görülen çok küçük kromozomlardır. Marker kromozomlar sayısal bir anormallik oluşturmaları yanında, strüktürel bir yeni oluşum düzensizliğidir (14,79). Çok küçük olmalarından dolayı high-resolution banding teknikleri ile dahi belirli (anlamlı) bantlanamadıklarından sitogenetik tekniklerle araştırmak oldukça zordur (14,79). Spesifik DNA problemleri, in situ hibridizasyon ve moleküler-sitogenetik tekniklerle marker kromozomları tanımlamak olanaklı hale gelmiştir (Mc Dermid et al).

22 numaralı kromozomun uzun kollarının kısmi duplikasyonu ile oluşan küçük marker kromozomun varlığında cat-eye (kedi gözü) sendromu olduğu bildirilmiştir (56).

D. Gonozemlardaki sayısal ve yapısal anomaliler:

Erkeklik gelişimi için Y kromozomu, dişilik gelişimi için XY kromozomları gereklidir. Cinsiyetin gelişimi, fertilizasyon sırasın-

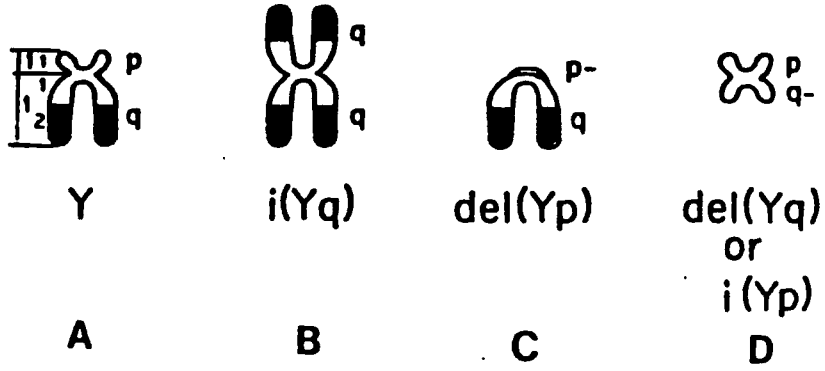
da programlanır. Sperm X kromozomu taşırsa zigot dişi, Y kromozomu taşırsa zigot erkek genotip özelliği gösterir. Buna bağlı olarak daha ilerideki evrelerde cinsel organ fenotipi gelişir (19,38).

Erkek fenotip özellikleri Y kromozomunun büyüklüğü ile ilgili değildir. Ayrıca Y kromozomu sayısındaki artış, örneğin XYY, XXYY erkekliğe özellik katmaz, aksine patolojiyi arttırır. Yenidoğanlarda kromatin pozitif (XXY) veya kromatin negatif (XY) klinefelter sendromunu tanımlamak güçlük arzederken, XYY ve XXXY (variant klinefelter) sendromlarında genital organların hipoplazik görünümü tanıyı kolaylaştırır. X kromozomu sayısı arttıkça IQ'de düşme belirgindir (32,33,53,55).

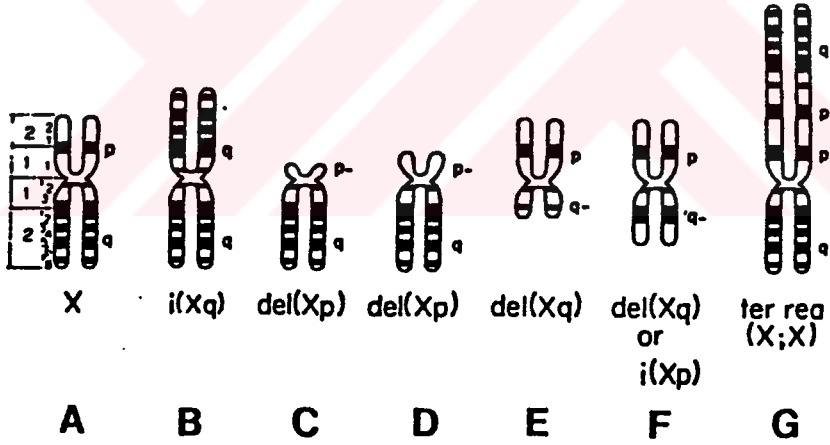
Yenidoğanlarda Turner sendromu (X0) insidansı 1/3.600 civarındadır. Abortusların %95'i X0 Turner sendromudur. X0 Turner sendromu ile doğanlarda cücelik, seksüel infantilizm, primer amenore, yele boyun, ensede saçların omuz çizgisine kadar inişi gibi fenotipik özelliklerin yanısıra ayaklarda lenf ödem, aort koarktasyonu, pulmoner arter koarktasyonu gibi konjenital malformasyonlar sıklıkla görülmektedir (16,24,41,48).

X kromozomuna ait değişimlerin görülme sıklığı (Şekil 1):

- %55 Tam monosomi : 45, X0
- %10 Mozaik : (46,XX/45X0), (47XXX/45X0), (47XXX/46XX/45X0)
- %20 İzokromozom : X 46Xi (Xq), (46Xi (Xq)/45X0)
46Xi (Xp)/45X0, 46Xi (Xp)
47Xi (Xq), 46Xi (Xq)/45X0
- %5 X kromozomunun delesyonu: 46X del (Xp), 46X del (Xq)
- %5 Ring X özelliği : 46 XrX/45 X0
- %5 Y kromozomlu normal tipler görülür.



Y Kromozomuna ait Yapısal Değişimler



X Kromozomuna ait Yapısal Değişimler

Şekil 1. Y ve X kromozomlarına ait yapısal değişimler
(A.de la Chapella, 1990)

MATERYAL VE METOD

MATERYAL

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi-Genetik Bilim Dalı polikliniğine 1991-1993 tarihleri arasında başvuran 1165 hasta arasından seçilen primer amenoreli 61 vaka incelendi. Her hastadan 20 metafaz figürü sayıldı, toplam 1220 mitotik figür değerlendirildi. Her hastadan üç karyotip yapıldı. Preparatlar Giemsa ve Giemsa bant yöntemiyle boyandı.

METOD

Periferik kandan 72 saatlik lenfosit kültürleri yapıldı. Kültür mediumu olarak:

RPMI 1640	80	ml
Fetal calf serum	20	ml
Gentamycin	0.05	ml
Phytohemaglutinin	1	ml
NaCO ₃	1	ml

steril koşullarda hazırlanıp, kültür şişelerine 5 ml olarak konulup buzdolabında saklanır (44,70).

- Kültüre edilmiş tüpler 37⁰C'de 72 saat süreyle inkübatörde beklendi.
- Bu sürenin sonunda mediuma 50 µg kolsişin ilave edilir. 2-4 saat inkübasyondan sonra Harvest işlemine geçilir.
- Kültür konik santrifüj tüplerine alınarak 5 dakika 1800 rpm'de santrifüj edilerek supernatan atılır.

- Hipotonik solüsyon eklenerek hücreler şişirilir. Hipotonik işlemin- den sonra tekrar santrifüj edilir.
 - Asetik asit/metanol (1:3) yavaş yavaş damlatılarak hücreler fikse edilir.
 - Fiksasyon işleminden sonra en az 30 dakika beklenir ve daha sonra yayma işlemine geçilir.
- G-Banding:** PBS, %0.25'lik tripsin, leishman ve fosfat buffer tam- pon solüsyonları hazırlanır. Bant için seçilen uygun preparatlar;
- PBS-Tripsin solüsyonunda (pH 7.2) 10-20 saniye tutulur.
 - Leishman-Fosfat buffer (pH 6.8) solüsyonunda 3-5 dakika boyanarak havada kurutulur ve mikroskopta uygun metafaz bulunarak fotoğrafı çekilir.

Mikroskop ve Fotoğraf Çalışması:

Mikroskopik incelemeler Leitz-Orthoplan ışık mikroskobunda x100 akromat objektifle yapılmıştır. Fotoğraflar Leitz-Orthomat otomatik kamerada Ilford Pan F (18/50) filmler kullanılarak çekilmiştir. Fo- toğraf çalışması Tıbbi-Genetik Bilim Dalı fotoğraf laboratuvarında yapılmıştır.

BULGULAR

Vakalara ait fenotipik bulgular Tablo 1 ve Resim 1-26'da verilmiştir.

Tablo 1. Olguların dökümü

Vaka no.	Adı-Soyadı	Yaş	Çap	Kırık	Heterokromatin	Diğer bulgular	Cinsiyet kromozomu	İncelenen metafaz sayısı	Fenotipik bulgu
1	HD	17	-	-	9qh (+)	-	45,XO	20	Regüler Turner
2	CG	19	-	-	-	-	45,XO	20	
3	ŞG	18	-	-	-	-	45,XO	20	
4	GY	21	-	-	-	-	45,XO	20	
5	SD	22	-	-	-	-	45,XO	20	
6	ST	19	-	-	9qh (+)	-	45,XO	20	
7	ÜD	22	-	-	-	-	45,XO	20	
8	NE	19	-	-	-	Marker	45,XO	20	
9	Yİ	20	-	-	-	-	45,XO	20	
10	SÜ	20	-	-	-	-	45,XO	20	
11	DK	16	-	-	-	-	45,XO	20	
12	NY	15	-	-	9qh (+)	-	45,XO	20	
13	SE	16	-	-	-	-	45,XO	20	
14	CY	25	-	-	-	-	45,XO	20	
15	HK	15	-	-	-	-	45,XO	20	
16	ST	19	-	-	-	-	45,XO	20	
17	EO	17	-	-	-	-	45,XO	20	
18	DA	16	-	-	-	-	45,XO	20	
19	EO	17	-	-	-	-	45,XO	20	

Tablo 1 (devam)

Vaka no.	Adı-Soyadı	Yaş	Çap	Kırık	Heterokromatin	Diğer bulgular	Cinsiyet kromozomu	İncelenen metafaz sayısı	Fenotipik bulgu
20	NK	17	-	-	-	-	46,XX	20	Hipogonadotropik hipogonadizm
21	MY	16	-	-	-	-	46,XX	20	
22	SU	28	-	-	-	-	46,XX	20	
23	PK	17	-	-	-	-	46,XX	20	
24	AB	17	-	-	-	-	46,XX	20	
25	SE	19	-	+	-	-	46,XX	20	
26	KK	29	-	-	-	-	46,XX	20	
27	HB	19	-	+	-	-	46,XX	20	
28	SA	20	-	-	-	-	46,XX	20	
29	AG	18	-	-	-	-	46,XX	20	
30	SK	18	-	-	-	-	46,XX	20	
31	GG	20	-	-	-	-	46,XX	20	
32	CA	33	-	+	9qh (+)	-	46,XX	20	
33	EK	16	-	-	-	-	46,XX	20	
34	ÇK	15	-	-	-	-	46,XX	20	Variant Turner
35	NA	23	-	-	-	-	46,XX	20	
36	GT	22	-	-	-	-	46,XX	20	
37	FÜ	27	-	-	-	-	46,XX	20	
38	AT	22	-	-	-	-	46,XX	20	
39	AK	19	-	-	-	-	46,XX	20	
40	ŞE	20	-	-	-	-	46,XX	20	
41	NK	19	-	-	-	-	46,XX	20	
42	YY	17	-	-	-	-	46,XX	20	
43	SÜ	24	-	-	-	-	46,XXq ⁻	20	
44	GÇ	18	-	+	16qh(+)	-	46,XX	20	
45	MB	19	-	+	-	-	46,XX	20	
46	EY	26	-	-	-	-	46,XX	20	

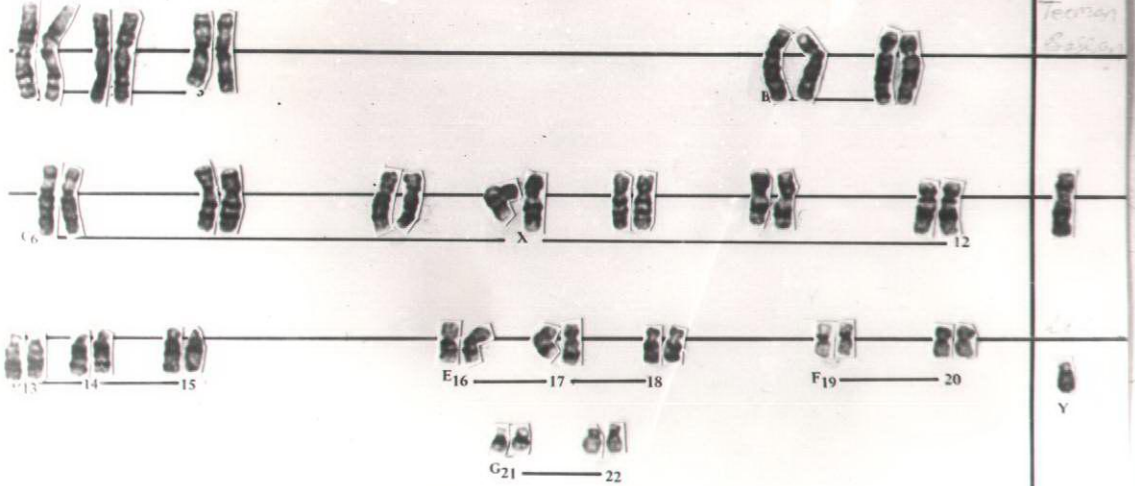
Tablo 1 (devam)

Vaka no.	Adı-Soyadı	Yaş	Gap	Kırık	Hetrokromatin	Diğer bulgular	Cinsiyet kromozomu	İncelenen metafaz sayısı	Fenotipik bulgu
47	FE	17	+	-	-	-	46,XX	20	Rokitansky-Kusner-Hauser
48	RB	22	-	-	-	-	46,XX	20	
49	EE	36	-	-	-	-	46,XX	20	
50	SA	18	-	-	-	-	46,XX	20	
51	SB	30	-	-	-	-	46,XX	20	
52	FB	21	-	-	-	-	46,XX	20	
53	DE	21	-	-	-	-	46,XX	20	
54	DG	21	-	-	-	-	46,XX	20	
55	NC	17	+	-	-	-	46,XX	20	
56	SB	18	-	-	-	-	46,XX	20	
57	SY	18	-	-	-	-	46,XX	20	
58	SB	17	-	+	-	%5 Pol	46,XX	20	
59	NB	17	-	+	-	-	45,X0/46XX	100	Mozaik Turner(%28)
60	SE	16	-	+	-	-	45,X0/46XX	100	Mozaik Turner(%42)
61	BK	16	+	+	-	-	45,X0/46XX	100	Mozaik Turner(%37)



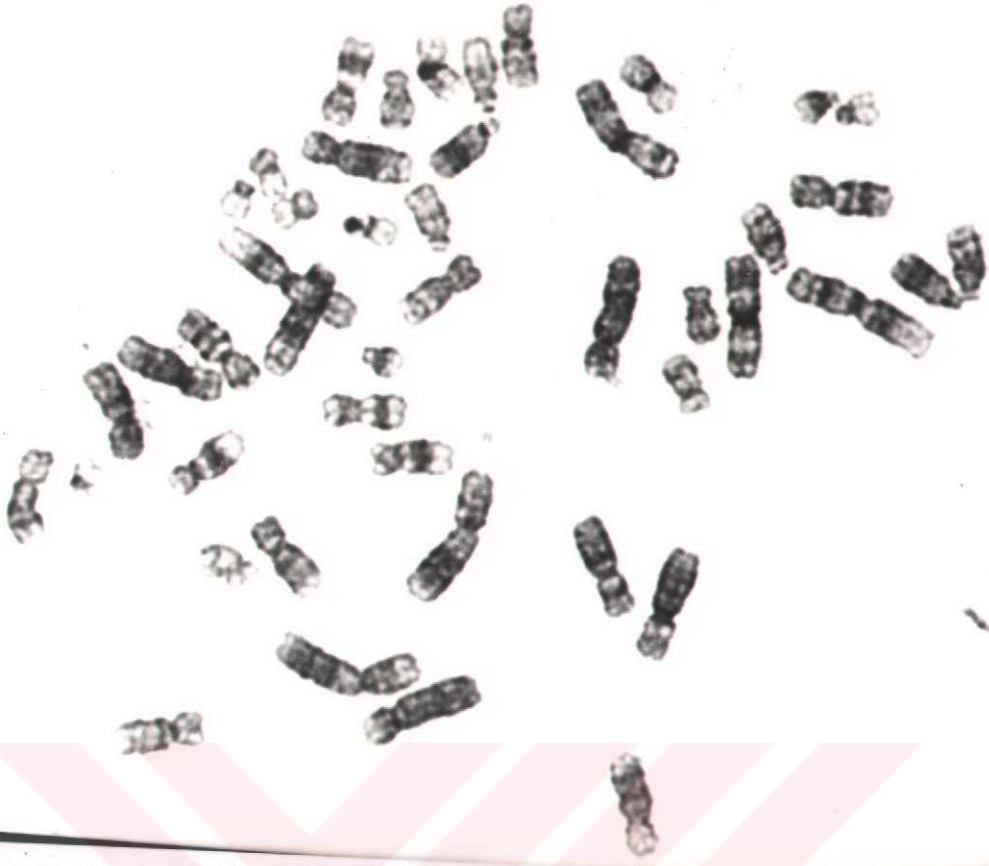
Resim 1. Normal bir erkeğe ait diploid metafaz kromozomları, 46, XY

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ GENETİK BİLİM DALI
VE
PRENATAL TANI ÜNİTESİ

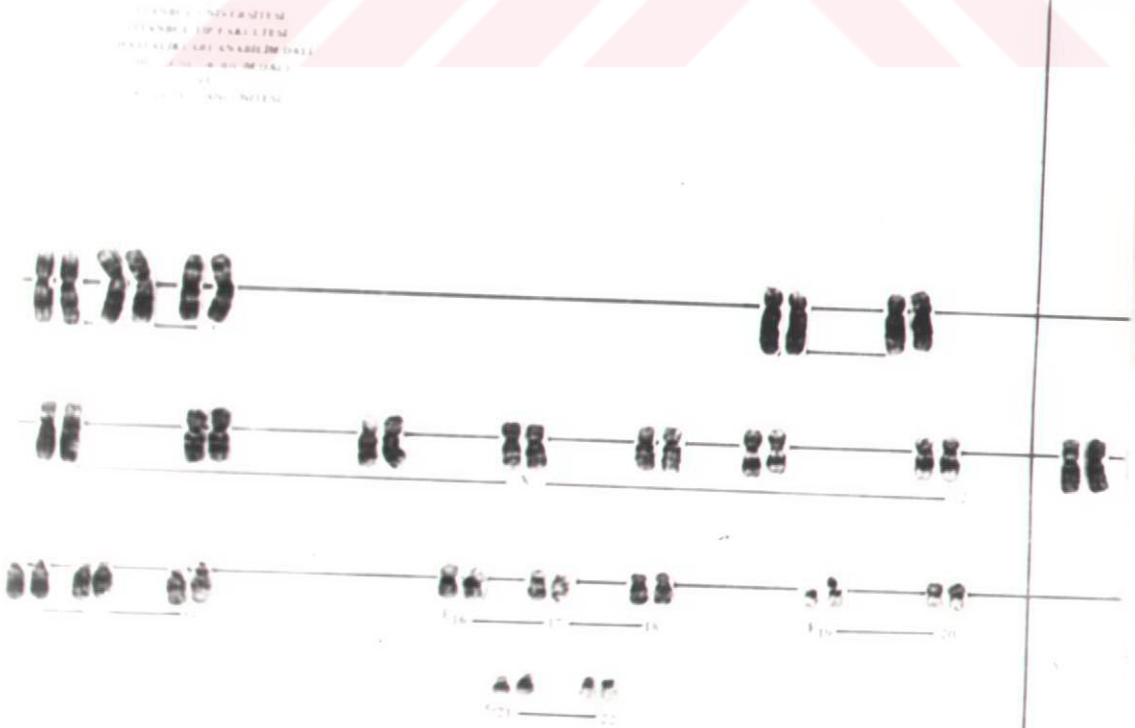


Resim 2. Normal metafaz kromozomlarına ait karyotip, 46,XY

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM VE
DOKÜMANİTASYON



Resim 3. Normal bir kadına ait diploid metafaz kromozomları, 46,XX

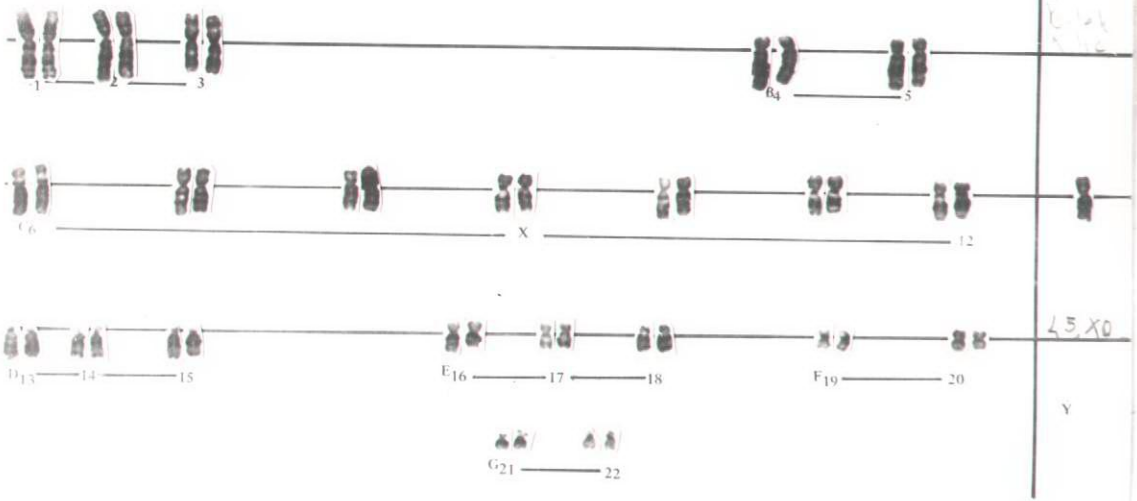


Resim 4. Normal metafaz kromozomlarına ait karyotip, 46,XX



Resim 5. Hipodiploid metafaz kromozomları, 45,X0. Tablo 1, Vaka No: 11

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ GENETİK BİLİM DALI
VE
PRENATAL TANİ ÜNİTESİ

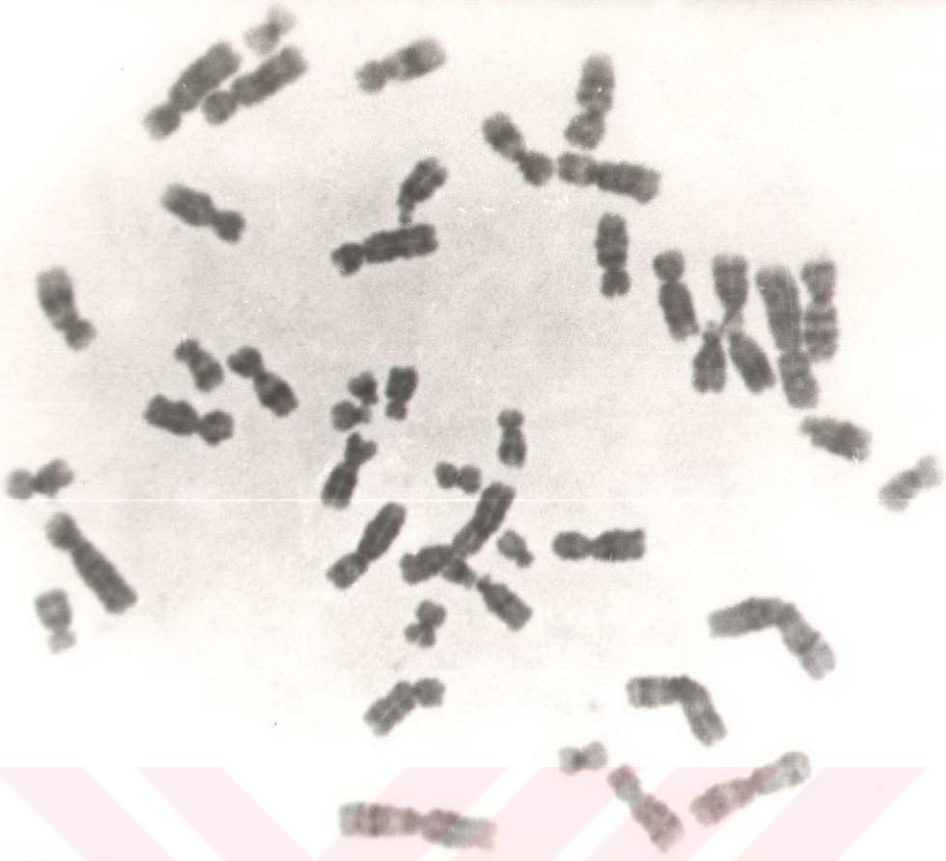


Resim 6. Hipodiploid metafaz kromozomlarına ait karyotip, 45,X0. Tablo 1, Vaka No: 11

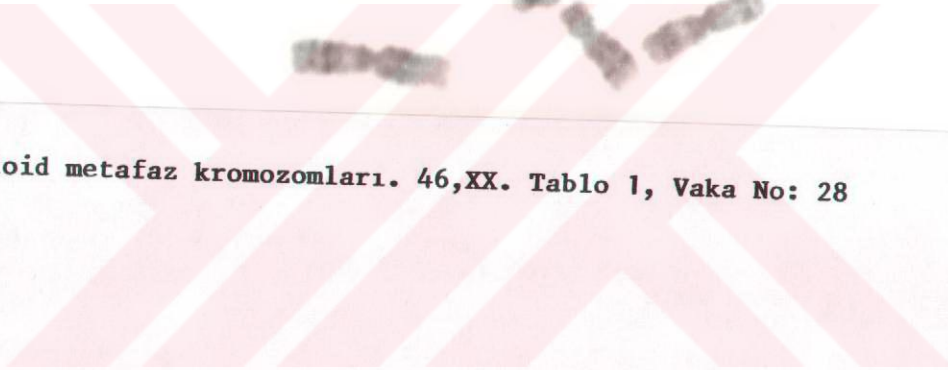


Resim 7. Hipodiploid metafaz kromozomları, 45,X0, 9qh (+). Tablo 1, Vaka No:12

Resim 8. Hipodiploid metafaz kromozomlarına ait karyotip, 45,X0,9qh (+). Tablo 1, Vaka No: 12



Resim 9. Diploid metafaz kromozomları. 46,XX. Tablo 1, Vaka No: 28



Resim 10. Diploid metafaz kromozomlarına ait karyotip, 46,XX. Tablo 1, Vaka No: 28



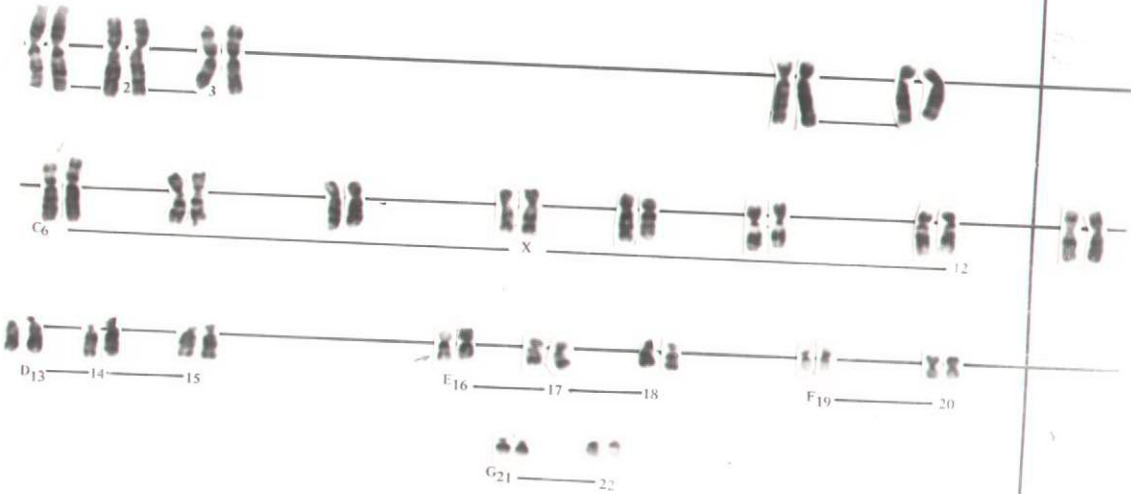
Resim 11. Diploid metafaz kromozomları, 46,XX. Tablo 1, Vaka No: 29

Resim 12. Diploid metafaz kromozomlarına ait karyotip, 46,XX. Tablo 1, Vaka No: 29



Resim 13. Diploid metafaz kromozomları, 46,XX. Tablo 1, Vaka No: 30

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ GENETİK BİLİM DALI
VE
PRENATAL TANI ÜNİTESİ

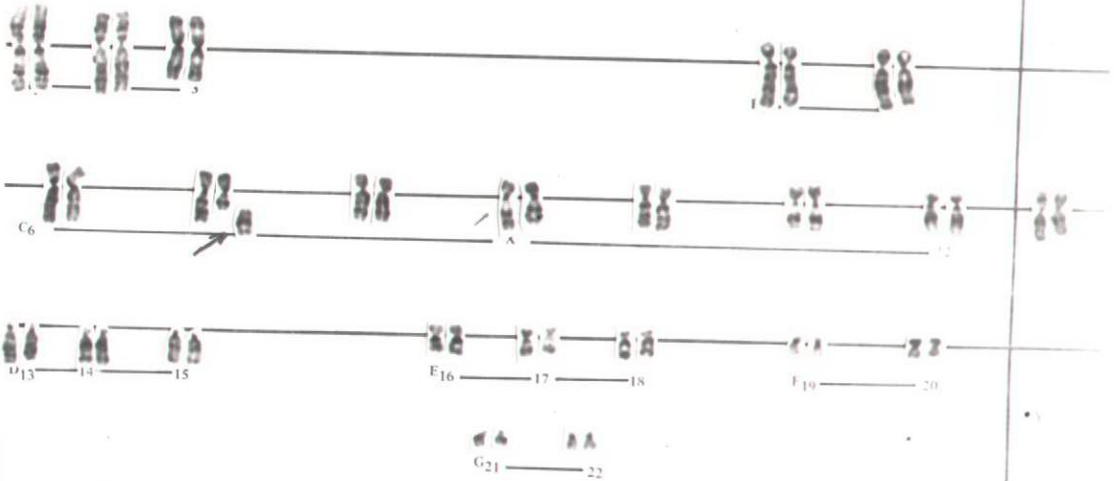


Resim 14. Diploid metafaz kromozomlarına ait karyotip, 46,XX. Tablo 1, Vaka No:30



Resim 15. Diploid metafaz kromozomları. 46,XX,9qh (+). Tablo 1, Vaka No: 32

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ GENETİK BİLİM DALI
VE
PRENATAL TANI ÜNİTESİ

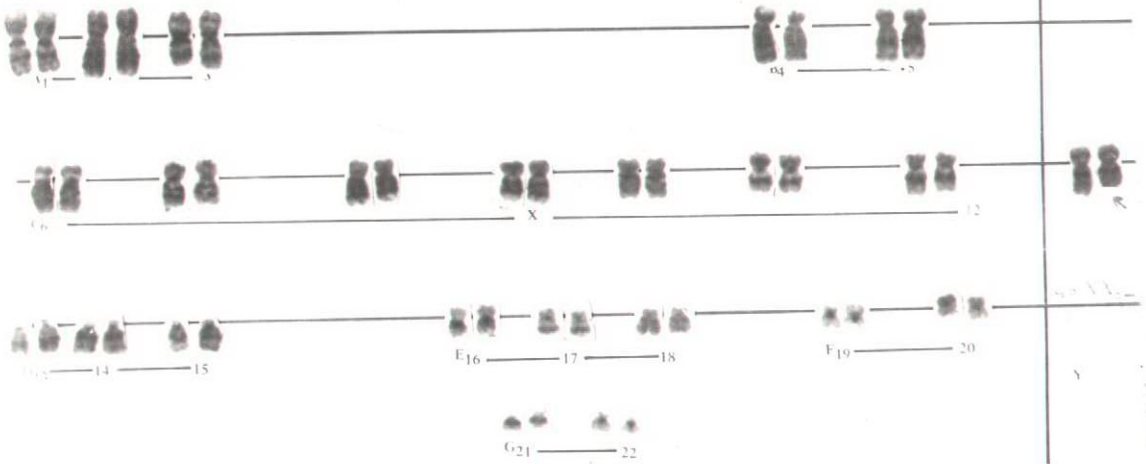


Resim 16. Diploid metafaz kromozomlarına ait karyotip, 46,XX,9qh (+). Tablo 1, Vaka No: 32



Resim 17. Psödodiploid metafaz kromozomları, 46,XX q⁻. Tablo 1, Vaka No: 43

11
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
II. HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ-GENETİK BİLİM DALI
VI
PRENATAL TANİ UNİTESİ

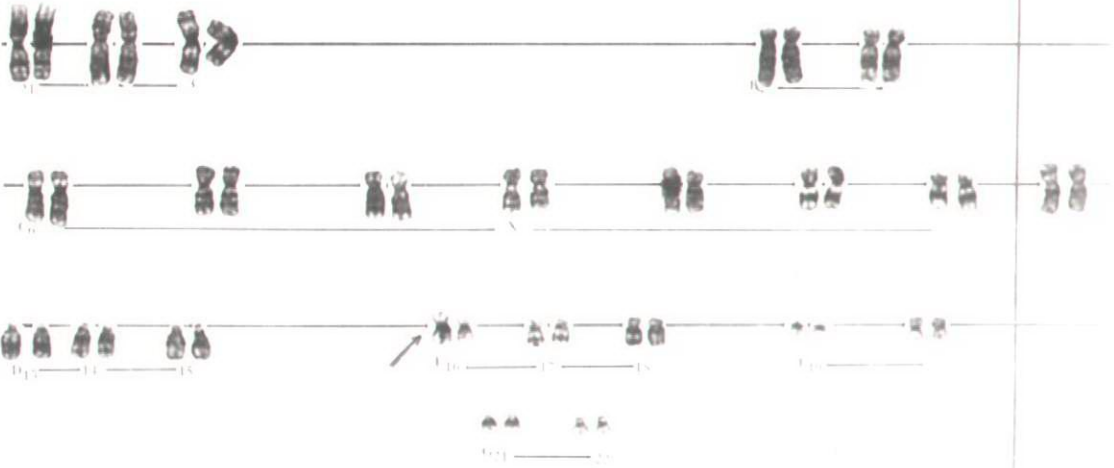


Resim 18. Psödodiploid metafaz kromozomlarına ait karyotip, 46,XXq⁻. Tablo 1, Vaka No: 43

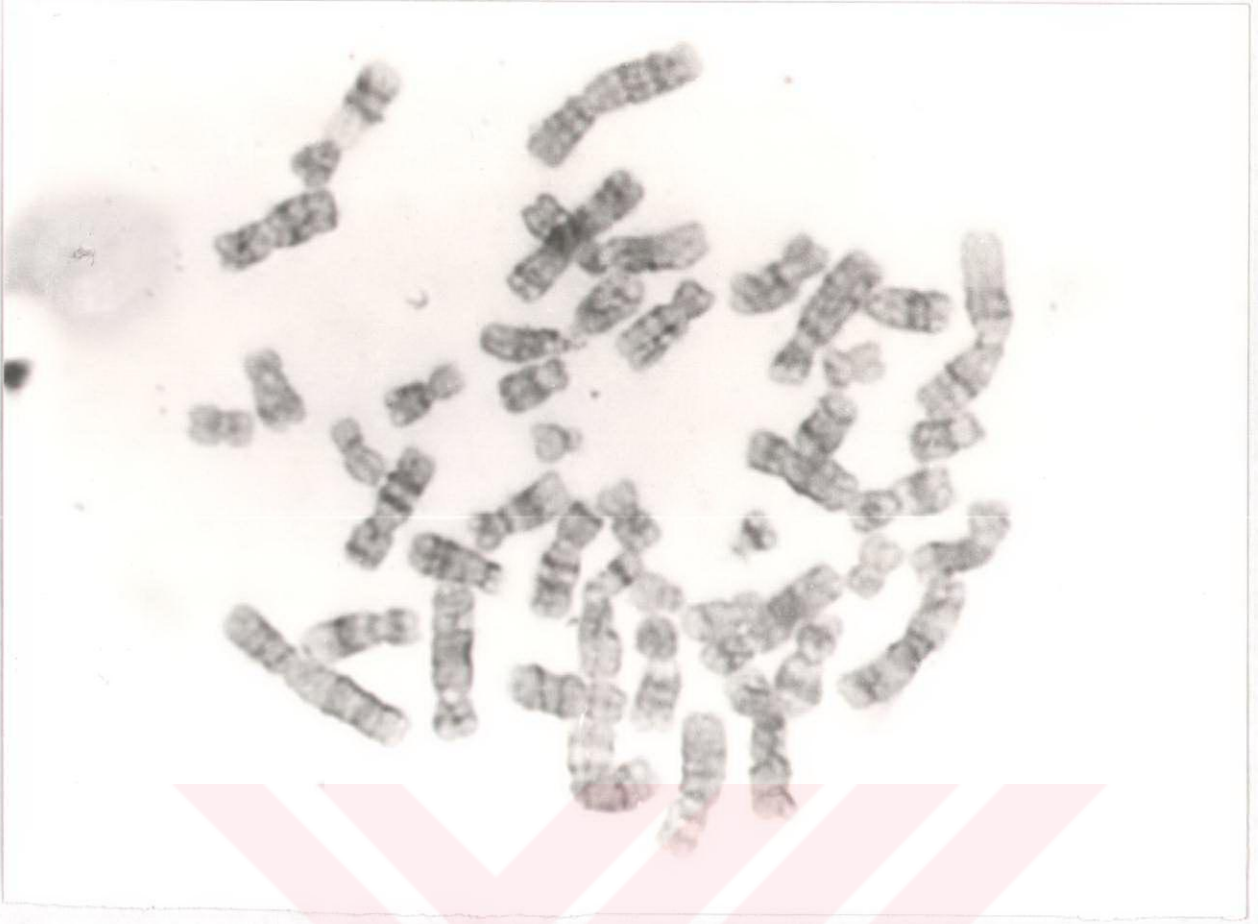


Resim 19. Diploid metafaz kromozomları, 46,XX,16qh (+). Tablo 1, Vaka No: 44

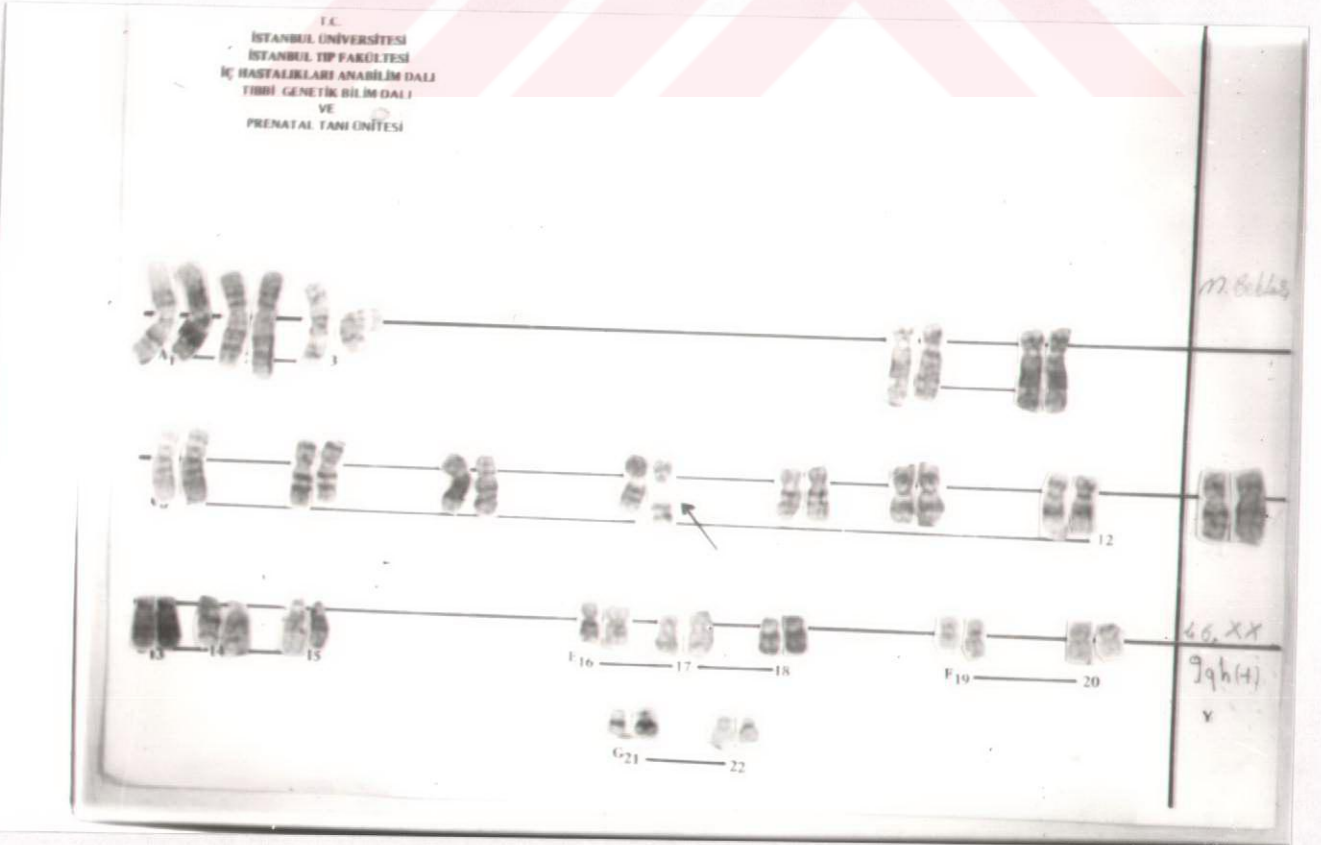
İÇ
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
EĞİTİM GENELİĞİ BİLİM DALI
VI
PRENATAL TANISIMİSİ



Resim 20. Diploid metafaz kromozomlarına ait karyotip, 46,XX,16qh(+). Tablo 1, Vaka No: 44



Resim 21. Diploid metafaz kromozomları, 46,XX, 9qh (+). Tablo 1, Vaka No:45

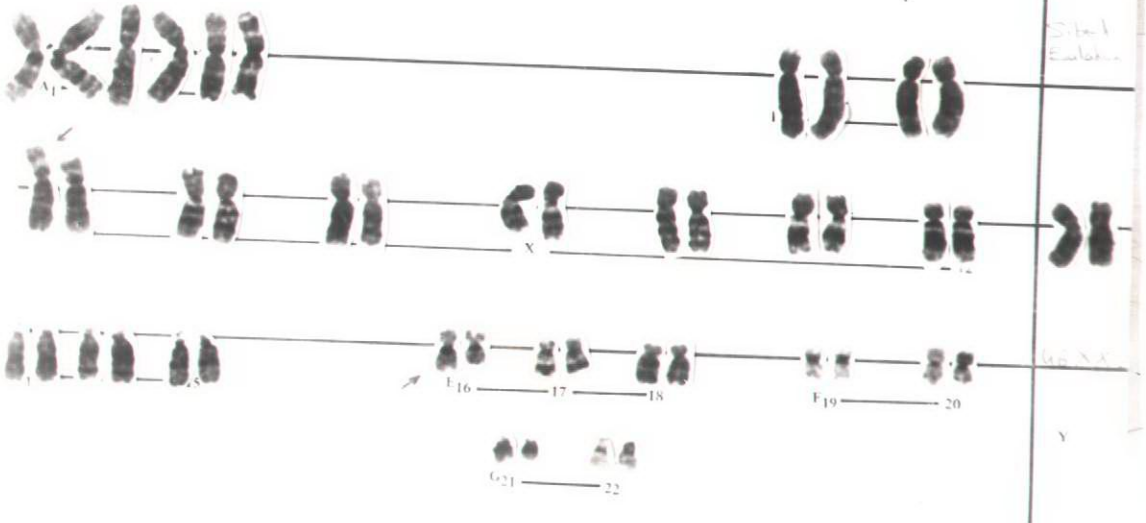


Resim 22. Diploid metafaz kromozomlarına ait karyotip, 46XX, 9qh(+). Tablo 1, Vaka No:45



Resim 23. Diploid metafaz kromozomları, 46,XX. Tablo 1, Vaka No:56

İ.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ GENETİK BİLİM DALI
VE
PRENATAL TANIM ÜNİTESİ

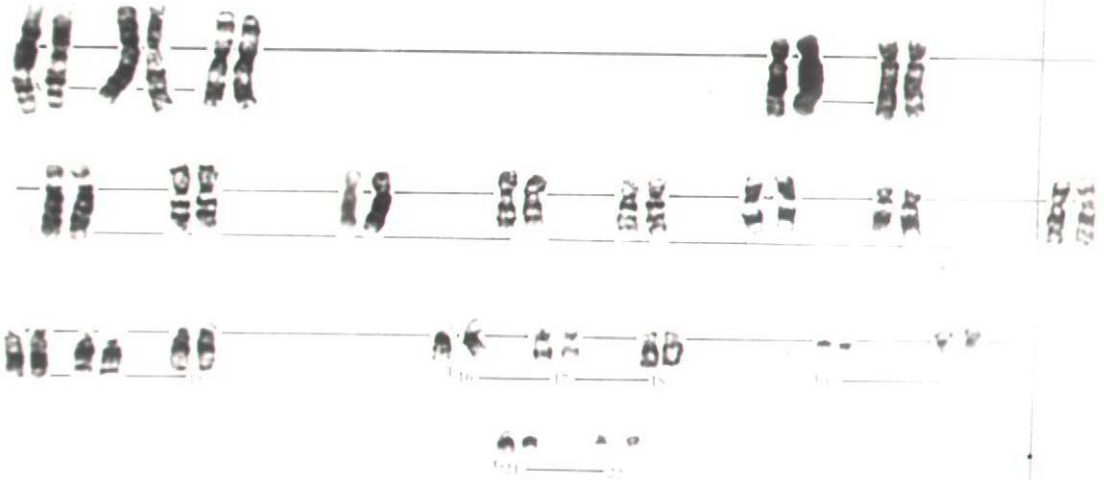


Resim 24. Diploid metafaz kromozomlarına ait karyotip, 46,XX. Tablo 1, Vaka No:56



Resim 25. Diploid metafaz kromozomları, 46, XX. Tablo 1, Vaka No: 57

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ GENETİK BİLİM DALI
VI
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI



Resim 26. Diploid metafaz kromozomlarına ait karyotip, 46,XX. Tablo 1, Vaka No: 57

TARTIŞMA

X kromozomuna ait delesyon, ring kromozom ve izokromozom gibi strüktürel değişiklikler genellikle 45,X0 karyotip hücre serisi ile birlikte mozaik yapı oluşturur. Bu durumda 45,X0 karyotip özelliği tümü ile fenotipe yansır ve bunun fenotipik özellikleri iki kez daha belirgin hale getirdiği ileri sürülmüştür (34). Sitogenetik bakımdan incelenen 61 hastanın 35'inde Turner stigmatları saptandı. Bu vakaların 19'u 45,X0 regüler Turner karyotipine sahipti. Polikliniğimize müracaat eden 1165 kadın grubunda %1.6 sıklıkta belirlendi.

Turner stigmatları gösteren diğer 13 (%1.1) vakada ise 46, XX genotipi saptandı. Bu hastalar bazı değişiklikler göstermesine rağmen Turner fenotipi bulguları mevcuttu. Bu grup hastalar variant Turner olarak değerlendirildi.

Bant yöntemi uygulanan bir hastada 46,XXq-parsiyel delesyonu (%20) gözlemlendi. Turner stigmatları bulunan 3 hastada da 45,X0/46,XX mozaik Turner karyotipi özelliği belirlendi.

Turner sendromunda sitogenetik bulgular 45,X0 (%55), mozaizizm (%10), delesyonlar (%5) olarak bildirilmiştir (29). Çalışma grubumuzda 45,X0 genotipine %54, mozaizizme %8.5 oranında rastlanmıştır. Bu bulgular literatür ile uyumlu bulunmuştur. Variant Turner olarak değerlendirdiğimiz mikroddelesyon düşünüleli hastaların karyotip özelliklerinin görülme sıklığı %37 bulundu.

Diğer primer amenoreli 14 olguda ise 46,XX karyotip özelliği ve hipogonadotropik hipogonadizm gözlemlendi. Polikliniğimize başvuran 1165 kadın hastanın %1.2'sini oluşturdu.

Diğer 12 vakada 46,XX karyotip özelliği belirlendi. Turner fenotipinin bulunmaması, normal hormonal bulgu ile birlikte iç genital organ aplazisi ve hipoplazisinin varlığı ile bu grup hastalar-daki primer amenore Rokitansky-Kuster-Hauser Sendromunun özelliği olarak kabul edilmiştir. Bu grubun görülme sıklığı %1 olarak belir-lendi. Bu oranların popülasyonda görülme sıklığına göre yüksekliği, seçilmiş vakaların polikliniğimize müracaatı ile açıklanabilir.

Bazı hastalarda görülen ve dengeli bir dağılım göstermeyen kırık ve Gap'ler, kültür vasatı, hastanın kullandığı ilaçlar ve beslenme koşullarından kaynaklanabileceği şekilde değerlendirildi.

46,X,del (Xp), X kromozomunun kısa kol delesyonunu sembolize eder. Bu vakalarda delesyon terminal veya interstisyel olabilir. Klinik tablo over agenezi (streak over), boy kısalığı, seksüel infantilizm ve Turner'in diğer stigmatlarını kapsamina alır. 46,X,del (Xp) durumunda hastaların boyları delesyonun sentromere ya-kınlığı ölçüsünde kısalmaktadır. Minimal kısa kol delesyonlarında hastaların boy uzunluğu 45,X genotipli Turner sendromlarına göre da-ha uzundur. Hastalarda menstrüel sikluslar olabilmektedir. 43 no'lu vakamızda tespit ettiğimiz 46,X,del (Xp), literatürde bildirilen özellikler mevcuttu. Son çalışmalar boy kısalığı ve gonadal disgene-zis'in X kromozomunun kısa kolundaki minimal delesyonlarla artmadı-ğın göstermiştir. Ancak delesyon kısa kolun bütünü kapsıyorsa söz konusu stigmatların daha belirgin bir şekilde ortaya çıkacağı yönündedir.

46,X,del (Xq), X kromozomunun uzun kol delesyonlarını sembolize eder. Uzun kolda oluşan del (Xq) primer amenoreye neden olmaktadır. 45,X fenotipi ile kıyaslandığında hastaların çoğunluğu menstrüasyon göstermektedir. Bu olay normal gonad gelişmesinde Xq üzerinde bulu-nan genlerin etkin olduğunu, fakat mutlak olmadığını göstermektedir. Del (Xq)'da hastaların boyları 45,X'li hastaların boylarına kıyasla daha uzun, fakat normal ölçülerin altındadır. Del(Xp) gösteren has-taların boylarının ise kısa olması, boy uzaması ile ilgili genlerin Xp üzerinde lokalize olduğunu göstermektedir.

46,X,i (Xp) durumu, sentromerde iki kısa kolun birleşmesinden oluşmuştur. Del (X), (q22) ile i (Xp)'nin sitogenetik olarak ayırt edilmesi son derece güçtür. Bildirilen vakalarda primer amenore belirlenmiş, fakat boy kısalığı bildirilmemiştir. Öyle ki, i (Xp)'nin varlığı tartışmalıdır. 46,i (Xp) durumunda gen dozaj etkisi (gen compensation) letal olabileceğinden dolayı bazı araştırmacılar i (Xp)'nin varlığını kabul etmemektedirler (29).

46,X,i (Xq) en yaygın yapısal X kromozomu anomalisidir. Teorik olarak i (Xq) kromozomu uzun kollardaki genlerden iki kopya içerir, kısa kollar ise bulunmaz. Uygulanan bant yöntemleri bu açıklamayı desteklemektedir, ancak durum daha komplike olabilmektedir. İzokromozomda simetrik ve asimetric kromatidli bir veya iki sentromer olabilmektedir. Bu bulgular 45,X karyotipinde belirlenen aynı klinik abnormalite spektrumunu gösterirler (29).

Ring (X), X kromozomu kollarının her iki ucunda oluşan iki kırığın proksimallerinde birleşmesi ile meydana gelir. Oluşan asentrik fragment genellikle ilk hücre bölünmesinde kaybolur ve parsiyel monozomi oluşur. 46,X,r (X) kromozomunun iki kolunda terminal bir delesyonu ifade etmektedir. Böyle hastalar nadirdir ve Turner sendromunun fenotipik özelliklerini yansıtır (29).

X'e bağlı, Xg kan grubu antijen çalışmaları 45,X genotipinde maternal kökenli X'in varlığını göstermiştir. Southern Blotting ve Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) çalışmaları, bu bulguyu kanıtlamıştır. Son çalışmalar 45,X karyotipinde kaybolan X kromozomunun paternal mayozda non-disjunction ile oluştuğunu ortaya koymuştur. Ancak baba yaşı ile non-disjunction arasında bir korelasyona rastlanılmamıştır. Çok az bir olasılık olmakla beraber sayısal anormal X kromozomu ile ileri baba yaşı arasında artmış bir risk olabileceğine de işaret edilmiştir. Bu bulgu yaşlı erkek germ hücrelerinde artmış bir mutasyon riskine bağlanmaktadır (29).

Turner sendromlu birçok hastada orijini bilinmeyen ve yapısal kromozom anomalisi olarak tanımlanan birçok marker kromozoma rastlanmıştır (13). 45,XO karyotip özellikli 8 no'lu olguda belirlenen

marker kromozom ile ilgili çalışmalar sürdürülecektir. (Tablo 1). Böyle vakalarda marker kromozomun moleküler düzeyde incelenmesinin konuya aıkklık getireceği kanısındayız.

İlginç bir gözlemimiz de primer amenoreli vakalarda C-heterokromatin bant boyası ile çalıştığımız 1, 11, 12, 32 ve 45 no'lu vakalarda 9qh (+) ve 44 no'lu vakada 16qh (+)'liğin saptanmasıdır. Heterokromatin pozitifliği ile non-disjunction arasında bir korelasyon olduğu daha önce belirtilmiş olmasına rağmen, muhtemelen aneuploidiye bağlı abortus olgularında ve infertilitede bir kriter olup olmayacağı akla gelmektedir. Gonozomal aneuploidi olan Turner sendromunda heterokromatin pozitifliği ile abortus oranı artmış kromozom anomalilerinde heterokromatin pozitifliğinin değerlendirilmesi, laboratuvarımızda ayrı bir çalışma konusu olarak devam etmektedir.

ÖZET

Primer amenoreli 61 kadın hasta sitogenetik bakımdan incelenmiştir.

Bu hastaların 35'inde Turner stigmatları belirlenmiş, karyotip incelemelerinde 19 hastada 45,X0 Reguler Turner karyotip özelliği gözlenmiştir. 45,X0 genotipli 19 hastanın 3'ünde 9qh (+)'liği belirlenmiştir. Turner'in oluşmasında non-disjunction mekanizmasının etkinliği bilinmektedir. Bu nedenle 9qh (+)'liği ile non-disjunction arasında bir korelasyon olabileceği düşünülmüştür.

45,X0 karyotipi gösteren diğer bir olguda, marker kromozom belirlenmiştir.

46,XX genotipli variant Turner özelliği gösteren 13 hasta arasında 46,XXq (-) parsiyel delesyonu gösteren bir olgu belirlenmiştir.

Turner stigmatlı 3 olguda da 45,X0/46,XX mozaik Turner genotipi gözlenmiştir. Yayınlanmış çeşitli Turner karyotiplerinin insidansı ile bulgularımızdaki insidans ve fenotipik özellikler, literatüre yakın ve uygun değerler göstermiştir.

Primer amenoreli ve normal karyotip özelliği gösteren 14 hasta endokrinolojik bakımdan Hipogonadotropik hipogonadizm olarak değerlendirilmiştir.

Normal karyotip ve normal hormon düzeyi gösteren iç genital organ aplazisi veya hipoplazisi belirlenen 12 hasta Rokitansky-Kuster-Hauser sendromu olarak kabul edilmiş ve primer amenoreleri bu tanı ile açıklanmıştır.

SUMMARY

61 women with primer amenore were investigated cytogenetically. 35 of them have Turner's syndrome. Regular Turner karyotype with 45,XO were detected in 19 of the patient.

It is known that non-disjunction mechanism effects the Turner's formation, for this reason, there is correlation between 9qh (+) and non-disjunction.

In another case which shows 45,XO karyotype a marker chromosome were observed.

46,XXq- parsiel deletion were observed in one case from 13 patients who have 46,XX genotype variant Turner's syndrome.

In 3 events with Turner's syndrome have 45,XO/46,XX mosaic Turner genotype were observed. Turner karyotypes incidence which has published shown similar values which are close to our values.

14 patients who have primer amenore and normal karyotype have been evaluated as hypogonadotropic hypogonadism by endocrinological aspect.

12 patients who have accepted as Rokitansky-Kuster-Mayer's syndrome and internal genitalia aplasia or hypoplasia have normal karyotype and normal hormon level and their amenores were explained with that diagnosis.

KAYNAKLAR

1. Akman,M.: **Bakteri Genetiği**, 57-59, 1983
2. Alberts,B., Bray,D., Lewis,J.,Raff,M.: **Molecular Biology of the Cell**, 1989.
3. Arakahi,D.T., Sparkes,R.S.: Microtechnique for culturing leucocytes from whole blood. **Cytogenetics 2**: 57, 1963.
4. Arrighi,F.E., Hsu,T.C.: Localization of heterochromatin in human chromosomes. **Cytogenetics 10**: 81-86, 1970.
5. Ballabio,A.: Xp22.3 deletions (Abstracts). **Am J Hum Gene (Suppl) 49 (4)**, 1991.
6. Barch,M.J.: **The Act Cytogenetics Laboratory Manual**, 1991.
7. Barr,M.L., Betram,L.F.: A morphological distinction between neurones of the male and the female and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. **Nature 163**: 676-677, 1949.
8. Başaran,N.: **Tıbbi Genetik**, 1985.
9. Berker,F., Arınık,A., Sandalcı,Ü., Erdoğan,G., Yaramancı,T.,Üzen, M., Babuna,C.: 46/XX-45/XO karyotipli feminizan testis sendromu. **İst Tıp Fak Mec 35**: 352-362, 1972.
10. Berker,F., Arınık,A., Sandalcı,Ü., Under,O., Erdoğan,G., Erözden, O.: Fenotipik erkek Turner sendromu (Gonadal dysgenesis). **Türk Tıp Ce Mec 35 (2)**: 498-502, 1969.

11. Bermek,E.; Moleküler düzeyde kalıtım (Biyoloji ders notları), Editör: Erbenği,T., s.259-273, 1986.
12. Bocian,M., Krmpoti,C.E., Szego,K., and Robenthal,I.M.: Somatic stigmata of Turners Şyndrome in a patient with 46,XXq. **J Med Gene 8**: 358, 1971.
13. Callen,D.F., Eyre,H.J., Ringenbergs,M.L., Freemantle,C.J., Woodrofe,P., and Haan,E.A.:Chromosomal origin of small marker chromosomes in man. Chracterization by molecular genetics. **Am J Hum Genetic 48**: 769-782, 1991.
14. Casperson,T., Zech,L., Johanson,C., Modest,E.J.: Identification of human chromosomeşby DNA binding fluorescent agents. **Chromosoma (Berl) 39**: 215-217, 1970.
15. Castillo-Taucher S., Tobella,L., Youlton,R., Reyes,J.: Terminal deletion Xq24 in a women with Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome (Abstracts). **Am J Hum Gene (Suppl) 49 (4)**: 1991.
16. Cenani,A.: İnsan genetiğinin tarihi ve gelişimi. **XIV.Türk Pediatrik Genetik Kongresi**, 1-7, 1975.
17. Cenani,A.; Sitogenetik ders notları, İst.Üniv.Cerrahpaşa Tıp Fak Tıbbi Biyoloji Bilimler Bölümü, 1987.
18. Cenani,A.: Otosomal kromosom anomalisi sendromları. **14.Türk Pediatri Kongresi**, Pediatrik Genetik, 148 -162, 1975.
19. Cenani,A., Numan,S.:İnsan kromosomları ve anomalileri. **XIV.Türk Pediatri Kongresi**, Pediatrik Genetik, 136-147, 1975.
20. Chaudhuri,J.P., Vogel,W., Voiculescu,I., Wolf,U.: A simplified method of demonstrating giemsa banding pattern in human chromosomes. **Human Genetic: 14**: 83-84, 1971.
21. Connor,J.M., Ferguson-Smith,M.A.: **Essential Medical Genetic**,1991.

22. Curry,C.J.R., Magenis,R.E., Lanman,J.T., Jr Tsai, O'Lague,P., Goodfellow,P., Mohandas,T., Bergner,E.A., and Shapiro,L.J.: Inherited chondryplasia terminal short arm of an X chromosome. *N Eng J Med* 311: 1010-1015, 1984.
23. Demiroğlu,C., Őzaran,T.A., Erdoğan,G., Hatemi,H.H.,Kayahan,Ş.: Mozaisizm gösteren Bir Turner sendromu vakası. *TŐrk Endokrin Yıllığı*, 1977.
24. Demirsoy,A.: **Kalıtım ve Evrim**, 135-139, 1984.
25. Disteché,C., Hageméijer,A., Frederic,J., Progneaux,D.:An abnormal large human chromosome identified as an end-to-end fusion two X's by combined results of the new banding techniques and microdensitometry. *Clinical Genetics* 3: 388-395, 1972.
26. Dutrillaux,B.: Chromosomal evaluation in primates. Tentative phylogeny from microcebus mirunus murinus (prosimian) to man. *Hum Gen* 48: 251-314, 1979.
27. DurillauxB.: Sur la nature et l'origine des chromosomes humains l'expanşion scientifique, Paris, 1975.
28. Dutrillaux,B.,Lejeune,J.: Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain. *C.R., Acad Sci*: 272-263, 1971.
29. Emery,A.E.H., Rimoin,D.L.:Principles and practice of medical genetics. Second ed., 271-280, 1990.
30. Erez,S., Erözden,O., Erdoğan,G.: "Vaginhysterosalpingraph" in Gonadal dysgenesis. **Bulletin of the Sloone Hospital for Women, Vol XV**: 51-54, 1969.
31. Erdoğan,G.: Mongoloid idiosi ile kombine birtetra X female sendromu. *TŐrk Tıp Cem Mec* 35: 109-121, 1969.
32. Erdoğan,G., Uçur,T., Palanduz,Ş., Egeli,Ő., Uçur,A., Őstek,D.: Turnerian phenotype with normal karyotype. *Eur Soc Hum Gene*, 24th Annual Meeting (Abstracts), 1992.

33. Erdoğan,G., Üstek,D., Uçur,A., Palanduz, : Variation of C-bands of chromosome number one in a couple with recurrent early abortions. **Eur Soc Hum Gene**, 24th Annual Meeting (Abstracts), 1992.
34. Erdoğan,G.; Tıbbi-Genetik,,İç Hastalıkları Ders Kitabı, Ed.: Kemalettin Büyüköztürk, s.14-25, İstanbul, 1992.
35. Ford,C.E., Hamerton,J.L.: The chromosome of man. **Nature** 178: 1020, 1956.
36. Ford,C.E., Jacobs,P.A., Lajthe,L.G.: Human somatic chromosomes. **Nature (Lond)** 181: 1565, 1958.
37. Ford,C.E., Jhones,K., Polani,P., de Almeida,J., Bridges,J.: A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). **Lancet** i: 711-713, 1959.
38. Ford,C.E., Miller,O.J., Polani,P.E., Almeida,J.C., Brigs,J.H.: A sex chromosomes anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome), **Lancet** I: 711-713, 1959.
39. Franks,S. Primary and secondary amenorrhoea, **Br Med J** 294: 1987.
40. Frederick,S.H., Donald,L.J., Marleen,D., Harvey,K.: Xq-Turner's syndrome. Reconsideration of hypothesis that Xq- causes, somatic features in Turner's syndrome. **J Med Gene**: 7-11, 1970.
41. Frezal,J.: Cinsiyete bağlı kalıtım. **XIV.Pediatric Genetik Kongresi**, 34-68, 1975.
42. Gedikoğlu,A.G.: Sex kromosom düzensizlikleri. **XIV.Türk Pediatrik Kongresi**, 163-169, 1975.
43. Grouchy,J.D., Turleau,C.:**Clinical Atlas of Human Chromosomes**, 1984.
44. Hacıhanefioğlu,N.S.:Bazı viral hastalıkların kromozomlara etkisinin çeşitli sitogenetik yöntemlerle incelenmesi, Doktora Tezi, 1984.

45. Hartz,D.L.: **Basic Genetics**, 1991.
46. Hay,I.D.: Pubertal failure in congenital adrenocortical hypoplasia. **Lancet II**: 1035-1036, 1977.
47. Hecht,F., Jones,D.L., Delay,M., Klevit,H.: Xq- Turner's syndrome; Reconsideration of hypoplasia that Xp- causes somatic features in Turner's syndrome. **J Med Gene**: 1-7, 1970.
48. Hirschhorn,K., and Harris,H.: **Advances in Human Genetics**, 1977.
49. Hsu,T.C.: Procedures for mammalian chromosomes preparations. In: D.M.Prescott (ed) **Methods in Cell. Physiology**, Vol V, p.1-36, New York, London, 1972.
50. Hungerford,I.A., Donnely,A.J., Nowell,P.C., Beck,S.: The chromosome constitution of human phenotypic intersex. **Ann J Hum Gene** 11: 215, 1959.
51. Hungerford,D.A.: Leucocytes cultured from small inocular of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCL. **Sain Tecn** 40: 333, 1965.
52. Lyon,M.F.: Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. **Amer J Hum Gene** 14: 135, 1062.
53. Mattei,M.G., Mattei,J.F., Vidal,I., Giraud,F.: Structural anomalies of the X-chromosomes and inactivation center. **Hum Gene** 56: 401-408, 1981.
54. Maurean,B., Eva,K., Katarina,S., Ira,M.R.: Somatic stigmata of Turner's syndrome in a patient with 46,XXq-. **J Med Gene** 8: 359, 1971.
55. Mckusick,V.A.: **Mendelian Inheritance in Man**, 1988.
56. Meyers,C., Simpson,J.L., Bougman,J.A., Rivas,M., Wilrov,R.S.: Gonadal dysgenesis in 46,XX individuals: Frequency of the autosomal recessive form. (Abstracts). **Am J Hum Gene (Suppl)** 49 (4), 1991.

57. Moorhead,P.S., Nowell,P.C., Mellman,W.J., Battips,D.H., Hungerford,D.A.: Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood. **Exp Cell Res** 20: 613-616, 1960.
58. Notulsky,V.: **Human Genetics**, 1986.
59. Novitski,E.: **Human Genetics**, 1977.
60. Nowell,P.C.: Phytohemagglutinin, an initiator of mitosis in cultures of normal human leucocytes. **Cancer Res** 20: 462-466, 1960.
61. Palanduz,Ş.: Turner Sendromu (derleme). Türk Tıp Derneğinde Konferans olarak sunuldu (baskıda), 1992.
62. Patil,S.R., Merrick,S., Lubs,H.A.: Identification of each human chromosome with a modified Giemsa stain. **Science** 173: 821-822, 1971.
63. Poje,Z., Kaiç,I., Skrinjaric, Dumic,M.: Gonadal dysgenesis and palatal features (Abstracts). **Am J Hum Gene (Suppl)** 49(4), 1991.
64. Priest,J.H.: **Medical Cytogenetics and Cell Culture**, 1977.
65. Puck,T.T., Robinson,A., Tjio,J.H.: Familial primary amenorrhea due to testicular feminization. **Proc Soc Exp Biol (N Y)** 103: 192-196, 1960.
66. Rooney,D.E., Czepulkowski,B.H.: **Human Cytogenetics**, 1987.
67. Rothfels,K.H., Siminovitch,L.: An air-drying technique for flattening chromosomes in mammalian cells grown in vitro. **Stain Technol** 33: 73-77, 1958.
68. Salamanca,F., Amendares,S., 1974.
69. Sandalcı,Ü., Arınık,A., Berker,F., Erdoğan,G., Gedikoğlu,G.: Konjenital virilizan adrenal hiperplaziye bağlı kadın pseudo hermafroditizm'u gösteren iki kardeşin incelenmesi. **İst Tıp Fak Mec** 35: 507-517, 1972.

70. Sasaki, M.S., Norman, A.: Proliferation of human lymphocytes in culture. **Nature (Lond)**: 210: 913, 1966.
71. Schwarzacher, H.G., Wolf, V.: **Methods in Human Cytogenetics**, 1974.
72. Seabright, M.: A rapid banding technique for human chromosomes. **Lancet II**: 971-972, 1971.
73. Suksasyon, A., Güre, H., Erdoğan, G.: Primer amenore, normal statürel gelişim ve pozitif X-kromatin paterni gösteren XO/XX mozaisizm vakası münasebetiyle Turner sendromu ve varyasyonları. **Haseki Tıp Bülteni**, XV(2): 97-104,
74. Summer, A.T.: A simple technique for demonstrating centromeric heterochromatin. **Exptl Cell Res** 75: 304, 1972.
75. Summer, A.T., Evans, H.J., Buckland, R.A.: New technique for distinguishing between human chromosomes. **Nature New Biol (Lond)** 232: 31-32, 1971.
76. Şaylı, B.S.: **Genetik**, 1975.
77. Tayşi, K., Say, B.: **Tıbbi Genetik**, 1975.
78. Thomson and Thomson: **Genetics in Medicine**, 1991.
79. Tjio, J.H., Levan, A.: The chromosome number of man. **Heredites** 42: 1, 1956.
80. Tjio, J.H., Puck, T.T.: The somatic chromosome of man. **Proc Natl Acad Sci U S A** 44: 1229, 1958.
81. Tunçbilek, E.: Hacettepe Ün.Tıp Fak.Genetik Bölümünde görülen seks kromozom hastalıkları. **XIV.Türk Pediatri Kongresi**, 310-318, 1975.
82. Tunçbilek, E.: Normal cinsi gelişme ve cinsel gelişme bozuklukları. **XIV.Türk Pediatri Kongresi**, **Pediatric Genetik**, 169-181, 1975.
83. Turner, H.H.: A syndrome of infantilism, congenital webbed neck- and cubitus valgus. **Endocrinology** 23: 566, 1938.

84. Verma,R.S., Lubs,H.A.: A simple R-banding Technique. *Am J Hum Gene* 27: 110, 1975.
85. Yates,J.R.W., Gillard,E.F., Cooke,A., O'Leary,J.M., Evans,T.J., Ferguson-Smith,M.A.: A deletion of Xq2.1 maps congenital adrenal hypoplasia distalto glycerol kinase deficiency (Abstracts). *Cytogenet Cell Genet HGM*, 1987.
86. Yunis,J.J., Jeffrey,J., Sawyer,R., Ball,D.: The characterization of high resolution G banded chromosomes of man. *Chromosoma* 67: 193-307, 1978 (b).
87. Wang,H.C., Federof,S.: Banding in human chromosomes treated with trypsin. *Nature* 235: 52, 1972.
88. Watson,J.D., Crick,F.H.C.: Molecular structure of nucleic acids. A structure for desoxyribose nucleic acid. *Nature* 171: 737-738, 1953.
89. Wieman,H.L.: The chromosomes of human spermatocytes. *Am J Anat* 21: 1, 1917.
90. Wiscovitch,R.A., Singh,D.N., Osborne,R.A.: The relationship of slide maturity and trypsin exposure time in the differential giemsa banding of chromosomes. *Stain Tech* 49: 35, 1974.
91. Zellweger,H., Simpson,J.: *Chromosomes of Man*, 1977.