

T.C.
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**Mental Retardasyonu Olan Dismorfik Çocuklarda,
Subtelomerik Kromozomal Düzensizliklerin
Saptanması:**

Subtelomerik Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH) Tarama
ve Yüksek Rezolüsyon Bantlama Uygulamaları

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilge SEVER

**SAMSUN
Haziran 2010**

T.C.
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**Mental Retardasyonu Olan Dismorfik Çocuklarda,
Subtelomerik Kromozomal Düzensizliklerin
Saptanması:**

Subtelomerik Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH) Tarama
ve Yüksek Rezolüsyon Bantlama Uygulamaları

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilge SEVER

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Gönül Oğur

**SAMSUN
Haziran 2010**

TEŞEKKÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD' da asistanlık eğitimim sırasında emeği geçen, tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Gönül Oğur' a,

Çocuk hekimi olarak yetişmemizi sağlayan başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof.Dr. Kemal Baysal olmak üzere tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma,

Tezimin her aşamasında yardımcı olan arkadaşlarım Dr. Ayşegül Yılmaz' a, Dr. Berk Özyılmaz' a, Dr. Fatma Ekici' ye, Dr. Ümmet Abur' a, Dr. Engin Altundağ' a, kimyager Nurdan Öztaşkın' a, sekreter Gülhan Güler' e ve diğer Tıbbi Genetik ekibine, Pediatri Bölümü çalışma arkadaşlarıma ve varlıklarını hep yanımda hissettiğim sevgili aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Mental Retardasyon	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3.Mental Retardasyon Sınıflaması	5
2.1.4.Mental Retardasyona Eşlik Eden Psikiyatrik Sorunlar	6
2.1.5. Mental Retardasyonu Değerlendirme Yöntemleri	7
2.1.6. Mental Retardasyonun Sebepleri	8
2.1.7. Mental Retardasyonun Klinik Bulguları	11
2.1.8. Mental Retardasyonda Laboratuar Tetkikleri ve Nörogörüntüleme	12
2.1.9. Mental Retardasyona Yaklaşım	20
2.1.10. İdiopatik Mental Retardasyona Yaklaşım	23

2.2.Telomer	26
2.2.1.Tanım	26
2.2.2.Telomerin Yapısı ve Görevleri	26
2.2.3 Telomer ve Subtelomer bölgeler	27
2.2.4.Subtelomerik delesyonların sıklığı	34
2.2.5.Subtelomerik bölgelerdeki yeniden düzenlemelerin neden olduğu durumlar	35
2.2.6.Subtelomerik Bölge Çalışmaları ve Mikrodelesyon sendromları	41
3. HASTALAR VE YÖNTEM	45
4. BULGULAR	51
4.1. Grup 1	51
4.2.Grup 2	59
5.TARTIŞMA	73
6.SONUÇLAR	96
7. KAYNAKLAR	98

TABLÖLAR

Tablo 1. Mental retardasyonun nedenleri ve sıklıkları	11
Tablo 2. Mental retardasyona en sık eşlik eden bulgular	12
Tablo 3 : İnsan Kromozom Grupları	15
Tablo 4: Mental retarde/gelişme geriliği olan çocukların klinik genetik değerlendirmesi	22
Tablo 5. Frajil X skorlama cetveli	23
Tablo 6. Gelişme geriliği/mental retardasyonu olan hastalar klinik genetik yaklaşım	25
Tablo 7. Subtelomerik Delesyonların Sıklığı	36
Tablo 8. Subtelomerik Submikroskopik Yeniden Düzenlemerin Analizi İçin Kontrol Listesi	39
Tablo 9. Mental Retarde Olgularda Yapılan Araştırmalarda Saptanan Subtelomerik BölgeAnomalisi Oranları ve Çalışılan Olgu Sayısı	41
Tablo 10. Subtelomerik FISH prob tanımı	50
Tablo 11. Grup 1 hastalarının Çocuk Genetik bilim dalına başvuru nedenleri	54
Tablo 12. Çocuk Genetik bilim dalına konsültasyon isteyen bölümler	54
Tablo 13. Hastaların öz ve soygeçmişindeki bulgular	55
Tablo 14. Hastaların klinik bulgularına göre dağılımı	56
Tablo 15: Hastalarda klinik tanı olarak ön görülen ancak doğrulanamayan tanılar	57

Tablo 16. De Vries ve arkadaşlarının skorlama sisteminden hastaların aldıkları puanlara göre dağılımı	57
Tablo 17. Subtelomerik bölge değişikliği saptanan hastalar	62

ŞEKİLLER

Şekil 1. İnsan metafaz kromozomlarının G-bantlama ile boyanması şematik görünümü	16
Şekil 2. İnsan metafaz kromozomlarının yüksek rezolüsyonlu G-bantlama ile boyanması	17
Şekil 3. Kromozom 11' in konvansiyonel (400 rezolüsyon) ve yüksek çözünürlüklü (800 rezolüsyon) G bantlama ile görünümü	19
Şekil 4. Telomerin yapısının şematik gösterimi	27
Şekil 5. MLPA Yönteminin Şematik Görünümü	32
Şekil 6. Array CGH'in şematik gösterimi	33
Şekil 7. Floresan insitu hibridizasyonun şematik gösterimi	34
Şekil 8. Spektral karyotipleme şematik gösterimi	35
Şekil 9. Subtelomer bölge "mixture 8" uygulamasının in situ şematik gösterimi	51
Şekil 10. Subtelomer bölge "mixture 8" uygulamasının metafaz plağında şematik gösterimi	51
Şekil 11. Subtelomer bölge "mixture 8" uygulamasında monozomi 8p in situ şematik gösterimi	52
Şekil 12. Subtelomer bölge "mixture 8" uygulamasında monozomi 8p metafaz plağında şematik gösterimi	52
Şekil 13. Subtelomer FISH "mixture 1" uygulaması	52

Şekil 14. Subtelomer FISH “mixture 5” uygulaması	53
Şekil 15. Hastaların zeka düzeylerine göre dağılımı	55
Şekil 16. Olgu 18, hastanın soyağacı	59
Şekil 17: Olgu 18	60
Şekil 18. Olgu 18’ in yüksek rezolüsyon G bantlama ile karyotip analizi	61
Şekil 19. Olgu 18’in subtelomer FISH “mixture 13” uygulaması	61
Şekil 20. Olgu 01 (parsiyel monozomi 8p, parsiyel trizomi 9q)	65
Şekil 21. Olgu 01’ in yüksek rezolüsyon G bantlama ile yapılan karyotip analizi	66
Şekil 22. Olgu 01’ in yüksek rezolüsyon G bantlama ile dengeli translokasyon taşıyıcılığı tespit ettiğimiz babasının karyotip analizi	66
Şekil 23. Olgu 05 (parsiyel monozomi 2q)	68
Şekil 24. Olgu 05’ in yüksek rezolüsyon G bantlama ile yapılan karyotip analizi	69
Şekil 25. Olgu 06’ nın “mixture 11” ile yapılan subtelomer FISH analizi	70
Şekil 26. Olgu 07’ nin yüksek rezolüsyon G bantlama ile yapılan karyotip analizinde 5 nolu kromozom ve kırık noktası	71
Şekil 27. Olgu 08’ in yüksek rezolüsyon G bantlama ile yapılan karyotip analizinde 10 nolu kromozom ve kırık noktası görülmekte	72
Şekil 28. Olgu 09 (parsiyel monozomi 1p, parsiyel trizomi 18q)	74
Şekil 29. Olgu 09’ un yüksek rezolüsyon G bantlama ile yapılan karyotip analizi	74

Şekil 30. Olgu 09' un "mixture 1" ile yapılan subtelomer FISH analizi-1	75
Şekil 31. Olgu 09' un "mixture 1" ile yapılan subtelomer FISH analizi-2	75
Şekil 32. Olgu 09' un "mixture 1" ile yapılan subtelomer FISH analizi in situ görünüm	76
Şekil 33. Olgu 09' un "mixture 12" ile yapılan subtelomer FISH analizi	76
Şekil 34. Kromozom 16' nın fenotipik haritası	88
Şekil 35. 5 nolu kromozomun kısa kolunun şematik gösterimi	95

KISALTMALAR LİSTESİ

MR: Mental retardasyon

FISH: Floresan in situ hibridizasyon

APA: Amerikan Psikiyatri Derneği

AAMR: Amerikan Mental Retardasyon Derneği

BSID-2: Bayley bebek gelişim ölçeği

WISC-R: Wechsler Çocuk Zeka Ölçeği

CGH: Comparative Genomic Hybridization

MLPA: Multiplex Ligation- Dependent Probe Amplification

Der: derive

TAR: Telomere associated repeats

FXS: Frajil X Sendromu

ÖZET

Mental retardasyon önemli halk sağlığı sorunlarından biri olmasına rağmen etyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Kromozom anomalileri, mental retardasyonun bilinen en sık nedenlerinden biridir. Standart kromozom inceleme yöntemleri ile 2-3 megabazdan (Mb) büyük kromozomal değişiklikler saptanabilir. Yakın tarihte kromozomların subtelomerik bölgelerindeki değişikliklerin mental retardasyonun etyolojisinde önemli bir yeri olduğu ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu submikroskopik değişiklikler rutin sitogenetik analiz yöntemleriyle saptanamazlar. Bu bölge değişikliklerini değerlendirmek için yüksek rezolüsyon bantlama ve subtelomerik FISH yöntemi gibi daha ayrıntılı değerlendirme yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamız, 2 hasta grubu üzerinde yürütülmüştür. Birinci gruptaki 25 hasta, gerek “konvansiyonel sitogenetik analiz yöntemi”, gerekse “yüksek rezolüsyon bantlama yöntemi” ile karyotip analizi normal bulunan ve bu nedenle subtelomerik bölge değişikliği, “FISH tarama yöntemi” ile incelenenler, ikinci gruptaki 17 hasta ise subtelomerik bölge değişikliği “yüksek rezolüsyon bantlama yöntemi” ile saptananlardır.

Çalışmamızda subtelomerik bölge değişikliklerinin sıklığını birinci grupta %4, ikinci grupta ise %9 olarak belirledik. Biz çalışmamız sonucunda, yüksek rezolüsyon G bantlamanın subtelomerik bölge değişikliklerini saptamada önemli rolü olsa da sıklıkla subtelomer FISH gibi ileri yöntemlerle doğrulanması gerektiğini gördük. Ayrıca literatürde ve ülkemizde tanımlanan hasta sayısı az olduğu için seçim kriterlerini belirlemek ve genotip- fenotip ilişkisini daha net kurabilmek için vakaları literatürde bildirilen vakalarla karşılaştırdık. Klinik bulguların, subtelomerik değişikliği ilgilendiren lokusa, değişikliğin büyüklüğüne ve genlerin etkileşimine bağlı olarak çok farklı olabileceğini saptadık.

Subtelomerik bölge değişikliklerini saptamaya yönelik analiz yöntemlerinin geliştirilmesi ve yaygınlaşması ile subtelomerik bölge değişikliği saptanan hasta sayısı artacaktır. Literatürde bildirilen hasta sayısının artması ile daha net genotip-fenotip ilişkisi kurulabilecektir. İleride böylece mental retardasyonun etyolojisi hakkında daha fazla bilgi sahibi olunabilecek, genetik danışmanın etkinliği artırılacak ve ailevi olgularda pre-natal tanı şansı elde edilecektir.

ABSTRACT

Although mental retardation is one of the most important public health problem, causes of mental retardation are poorly understood. Chromosomal abnormalities are one of the most common causes of mental retardation.

It was recently shown that subtelomeric rearrangements may be a common cause of mental retardation. Standard cytogenetic analysis is capable of detecting DNA rearrangements of larger than 3 Mb. Standard cytogenetic analysis can not detect these submicroscopic subtelomeric chromosomal rearrangements. High resolution and subtelomer FISH analysis are two different techniques in which subtelomeric rearrangements could be detectable.

Our study consists of two group of patients. In the first group, 25 patients who have normal karyotype were screened for subtelomeric rearrangements by FISH. In the second group, 17 patients were evaluated by high resolution karyotype analysis for subtelomeric rearrangements.

In our study, the frequency of subtelomeric rearrangements is %4 for the first group and %9 for the second group. Our results show that high resolution karyotype analysis has an important role for detecting subtelomeric rearrangements but the results often need to be confirmed by subtelomer FISH studies.

The number of reported cases with subtelomeric rearrangements is still inadequate; this genotype-phenotype correlations has not yet been established. In our study we compared the findings of our patients with the cases, reported in literature. We suggest that more data are needed to delineate the phenotype- genotype correlation. Also, the identification of subtelomeric rearrangements will be helpful for clinical and pre-natal counselling.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mental retardasyon (zihinsel yetersizlik), etyopatogenezi henüz aydınlatılmamış önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Mental retardasyonu olan bireylerin eğitimleri uzun zaman ve çaba gerektirir. Mental retarde bireyler, özel eğitim ve destek tedavileri ile belirli bir düzeye ulaşabilirler. Ancak yine de az sayıda birey kendi kendine yeterli olabilmektedir.

Mental retardasyon prevalansı, topluma göre değişmekle birlikte genel popülasyonun yaklaşık %1-3' ünü etkilemektedir. Etyolojisinde çevresel ve genetik sebeplerin birlikteliği söz konusudur (1). Bilinen en sık nedenleri arasında kromozom anomalileri yer alır (1). Kromozomal anomaliler, sayısal ya da yapısal olabilirler, tüm kromozomu ya da belirli bir lokusu ilgilendirebilirler. Kromozomal anomalilerin büyük çoğunluğuna rutin sitogenetik yöntemlerle tanı konulabilmektedir. Son yıllarda kromozomların uç kısımlarını ilgilendiren kromozomal yeniden düzenlemelerin (subtelomerik bölge düzensizlikleri) de mental retardasyonun etyolojisinde önemli olduğu ortaya çıkmaya başlamıştır (2).

Işık mikroskopi ile saptanamayan (<2-3 Mb) subtelomerik bölge düzensizliklerinin sıklığının, orta ve ağır mental retarde dismorfik bireylerde daha fazla olmak üzere, ortalama % 5 olduğu saptanmıştır. Orta ve ağır mental retarde çocuklarda, bu oran %7,4, hafif mental retardasyonlularda ise %0,5 olarak bulunmuştur (3).

Genetik incelemeye alınan mental retarde bireylere ayrıntılı öykü, özgeçmiş, soygeçmiş, detaylı fizik muayene, rutin sitogenetik testler ile tanı konulamadığında, ileri araştırmalar yapmak gerekir. Subtelomerik bölgeye yönelik mikrodelyasyon araştırmaları bunlar arasındadır.

Subtelomerik bölge analiz yöntemlerinin en sık kullanılanlarından biri yüksek rezolüsyon G bantlama, bir diğeri ise FISH tarama yöntemidir. Subtelomerik bölge FISH tarama yöntemi, yüksek maliyeti olan ve zaman alan bir yaklaşımdır. Bu nedenle tanı alamayan mental retarde her hastaya uygulamak yerine seçiciliği artırmak amaçlı belirli kriterlere göre kontrol listesi geliştirilmiş, çeşitli çalışmalarda bu listeden aldıkları puanlara göre hastalara subtelomerik analiz yöntemleri uygulanmıştır (2, 4).

Yüksek rezolüsyon G bantlama ise, kromozomal yapılarda özel kimyasallarla rezolüsyonu artırarak ara bantların görünmesini sağlayan bir yaklaşımdır. Kromozomal anomalilerin daha rahat saptanmasını sağlar ve maliyeti FISH tarama yöntemine göre daha düşüktür.

Biz bu çalışmada; zihinsel yetersizliği ve yapısal anomalileri olan dismorfik çocuklarda, kromozomların uç bölge düzensizliklerinin saptanmasında FISH tarama ve yüksek rezolüsyon bantlama uygulamalarının rolünü incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Mental retardasyon

2.1.1.Tanım

Mental retardasyonu tam anlamıyla tanımlamak çoğu zaman sorun olmuştur. Kimi uzmanlar zeka düzeyini tanımlamada temel olarak “bilişsel yetenek”i alırken, kimileri “gerçek yaşamda karşılaşılan sorunları çözme” becerisini ya da “amaca yönelik uyumsal davranış” becerisini temel almıştır. Günümüzde mental düzey, hem bilişsel yeteneği hem de hayatın ihtiyaçlarına uymayı içerecek şekilde tarif edilmektedir.

Bugün için herkes tarafından kabul edilen mental retardasyon tanımı, Amerikan Psikiyatri Birliği’ nin (American Psychiatric Association, APA) belirttiği tanımıdır (5).

1. Zeka bölümü (IQ, intelligence quotient)’ nün 70 ve altında olması,
2. Uyum işlev alanlarından en az ikisinde bozukluk veya yetersizlik olması, (iletişim, kendine bakım, ev yaşamı, toplumsal veya kişiler arası beceriler, toplumsal kaynakların kullanımı, kendini yönetip yönlendirme, okulla ilgili beceriler, iş, boş zamanları değerlendirme, sağlık ve güvenlik)
3. 18 yaşından önce başlaması olarak belirlenmiştir.

3 yaş altındaki çocuklarda mental retardasyon yerine gelişme geriliği terimi kullanılmaktadır. Gelişme geriliği, zeka testi uygulanamayacak kadar küçük çocuklarda mental retardasyon tanısı yerine geçici olarak kullanılan tanımdır (6).

2.1.2.Epidemiyoloji

Mental retardasyon'un prevalansı, tanımına, toplumun sosyoekonomik ve genetik yapısına, mental retardasyonu belirlemek için kullanılan yöntemlere göre toplumdan topluma değişmektedir.

Mental retardasyon genel popülasyonun yaklaşık %1-3' ünü etkilemektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde bu oran % 2-3 (7), Finlandiya ve İsveç' te ise % 0,5' tir (8).

1978-1979 yıllarında, Birleşik Devletler'de federal olarak desteklenen okul programlarında 600.000 mental retarde çocuk tespit edilmiş ve destek programlarına alınmıştır. Bu okul çağındaki çocukların %1' i kadardır. Buradaki sayısal değişkenliğin olası bir nedeni hafif mental retarde olan çocukları tanıma güçlüğüdür (9).

Bazı nedenler mental retardasyon sıklığındaki bu değişkenliğe neden olabilir (9):

1. Hafif mental retardasyonu tespit etmek daha ağır formları teşhis etmekten daha zordur. Stanford-Binet gibi bazı değerlendirme metodları hafif düzey mental retardasyonu tespit edemeyebilir.

2. AAMR (Amerikan Mental Retardasyon Derneği) ve APA (Amerikan Psikiyatri Derneği) mental retardasyon sınıflandırmasında ortalamanın belirgin seviyede altında olan entellektüel fonksiyon tanımını kullanırlar. AAMR, IQ' nun standart hatasını azaltmak için seviyeyi 70'den 75'e yükseltmiştir. Bu durum da prevalansın iki katına çıkmasına neden olmaktadır.

3.Mental retardasyonu olan çocuklara otizm gibi başka teşhisler de konulabilir.

Tüm bunlar yanında, sosyal sağlık hizmetlerindeki ilerleme sayesinde hafif mental retarde bireylerin oranı gerçekte de azalıyor olabilir.

Mental retardasyon erkeklerde kızlardan daha fazla görülmektedir. Bu oran hafif mental retardasyonda ağır mental retardasyondan daha belirgindir (9). Bu durum X'e bağlı tek gen mutasyonlarına bağlanabilir (frajil X sendromunda olduğu gibi) (9,10).

Sosyo-kültürel durum, dış uyaranlar ve beslenme de toplumdan topluma mental retardasyon sıklığının değişmesine neden olabilir. Hafif mental retardasyonun, yüksek okul mezunu olmayan annelerin çocuklarında, yüksek okul mezunu olan annelerin çocuklarına göre dört kat daha fazla görüldüğü gözlenmiştir. Bu durum hem genetik hem de sosyo-ekonomik duruma bağlı olabilir (9).

2.1.3 Mental retardasyonun sınıflaması:

Mental retardasyon hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere dört düzeyde incelenir. Bunlardan en sık hafif düzeyde mental retardasyon görülür. MR ağırlık derecesine göre 4 grupta incelenir (5,7,10) :

1. Hafif MR: IQ: 70-50,
2. Orta MR: IQ: 49-35,
3. Ağır MR: IQ: 34-20,
4. Çok Ağır MR: IQ: 20' nin altında

Hafif MR:

Bu düzeyde zeka seviyesine sahip çocukların tüm alanlarda gelişimleri yaşlılarına göre yavaştır. Duygusal ve motor alanlarında gelişim bozuklukları oldukça az olduğu için ileri yaşlara kadar gerilikleri fark edilemez. Toplumla bütünleşme ve konuşma becerilerini okul öncesi yıllarda kazanırlar. Karmaşık hayat problemlerinde yardıma ihtiyaç duyarlar. Uygun desteklendiklerinde toplumda başarı ile yaşayabilirler. Meslek edinebilirler. MR' luların %80-85' ini oluştururlar (5,7,10).

Orta MR:

Konuşma becerilerini erken çocukluk yıllarında kazansalar da belirgin olarak gecikme vardır. Kişisel bakımlarını denetimle yapabilirler. Akademik olarak 2. sınıftan daha ileri eğitim alamazlar. Basit iletişimlerini öğrenebilirler. Yardımla toplum hayatına uyum sağlayıp, yarı beceri isteyen işlerde çalışabilirler. Ergenlik dönemlerinde

toplumsal adetleri öğrenememeleri nedeniyle ilişkileri bozulabilir. MR' luların %10' nu oluştururlar (5,7,10).

Ağır MR:

Konuşma becerilerini kazanamazlar ya da çok az kazanırlar. Okul döneminde konuşma becerisini edinebilirler. Yürüme gecikmiştir. Özel eğitim ve denetim altında basit işleri yapabilirler. Sadece okul öncesi eğitimden faydalanabilirler (bazı harf ve işaretleri tanıma gibi). MR' na eşlik eden sorun nedeniyle özel bakım almaları gerekmiyor ise grup evlerinde ve aile içinde toplum hayatına uyum sağlayabilirler. MR' luların %3-4' ünü oluştururlar (5,7,10).

Çok ağır MR:

Sıklıkla konjenital anomaliler ve nörolojik problemler eşlik eder. Tüm alanlarda gerilik mevcuttur. Kendi bakımlarını kendileri yapamazlar. Hayatlarını devam ettirmek için yardıma ihtiyaçları vardır. MR' lu bireylerin %1-2' sini oluştururlar (10).

2.1.4 Mental retardasyona eşlik eden psikiyatrik sorunlar:

MR' nun kendine özgü davranış şekli yoktur. Bu çocukların bir kısmı sakin, bağımlı ve uyumlu olurken, diğer kısmı saldırgan ve uyumsuzdur. İletişim kurmalarındaki yetersizlik nedeniyle saldırgan davranış modeli gösterebilirler.

MR' lularda eşlik eden psikiyatrik bozukluklar normal popülasyondan 2-3 kat daha fazla görülür. Diğer bir ifadeyle MR' lu bireylerin yaklaşık %40-70' nin psikiyatrik bozukluğa sahip olduğu düşünülmektedir (10,11).

Bu durum belki de ruhsal bozukluğa yol açan durumla arasındaki etyolojik benzerlikten kaynaklanıyor olabilir. Psikiyatrik bozukluklar mental retardasyonlu bireylerde de farklı seyretmez. Ancak klinik görünümü mental retardasyona bağlı olarak değişebilir. MR' na sıklıkla eşlik eden bozukluklar; dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, anksiyete bozukluğu, duygu-durum bozuklukları, otizm, post-travmatik stres bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk, yeme bozuklukları, şizofreni ve diğer

bozukluklardır. Bu bireylerin psikiyatrist ile birlikte değerlendirilmeleri gerekmektedir (10,11).

2.1.5 Mental Retardasyonu Değerlendirme Yöntemleri:

Mental retardasyonun değerlendirilmesi:

Mental retardasyonda zeka bölümü (Intelligence Quotient, IQ), zeka yaşının takvim yaşına bölünerek yüz ile çarpılmasıyla elde edilir.

Mental retardasyonun değerlendirilmesi için en sık kullanılan zeka testleri;

1.Bayley Bebek Gelişim Ölçeği (BSID-2): Hafif mental retarde vakaları saptamakta çok yeterli olmasa da ağır mental retarde vakalarda kullanılabilir. Bir ay ile üç buçuk yaş arası kullanılır. Mental Gelişim İndeksi ve Psikomotor Gelişim İndeksi mevcuttur. Konuşma, davranış, kaba motor beceriler, görsel problemleri çözebilme yeteneği ölçülür (9,12,13).

2.Stanford-Binet Zeka Ölçeği: Okul çağı çocuklar için geçerlidir. Toplam onbeş alt testten oluşur. Zeka sözel yetenekler, sayısal çözümlene, kısa süreli hafıza, soyut veya görsel düşünme olmak üzere dört ana alanda değerlendirilir (9,12,13).

3.Wechsler Zeka Ölçeği: Sözel ve performans zekayı oniki alt ölçek altında inceler. Dikkat eksikliği, öğrenme bozukluğu, akademik başarıyı belirlemede sıkça kullanılmaktadır. Üç yaş üstü en sık kullanılan testtir. 3-7 yaş arası Wechsler Okul Öncesi ve Primer Zeka Ölçeği, 6 yaşından büyük çocuklarda Wechsler Çocuk Zeka Ölçeği kullanılmaktadır.

Wechsler Zeka Ölçeği, Prof. Dr. Işık Savaşır tarafından Türk çocuklarına göre uyarlanmıştır (14).

Erken tarama testi olarak Denver II Gelişim Tarama Testi:

Denver testi belirti vermeden önce olası problemler açısından tarama yapılabilmesi, şüphe uyandıran çocukları daha nesnel bir ölçümle saptama olanağı vermesi, yüksek riskli bebeklerin gelişimlerinin yakından izleme olanağı sağlaması açısından oldukça değerli bir testtir.

Test kişisel-sosyal, ince motor, dil ve kaba motor alanlarında çocuğun geriliğinin hangi yüzdeler dilimde olduğunu gösterebilir.

Denver II Gelişim Tarama Testi, ülkemizde de Türk çocuklarına uyarlanmış olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Özel eğitim almış uzmanlar tarafından sıfır ile altı yaş arası çocuklara uygulanır. Çocukların gelişim basamaklarının kısa sürede normal olup, olmadığını anlamaya olanak sağlar. İlk uygulamanın 1 yaşından önce yapılması tavsiye edilmektedir. Gelişim basamaklarının Türk çocuklarına standardizasyonu ile yapılan Denver gelişimsel tarama testi II uzman kişiler tarafından dört defa uygulanmalıdır (9,12,13).

2.1.6. Mental retardasyonun sebepleri

Yapılan bazı araştırmalarda MR' nun nöronal iletim ve sinaptik fonksiyonları kontrol eden aktin filamanların düzenlenmesindeki bozukluk nedeniyle oluştuğu görülmüştür (1,15). Mental retardasyonun nedenlerinin büyük kısmı halen açıklanamamıştır. Vakaların % 4-28' inin nedeninin kromozomal düzensizlik olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (16, 17).

Mental retardasyonun %30 - 50' sinde neden henüz bulunamamıştır (18,19). Mental retardasyon etyolojisinde çevresel ve genetik faktörler rol oynar.

Çevresel nedenler (20, 21): Pre- natal nedenler:

1. Maternal enfeksiyonlar: kızamık, CMV, toksoplazmosis, HIV ,
2. Toksik nedenler: alkol, civa, diğer teratojenler,
3. Plasental yetersizlik: intra-uterin büyüme geriliği, prematürite

Peri-natal nedenler:

1. SSS enfeksiyonları: herpes simplex virus tip-2, bakteriyel enfeksiyonlar,
2. Doğuma ait sorunlar: hiposik iskemik ensefalopati, intraserebral kanama,
3. Hiperbilirubinemi,
4. Prematürelilik sorunları.

Post-natal nedenler:

1. SSS enfeksiyonları,
2. Toksik: kurşun, karbonmonoksit vb.
3. Beyin tümörleri, lösemiler,
4. Psikososyal ve ekonomik sorunlar: malnürişyon ve yoksulluk,
5. Beyinin hipoksemi, iskemi, asfixisi,
6. Endokrin anormallikler

Genetik nedenleri:

I. KROMOZOMAL ANOMALİLER

1.Sayısal Kromozomal Anomalileri:

- Otozomal kromozomal anomaliler
- Seks kromozomu anormallikleri

2.Yapısal Kromozom Anomalileri:

- Parsiyel trizomiler,
- Parsiyel monozomiler,
- Translokasyonlar,
- Halka kromozomlar
- İzokromozomlar,
- İnversiyonlar

3.Subkromozomal (Kriptik) Anomaliler:

- Mikrodelesyon sendromları: Angelman Sendromu, Prader-Willi Sendromu, Di-George Sendromu, Miller-Dieker Sendromu, Cri du Chat Sendromu vs.
- Subtelomerik delesyon ve Translokasyonlar.

II: MONOGENİK BOZUKLUKLAR:

- Otozomal resesif,
- Otozomal dominant,
- Xe bağlı,
- Mitokondriyal bozukluklar.

III. POLİGENİK YATKINLIK

Tablo 1. Mental retardasyonun nedenleri ve sıklıkları (16):

MR sebepleri ve sıklıkları	%
Kromozomal anormallikler	4-34,1
Tanımlanabilir sendromlar	3-7
Bilinen monogenik durumlar	3-9
Yapısal SSS anomalileri	7-17
Prematürel komplikasyonları	2-10
Çevresel/teratojenik sebepler	5-13
Kültürel-ailevi MR	3-12
Monogenik sendromlar	1-5
Metabolik/endokrin sebepler	1-5
<i>Bilinmeyenler</i>	30-50

2.1.7.Mental retardasyonun klinik bulguları:

Pekçok genetik hastalığın özgün fizik muayene bulguları olabilir (Down Sendromu'nda olduğu gibi). Ancak mental retardasyonun kendine özgü fizik muayene bulgusu yoktur. Hastaların çoğunda en dikkat çekici bulgu olarak *dismorfizm* mental retardasyona eşlik eder (tablo 2).

Hafif düzeyde olan mental retardasyon başta olmak üzere çoğu zaman mental retardasyon, ileri yaşlara gelene kadar ailelerin, hekimlerin dikkatlerinden kaçmaktadır.

Erken çocukluk döneminde gelişme geriliği olarak ifade ettiğimiz mental retardasyonun erken tanınması, hastaya erken müdahaleyi, ailenin stresini azaltmayı, toplumda daha kabul gören bireyler olarak yetişmelerini sağlayacaktır. Dismorfizm, pediatri uzmanlarının mental retarde çocukları erken saptamasını sağlayan önemli bir bulgudur (9).

Mental retarde çocukların birçoğu erken gelişim basamaklarında yaşitlarını yakalayamazlar ve yaşitlarından beklenen becerileri yapamazlar. Erken bebeklik döneminde bu yetersizlik görsel ve işitsel uyarılara yanıtızsızlık, olağan dışı kas tonusu, alışılmadık postür, beslenme güçsüzlüğü şeklinde kendini gösterebilir. Altı ile onsekiz ay arasında oturma, yürüme ve emekleme gibi motor fonksiyonlarda gerilik en yaygın sorunlardır. Davranış problemleri ve konuşmada gecikme onsekiz aydan sonra ön plana çıkar. Ciddi yetersizlikler daha erken fark edilse de mental retardasyon genellikle 3 yaşından sonra fark edilmektedir (9).

Tablo 2. Mental retardasyona en sık eşlik eden bulgular (9):

Yenidoğan	Dismorfizm Major organ/sistem anomalileri
Erken bebeklik (2-4ay)	Görsel ve işitsel yetersizlik Çevreyle iletişime başarısızlık
Geç bebeklik (6-18 ay)	Belirgin motor gerilik
Oyun dönemi (2-3yaş)	Konuşma gecikmesi veya güçlüğü
Okul öncesi dönem (3-5yaş)	Konuşma gecikmesi veya güçlüğü Oyun oynamak da dahil olmak üzere davranış sorunları Kesme, boyama, çizim gibi motor yeteneklerde gecikme
Okul çağı (5 yaşından büyük)	Akademik başarısızlık Davranış bozuklukları (Dikkat, anksiyete,duygudurum vb.)

2.1.8. Mental retardasyonda laboratuvar tetkikleri ve nörogörüntüleme:

Mental retarde çocuklarda en yaygın kullanılan testler, metabolik analizler, genetik tanı testleri (sitogenetik analizler, FISH vs.), nörogörüntüleme ve EEG' dir.

Bu testlerin mental retardasyonda tarama testi gibi kullanılmaması gerekir. Öykü, aile soyağacı, fizik muayene ayrıntılı olarak yapıldıktan sonra öncelikli olarak şüphelenilen nedene yönelik tetkikler yapılmalıdır. Örneğin; birden fazla anomalisi olan ve aile öyküsü olan çocuğa karyotip analizi mutlaka gerekliken, progresif nörolojik bozukluk ve davranış değişikliği olan çocuklarda metabolik araştırmaya öncelikli olarak ihtiyaç vardır.

Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşmaya başlaması ile mental retardasyonunun etyolojisi daha fazla aydınlanmaya başlamıştır (22). Magnetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografiye göre daha iyi oranda anatomik inceleme, miyelinizasyon ve beyaz-gri cevher ayrımı saptama olanağı vardır. Görüntüleme yöntemleri özellikle mikrosefali, makrosefali, nöbet, kazanılan motor fonksiyonların kaybı, nörolojik bulgular (spastisite, distoni, ataksi, reflekslerin artışı ya

da kaybı) varlığında değerlidir (22). Endikasyonlar aslında henüz netlik kazanmamıştır. Shevall ve arkadaşları görüntüleme yöntemleri rutin olarak uygulandığında anomali saptama oranını %13,9, endikasyon ile uygulandığında %41,2 olarak saptamışlardır (23). Anormal bulgular ortalama %30 oranında tespit edilse de etyolojik tanıyı ancak %0-3,9 oranında tespit eder(24).

Diğer dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta, magnetik rezonans görüntüleme sonuçlarının bir tanı olmadığı ve pek çok klinik durumda görülen bir bulgu olduğudur. Nöroradyoloğa detaylı klinik bilgi verilmelidir. Prematürite varlığında beyaz cevherde anomali olduğunda periventriküler lökomalazi düşünülürken, klinik bilgi yeterli olmadığında adrenolökodistrofi ya da metakromatik lökodistrofi olarak değerlendirilebilir (25).

Kromozom analizi:

Kromozom anomalileri mental retardasyonun bilinen en sık nedenidir (26).

Kromozom hastalıkları, genetik hastalıkların ana katogerilerinden biridir. Düşüklerin, konjenital malformasyonların ve mental retardasyonun önemli etyolojik nedenini oluşturur; malign hastalıkların patogenezinde de önemli rolleri vardır. Canlı doğumların yaklaşık %1' inde, pre-natal tanı yapılan 35 yaş üstü gebeliklerin yaklaşık olarak %2' sinde ve ilk trimester düşüklerinin yarısında sitogenetik bozukluklar görülmektedir (27).

Kromozom analizi yapabilmek için hücreler, kültürde çoğalmalı ve hızlı bölünmelidir. Bunu sağlayabileceğimiz en kolay hücreler T lenfositlerdir. Periferik kan örneği hastadan alındıktan sonra pıhtılaşmasını engellemek için heparinle karıştırılır ve hücre kültür ortamına aktarılır. Birkaç gün sonra hücreler hücre döngüsünün M fazında durdurulur. Kromozomları açığa çıkarmak için hipotonik çözelti eklenir. Fiksatifle yıkama işlemini takiben kromozomlar lamalar üzerine yayılır ve sabitleştirilir. Planlanan tanısal incelemeye göre boyanır ve incelemeye hazır hale gelir (27).

Kromozom analizi için klinik endikasyonlar (27):

1. Büyüme ve gelişme sorunları: Gelişme geriliği, dismorfik yüz görünümü, konjenital malformasyon, boy kısalığı, ambigüus genitalya, mental retardasyon olan çocuklarda kromozom anomalileri sık görülür.

2. Ölü doğum ve neonatal ölüm: Ölü doğumlar arasında kromozom anomalilerinin görülme sıklığı canlı doğumlardan daha fazladır. Ölü doğumlar arasında %10; canlı doğumlar arasında 0,7' dir. Yenidoğan ölümlerinde de sıklığı yüksektir. Yenidoğan ölümlerinde sıklığı yaklaşık olarak %10' dur. Sitogenetik nedeni olabilecek tüm ölü doğum ve yenidoğan ölümlerinin nedenini ortaya koyabilmek için kromozom analizi yapılmalıdır. Sitogenetik analiz ileriki gebeliklerde de genetik danışma için fayda sağlayabilir.

3. Fertilite problemleri: İnfertilite sorunu olan ve tekrarlayan düşük öyküsü olan çiftler için kromozom analizi yapılmalıdır. İnfertilite sorunu olan ve en az iki düşüğü olan çiftlerin önemli bir kısmında anne yada babada kromozomal translokasyon görülür (%3-6).

4. Aile öyküsü: Birinci derece akrabalarında tespit edilen ya da şüphelenilen kromozom bozukluğu olması bazı durumlarda kromozom analizi için endikasyondur.

5. Neoplaziler: Kanseler bir ya da daha fazla sayıda kromozom bozukluğu ile birlikte dir. Tümörün kendisinin ya da hematolojik malign hastalıklarda kemik iliğinin kromozom değerlendirmesi yararlı tanısal ve prognostik bilgi sağlayabilir.

6. İleri yaş gebelikleri: Artmış kromozomal anomali riski nedeniyle 35 yaş üstü gebeliklerde yapılmalıdır. Böyle gebeliklerde fetal kromozom incelemesi rutin olması gerekir.

Kromozomların Tanımlanması:

İnsanlarda mevcut 24 kromozom çifti bazı özel boyama yöntemleriyle kolayca belirlenebilir. 1970'li yıllara kadar kromozomlar büyüklüklerine ve sentromerlerin yerleşimlerine ayırt edilmekte idi. Kromozomları bu şekilde net olarak ayırt etmek mümkün değildi. Bu sınıflandırmada kromozomlar 7 gruba ayrılarak tespit edilmiş ve büyükten küçüğe sıralanmıştı (Tablo 3) (28).

Tablo 3. İnsan Kromozom Grupları (28) :

GRUP	KROMOZOMLAR	TANIM
A	1-3	En büyük, 1 ve 3 metasentrik, 2 ise submetasentrik
B	4, 5	Büyük, 2 kol çok farklı uzunlukta, submetasentrik
C	6-12, X	Orta büyüklükte, submetasentrik
D	13-15	Orta büyüklükte, akrosentrik ve satelliti mevcut.
E	16-18	Küçük, 16 metasentrik, 17 ve 18 submetasentrik
F	19, 20	Küçük, metasentrik
G	21, 22, Y	Küçük, akrosentrik, 21 ve 22 akrosentrik, Y ise değil

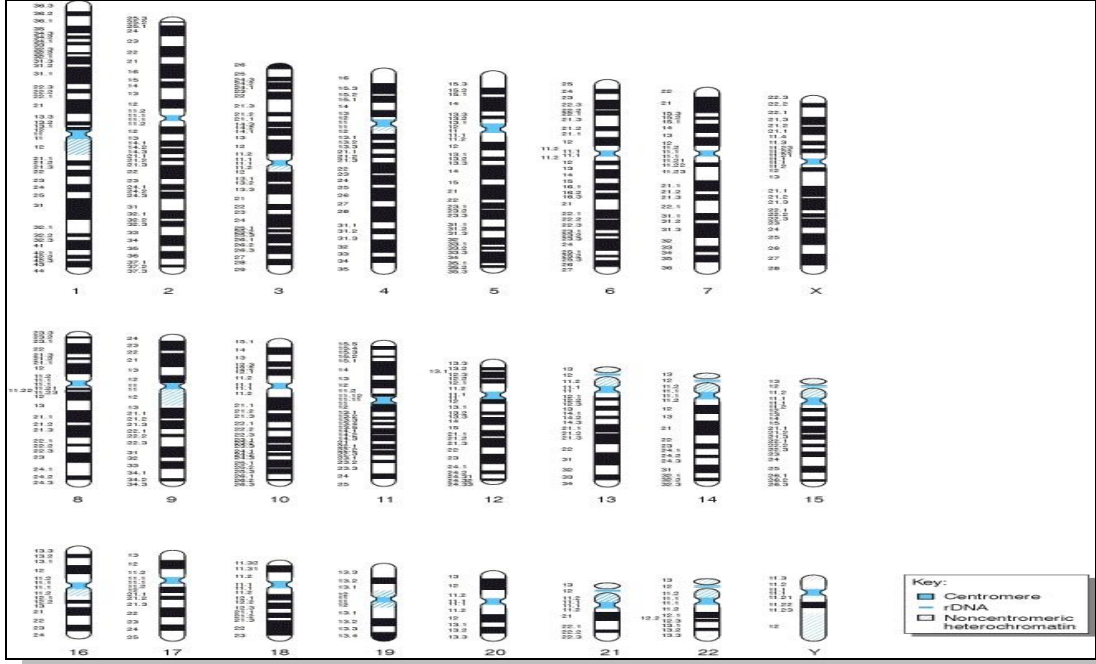
1970'lerde bantlama tekniklerinin gelişmesiyle kromozomları ayrıntılı tanımak ve translokasyonları, kırık noktalarını tespit etmek mümkün olmuştur (28).

İnsan kromozomlarını ayırt etmek için kullanılan çeşitli boyama yöntemleri vardır (27). Bunlar: G, Q, R, T, C bantlama yöntemleridir.

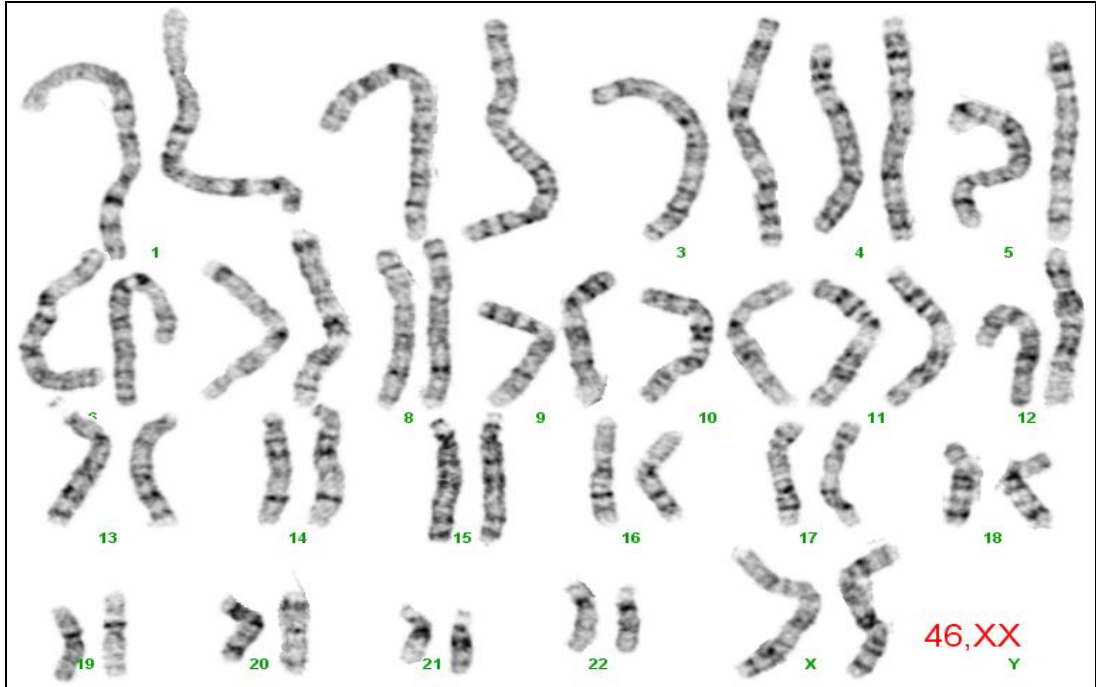
En sık kullanılan yöntem ise giemsa tripsin ile boyanmış **G bantlama** yöntemidir (27).

G bantlama:

Kromozomlar önce kromozomal proteinleri uzaklaştırmak için tripsin adı verilen enzimle sonra da giemsa boyasıyla muamele edilirler. Her kromozom açık ve koyu bantlardan oluşan karakteristik bir bantlama şekli ile boyanır (şekil 1,2) (27).



Şekil 1. İnsan metafaz kromozomlarının G-bantlama ile boyanması şematik görünümü (29).



Şekil 2. İnsan metafaz kromozomlarının yüksek rezolüsyonlu G-bantlama ile boyanması (OMÜTF Tıbbi Genetik Laboratuvarı arşivi).

Q bantlama:

Bu yöntemde kinakrin mustard ve benzer bileşikler ile boyama yapıp, floresan mikroskop altında incelenir. Kromozomlar parlak ve mat renkli bantlardan oluşan bir patern gösterirler. Kromozom yapısında görülen ve heteromorfizm denilen değişimleri saptamak için özellikle yararlıdır. Kinakrin, DAPI, Hoechst gibi floresan boyaların tercihen AT' den zengin bölgeleri boyaması esasına dayanır. Floresan bantlar, Q bantları olarak adlandırılırlar. Benzer kromozom segmentleri G bantları olarak işaretlenirler (27, 28).

R bantlama:

Kromozomlar boyanma öncesi ısıtma gibi özel bir işlemle karşı karşıya bırakıldıklarında özgün koyu ve açık renkli bantlar oluşur. Bu bantlar, G ve Q bantları ile oluşanın tam tersidir. Avrupa'da kimi ülkelerde standart yöntem olarak uygulanır. Isı ile muamele, AT zengin DNA bölgelerini denatüre etmektedir. Benzer bantlama, GC spesifik boyalar, örneğin kromomisin A3, olivomisin, mitramisin ile de elde edilebilir (28).

T bantlama:

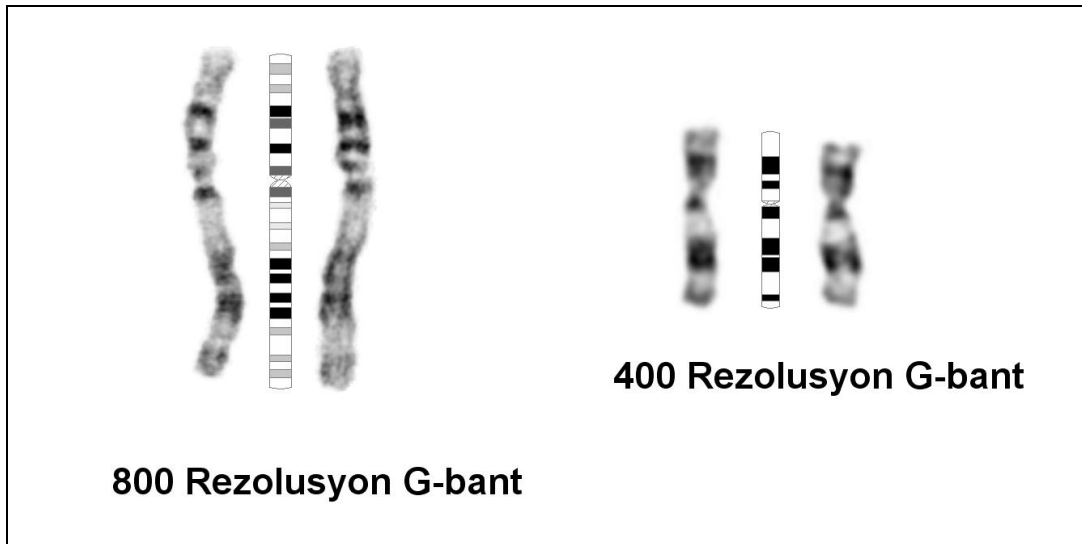
Özellikle telomerik bölgelerde yoğun R bantlamanın alt gruplarını tanımlar. T bantlar, R bantların daha yoğun boyanmasıyla oluşurlar ve Giemsa, diğer boyaların birleşimi yada florokromlarla boyanma işleminden önce şiddetli ısıya maruz bırakılmasıyla görülür hale gelirler (28).

C bantlama:

Sentromerler başta olmak üzere heterokromatin bölgeler gösterilir. Giemsa ile boyanmadan önce kromozomlar tipik olarak baryum hidroksit solüsyonu ile denatürasyona maruz bırakılır (28).

Yüksek Çözünürlüklü Bantlama (Prometafaz Bantlama):

Bu tür bantlamada, mitozun erken dönemlerinde (profaz veya prometafaz) kromozomları elde etmek hedeflenir. Kromozomları boyamak için G- bantlama veya R- bantlama teknikleri kullanılır. Yüksek çözünürlüklü bantlama, klasik yaklaşımlarla kromozomlarda fark edilemeyecek yapısal bozuklukların tanımlanmasında avantajlıdır. Bazı laboratuarlarda rutin olarak kullanılmaktadır. Standart metafaz preparatlarında sadece 450 bant görülebilir. Prometafaz kromozomlarında ise haploid kümede 550-850 arasında bant görülebilir (şekil 3) (27).



Şekil 3. Kromozom 11' in konvansiyonel (400 rezolüsyon) ve yüksek çözünürlüklü (800 rezolüsyon) G bantlama ile görünümü

Moleküler Sitogenetik ve In Situ Hibridasyon:

İnsitu hibridizasyon tekniğini, ilk kez 1969 yılında İngiltere ve A.B.D'deki araştırmacılar ortaya koymuştur. O yıllardan itibaren biyolojik araştırmaların pek çok alanında uygulanmaktadır (kromozom anomalileri, kanser araştırmaları, insan genom haritalanması). Moleküler biyoloji tekniklerinin büyük kısmında, hücrelerin veya dokuların parçalanması ile nükleik asit izole edilir. İnsitu hibridizasyon tekniğinde ise araştırmacılar ilgilendikleri geni, kromozomların, hücrelerin, dokuların doğal ortamı

içinde görürler. Mikroskopik görüntüleme sistemlerindeki hızlı gelişme ile de aynı anda çok renkli ve üç boyutlu görüntüler elde etmek olanaklı hale gelmiştir (30).

Floresan insitu hibridizasyon (FISH) tekniğinin klinik sitogenetik alanına uygulanmasıyla birlikte, moleküler sitogenetik ortaya çıkmıştır. Mikroskop lamaları üzerinde işaretli hedef hücresel DNA' nın, hasta DNA' sı ile birleşmesiyle kolayca belirlenebilen hale gelmesi sağlanır (annealing) (30).

Floresans İnsitu Hibridizasyon (FISH):

Floresan insitu hibridizasyon, floresan ile işaretlenmiş DNA molekülleri (problar) ile metafaz kromozomları veya interfaz nukleusları içindeki ilgili DNA bölgelerini birleştirerek, kromozom anomalilerini ve değişikliklerini göstermek için kullanılmaktadır (30).

Özgün DNA probları kullanarak tüm kromozomlar ya da belirli kromozom bölgeleri metafazda kromozomlar üzerinde ya da interfazda, hücre çekirdeği içinde, özgün floresan sinyaller vererek belirlenebilir. Problar, hasta DNA'sı ile eşleştiğinde tamamlayıcı özgün DNA ile hibridize olurlar. Delesyonu olan hastada probun bağlanacağı bölge olmayacağı için o bölgede sinyal alınmayacaktır (30).

FISH yöntemi, sık görülen kromozomal anomalilerin hızlı tanınması için ve mikrodelesyonların tespitinde sıklıkla kullanılmaktadır. İnsitu kullanılması ve kültür hücresi gereksinimi olmamasından pre-natal tanıda özellikle yararlanır.

Hedef DNA olarak kullanılan prob dizisi için faj ve plasmid denilen vektörlerden faydalanılmaktadır. Probların faj ve plasmidlerden hazırlanması ve işaretlenmesi yüksek biyoteknoloji gerektirmektedir.

Sitogenetik laboratuvarlarının büyük çoğunluğunda, rutin yaklaşımlarda bu işlem gerekli olmadığından ilgili donanım bulunmamaktadır. Bu nedenle işaretli hazır prob ve belirleyici kitler ticari firmalar tarafından sağlanır.

FISH yöntemi, mental retardasyonla giden mikrodelesyon sendromlarının tespitinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (Di-George Sendromu, Wolf-Hirschhorn Sendromu, Prader Willi, Angelman Sendromu gibi) (16,20).

FISH yönteminin diğer bir kullanım alanı da pre-natal genetik tanıdır. Özellikle 13, 18, 21, X veya Y kromozomlarını ilgilendiren anöploid sendromlarının ve

mikrodelesyon sendromlarının hızlı tanı almasına olanak sağlar. Pre-natal sitogenetik analizde metafaz kromozmlarını elde etmek için 7-10 günlük bir süre gerekmektedir. Oysa FISH yöntemi direkt amniositlere uygulanabilir ve gebeliğin erken döneminde anksiyeteye neden olmadan gebeliğin devamı için doğru karar vermeye olanak sağlar (31).

2.1.9.Mental retardasyona yaklaşım:

Pediatric uzmanlarının en önemli görevlerinden biri mental retardasyonu erken fark etmektir.

MR' nu erken tanıyabilmek için gelişimi çok yönlü değerlendirmek gerekir. Anemnezde ailenin gözlemleri ve çocuğun gelişimi ile ilgili verdikleri bilgiler en az tarama testleri kadar değerlidir. Tıbbi, genetik ve çevresel risk faktörlerine dikkat edilmelidir. Örneğin yüksek riskli yenidoğan bebekler (prematürite öyküsü, maternal ilaç kötüye kullanma öyküsü, perinetal sorun yaşayan bebekler) daha yakından izleme alınmalı, ilk iki yaşta gelişme geriliği yönünden belirli aralıklarla çağrılarak değerlendirilmelidir. Eğer gelişme basamaklarında gerilik saptanırsa erken müdahale edilmelidir (9).

Mental retardasyonun kesin tanısı bireysel zeka testlerinin ve adaptif testlerin uygulanmasını gerektirir. Mental retardasyon tanısı koyarken bilişsel yetenekleri ve uyumsal davranışları etkileyen diğer hastalıklarda ayırıcı tanıya dikkate alınmalıdır. Örneğin serebral palsi ve otizmi bulunan çocukların yarısından fazlasında mental retardasyon bulunur. MR' na eşlik eden durumlar ve benzer durumlar ayırt edilmelidir.

İzole serebral palsi mental retardasyondan motor fonksiyonların, bilişsel yetilerden daha fazla etkilenmiş olması, patolojik reflekslerin ve kas tonusu değişikliklerinin olması ile ayrılır. Otizmde ise farklı olarak dil becerisi ve sosyal uyumsal davranışlar sözel olmayan muhakeme yeteneklerine göre daha fazla etkilenir. Mental retardasyonda ise sosyal, motor, uyumsal ve bilişsel yetenekler eşit oranda etkilenirler. Duygusal bozukluklar (ciddi işitme ve görme sorunları), iletişim sorunları, tedaviye dirençli nöbetler mental retardasyona benzer klinik bulgular sergileyebilirler. İlerleyici nörolojik bozukluklar kendini göstermeden önce mental retardasyon ile karşımıza gelebilir (9).

Mental retardasyonlu bireyi değerlendirirken ayrıntılı anemnez alınmalı, özgeçmişinde pre-natal, natal, postnatal öykü, soyağacında mental retarde bireylerin ayrıntılı sorgulanması yapılmalıdır. Minör ve major konjenital anomaliler değerlendirilmeli ve nörolojik muayene ayrıntılı yapılmalı, gerekli laboratuvar tetkikleri (MRG, EEG, metabolik testler, kromozom analizi ve diğer moleküler testler), gerekliyse göz, KBB değerlendirilmesi, eşlik eden anomalilere yönelik abdominal USG, EKO, VEP-BAEP, EMG yapılmalıdır (tablo 4). Gelişme geriliği kuşkusu genellikle 3. aydan sonra fark edilmeye başlar. İlk başta cisimlere fiske olma ve sese duyarlılıkta bozukluk dikkat çekerken, ilerleyen dönemde bilişsel işlevlerde ve motor fonksiyonlarda gerilik öne geçer (32).

Tablo 4: Mental retarde/gelişme geriliği olan çocukların değerlendirmesi ve genetik yöntemler (33, değiştirilerek alınmıştır):

1.Klinik Öykü
2.Aile Hikayesi
3.Dismorfik Muayene
4.Sistemik Muayene
5.Karyotip
6.Subtelomer Bölge Anomalileri İçin FISH
7.Frajil X için Moleküler Testi
8.Moleküler Genetik Test
9.Beyin Görüntülemesi
10.Metabolik Testler
11. Özgün genetik tanı testleri (array CGH, SKY vs.)

FRAJİL X SENDROMU:

Frajil X sendromu kalıtsal mental geriliğin en sık nedeni olarak bilinir (34). Ulusal Frajil X Kurumu, tanısız tüm mental gelişme geriliği, otizm veya otizm spekturumunda olan bireylerde Frajil X çalışılmasını önermektedir. Bazı araştırmalar, mental gelişim kusuru olan hastaların % 2-3'ünde, otistik olanların % 3-6'sında Frajil X sendromu saptandığını göstermiştir (34,35).

Frajil X skorlamasında her özellik için hastalar 2 puan, şüpheli bulunanlar için 1 puan, olmayan bulgular için 0 puan alırlar.

Tablo 5. Frajil X skorlama cetveli (34)

SKORLAMA	HİÇ YOK (0)	SINIRDA (1)	KESİN (2)
1.MENTAL RETARDASYON			
2.HİPERAKTİVİTE			
3.KISA DİKKAT SÜRESİ			
4.DOKUNMAYA AŞIRI REAKSIYON			
5.EL ÇIRPMA			
6.EL ISIRMA			
7.GÖZ KONTAĞI KURAMAMA			
8.ZORLANARAK AŞIRI, HIZLI, TEKRARLAYICI KONUŞMA			
9.EKLEMLERDE HİPEREKSTANSİBİLİTE			
10.BÜYÜK YADA BELİRGİN KULAKLAR			
11.MAKROORŞİDİZM			
12.SİMİAN ya da SYDNEY ÇİZGİSİ			
13.AİLEDE MR ÖYKÜSÜ			

Çeşitli çalışmalarda değişik öneriler olmasına rağmen DNA analizi için kontrol listesine göre skor 15 olarak belirlenmiştir (tablo 5) (Hageman skorlama sistemine göre) (34,35).

Tunçbilek ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; 232 mental retardasyonlu hastada (17' si kız) skorlama yapmaksızın Frajil X Sendromu' nu moleküler yöntemle araştırmışlardır (34,36). 12 erkek hastada (%5,2) Frajil X saptamışlar, annelerin tümünün premutasyon taşıdığı saptanmıştır.

Frajil X Sendromu (FXS), kalıtsal mental retardasyonun en sık nedeni olması yanında, aynı zamanda en sık görülen tek gen hastalığıdır. İnsidansı 1/4000-6000 arasındadır (34,36). Sık olması nedeniyle mental geriliği olan kız ve erkeklerde ayırıcı tanıda Frajil X Sendromu mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Frajil X Sendromu' una neden olan FMR1 geni Xq27.3'te lokalizedir ve bu genin promoter bölgesindeki CGG üçlü nükleotid tekrar sayısının artması ile karakterizedir.

Toplumdan topluma genin bu bölgesindeki üçlü nükleotid tekrar sayısı değişmekle birlikte 50'nin altındaki tekrar sayısı normal olarak kabul edilmektedir. 50-200 arasındaki tekrar sayısı premutasyon, 200 ve üzeri tekrar sayısı full mutasyon olarak adlandırılmıştır. Full mutasyonlu bireylerde FMR1 geni inaktive olmakta ve Frajil X Mental Retardasyon Protein (FMRP) üretimi yapılamamaktadır. FMRP normal beyin gelişimi için gereklidir. Özellikle serebral korteks, serebellum, hipokampusdaki sinaptogeneziste önemli rollere sahiptir (34,35).

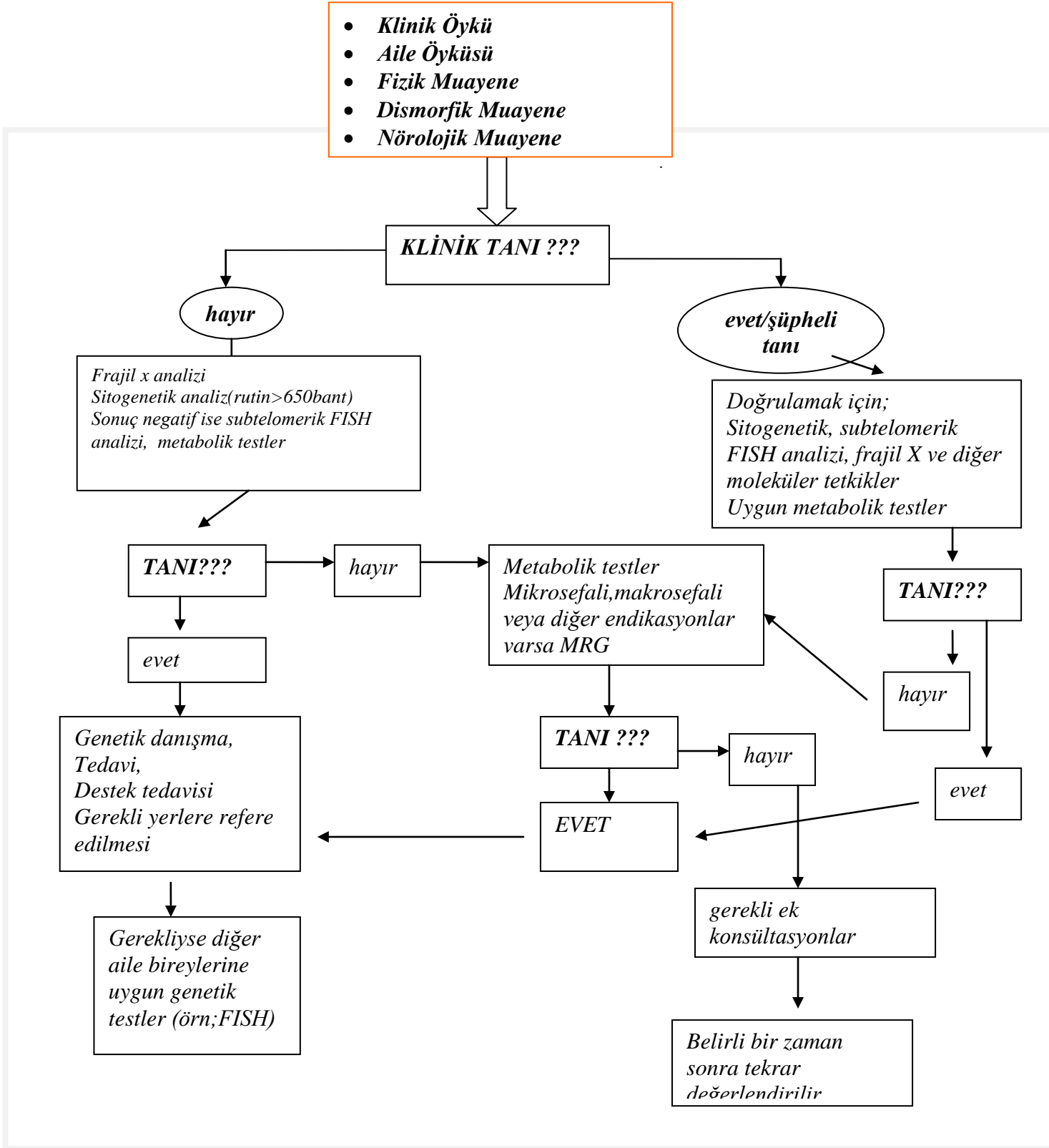
Mihçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, FXS'u tanısı alan ve moleküler genetik yöntemle doğrulanan 19 olgudan birinin kız olduğu, 15 olgunun Frajil X skorlamasının (%79) 15 puan ve üzerinde olduğu bulunmuştur.

Merlin ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada Frajil X skorlama sisteminde, Simian ya da Sydney çizgisi, hiperekstansibilite, büyük kulaklar, makroorşidizm, ailede MR öyküsünün Frajil X Sendromu tanısında en iyi parametreler olduğunu belirtmişlerdir (37).

2.1.10. İdiopatik Mental Retardasyona Yaklaşım

Ayrıntılı anemnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile değerlendirdikten sonra tanı konulamayan mental retarde hastaları kapsar.

Tablo 6. Gelişme geriliği/ mental retardasyonu olan hastalara klinik genetik yaklaşım
(38)



Tedavi:

Mental retardasyonun önlenabilir nedenleri dışında tedavisi yoktur. Bu nedenle önlenabilir nedenleri erken fark etmek yararlıdır. Mental retardasyona eşlik eden bozuklukların bir kısmının tedavisi de mümkündür.

Örneğin eşlik eden davranış ve psikiyatrik sorunlar için ilaç tedavisinin faydası olabilir. (Dikkat eksikliği-hiperaktivite, sinirlilik, anksiyete, depresyon gibi)

Mental retardasyonlu çocuklarda tıbbi bakımda önemli noktalar:

1. Yaşıtlarına verilen tıbbi bakımın aynısı verilmelidir.
2. Çocuğun yaşına uygun olarak rehberlik hizmeti verilmelidir. Tuvalet eğitimi, beslenme eğitimi, okul eğitimi vb.
3. Çocuklardaki bozukluklar tek tek değerlendirilmelidir. Down Sendromlu çocuklarda eşlik edebilecek sistem anomalilerine yönelik tetkikler, tiroid fonksiyon testleri, tüm çocuklara görme ve işitme testleri yapılmalıdır. İlgili genetik hastalıklarla ilgili ayrılmış rehberlerden faydalanabilir (7,9).

Mental retarde çocuklarda doktorlar tarafından en sık yapılan hatalar; erken dönemde gelişme geriliğini görmezden gelmek, şüphenildiğinde ise yapılacak çok fazla şey olmadığı izlemine vermek ya da mental retardasyon tanısı konulduğunda nedenini araştırmadan kesin tanı gibi değerlendirmektir.

Mental retarde çocuğu değerlendirirken diğer disiplinler ile işbirliği yapılmalıdır. Bu disiplinler; nöroloji, genetik, psikiyatri, konuşma/dil terapisti, fizik tedavi uzmanı, odyolog, beslenme uzmanı, hemşire ve sosyal görevlidir. Bu süreçte en önemli iletişim aile ile sağlanmalıdır. Ayrıca okul personeli ile de iletişim sağlanmalıdır (7,9).

2.2.TELOMER

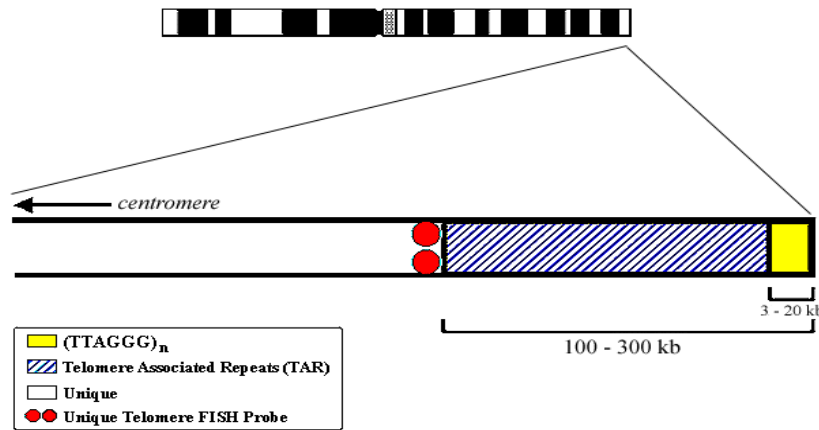
2.2.1.Tanım

Kromozomlar sentromer bölgelerinden kısa kol p (petit) ve uzun kol q (queue) olmak üzere ikiye ayrılırlar. Her kolun uç bölgesinde *telomer* olarak adlandırılan, kromozomların stabilitesini sağlayan, sıklıkla Giemsa ile boya almayan, açık renk olarak boyanan, insanlarda ardışık (TTAGGG)_n tekrar dizilerinden oluşan özelleşmiş bölgeler bulunur (1,39). İnsanlarda bu tekrar bölgeleri hekzanükleotid TTAGGG yapısındadır (28).

Bu telomer bölgelerinde tekrar dizilerinin sıralanışı türler arasında evrim boyunca korunmuştur. Tripanosomada TAGGG, arabidopsiste TTTAGGG, paramesyumda (terliksi hayvan) TTGGGG ve homosapienste TTAGGG tekrar dizileri bulunur (28).

2.2.2.Telomerin Yapısı ve Görevleri:

İnsan telomeri, tekrarlayan DNA dizilerinden oluşur. Bu tekrarlayan DNA dizileri tüm vertebralılarda aynıdır. Telomerler insan genomunun replike olması, stabil kalması ve uzun ömürlü olması için gereklidirler. Telomerler, kromozomları degradasyon, rekombinasyon ve füzyondan korurlar. Subtelomerik bölgelerdeki değişiklikler rutin kromozom analizi yöntemleriyle kolay tanınmazlar. İlk kez 1996 yılında her bir telomeri inceleyebilecek özel FISH probları geliştirilmiştir (40, 41).



Şekil 4. Telomerin yapısının şematik gösterimi (39)

İnsan kromozomunda telomerik yapılar üç bölge içerirler (şekil 4) :

1. **(T₂AG₃)_n Sekansı:** Bu bölgeler her kromozomun en uç kısmında bulunur. Bu bölge şekilde sarı renk ile gösterilmiştir ve nükleotid tekrarlarından oluşmaktadır. Tekrarlayan nükleotid dizeleri TTAGGG tekrarlarından oluşurlar ve kromozom ucunda 3-20 kilobazlık bir alanı kaplarlar. Telomerin bu bölgesi kanser ve yaşlanma süreci ile ilişkilendirilmiştir (39).
2. **Subtelomerik Tekrar Bölgeleri veya Telomer İlişkili Tekrarlar (TAR):** Bu bölge, (T₂AG₃)_n sekansı bölgesine bitişik ve sentromerik taraftadır. Şekilde çapraz mavi ve beyaz çizgilerle gösterilmiştir. Bu bölge de tekrarlayıcı DNA dizilerini içerir ve pek çok farklı telomer alt gruplarından oluşur (39).
3. **Subtelomerik Özgün Sekans DNA:** Bu DNA bölgesi her kromozoma özgündür. TAR bölgesine göre kromozomun sentromik tarafındadır ve kromozom ucundan yaklaşık 100-300 kilobaz uzaklığındadır. Subtelomerik bölgedeki genetik materyalde kayıp ya da kazanımlar büyüme ve gelişmede önemli sorunlara yol açarlar. Subtelomerik yeniden düzenlenmeler için klinik olarak test yapılmak istendiğinde şekilde kırmızı ile işaretlenen bölgeler hedeflenir. Pek çok çalışma telomerik bölgelere komşu bu özgün DNA bölgelerinin genlerce yüksek yoğunluğa sahip olduğunu öne sürmektedir (39,42).

2.2.3 Telomer ve Subtelomer bölgeler:

- 1.Genlerce zengindir ve bu nedenle bu bölgelerdeki değişikliklerde fenotipik değişiklikler daha belirgin ortaya çıkar.
- 2.Kromozomların eşleşmesi ve homolojinin aranması bu bölgelerden başlar. Bu nedenle bu bölgeler kromozomal anomali gelişimine daha açıktır (43,44).
- 3.Kromozomlar arası rekombinasyon daha sık gözlenmektedir (45).
- 4.Kromozomların telomer bölgeleri olmadan stabil kalmaları mümkün değildir (28).
- 5.Telomer bölgeleri DNA replikasyonu için mutlak gereklidir. Hücrelerin uzun ömürlü olmasında önemli rol oynarlar (46).
- 6.Kromozomların eşleşmesine ve nukleusun üç boyutlu yapısını sağlanmasına yardımcı olurlar (28).

Günümüzde telomerler ve telomeraz aktivitesi üzerine özellikle yaşlanma ve kanser genetiği alanında çalışmalar yapılmıştır. Telomeraz, kromozomların uç bölgelerindeki TTAGGG tekrarlarının sentezinden sorumlu olan ribonükleoprotein yapıda özel bir DNA polimerazdır. Telomerlerin yaşlanma üzerindeki rolleri de birçok araştırmanın odak noktası olmuştur. Telomerik kısalmanın insan hücrelerinin ömrünün kısalmasında evrensel bir rol oynadığı yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Normal dokularda telomerin uzamasından sorumlu sistemler bölünme sırasında etkinliklerini sürdüremediğinden telomerler hücre bölünmesi sırasında kısalırlar. Telomerik bölgenin uzunluğu hücrelerin replikatif yaşama süresini belirlemektedir. Telomerler kritik uzunluğa kadar kısaldıklarında yaşlanma programı aktive olmaktadır. Bu aşamadan sonra hücre bölünmesi durur. Ancak hücreler, yaşamaya ve fonksiyon görmeye devam ederler. Telomer bölgelerindeki kısalmanın replikatif yaşam uzunluğunu kontrol edebileceği ve zamanı ayarlayabileceği ilk kez Olovkinov tarafından 1973’de tespit edilmiştir. Telomer uzunluğu ile yaş arasındaki ilişkiyi aydınlatmak amacı ile farklı yaşlardaki insanlara ait hücrelerde, insan fibroblastlarının ön kültürlerinde ve bazı kanser hücrelerinde çeşitli çalışmalar yapılmış; telomer bölgesinin uzunluğunun artan hücre bölünme hızı veya yaşı ile azaldığı anlaşılmıştır (47,48).

Kanser tedavisinde ve teşhisinde geleneksel yöntemlerin yanı sıra telomeraz aktivitesinin ölçümü özgün bir belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Telomeraz enzimleri ile ilgili yapılmış olan çalışmalar, kanser tedavisinde etkili bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir. Kanser vakalarında, hücrenin telomer uzunluğu ve telomeraz aktivitesi incelendiğinde bazı önemli bulgular saptanmıştır. Örnek olarak in vivo ortamda tümör oluşumu ve telomeraz aktivitesinin birbiri ile ilintili olduğuna dair ipuçları mevcuttur. İyi huylu tümörlerde telomeraz aktivitesi yoktur ve telomerler kıaldıkça tümör erken evrelerine geri dönebilmektedir. Daha agresif seyirli metastatik tümörlerde ise yüksek telomeraz aktivitesi gösterilmiştir. Bu nedenle telomeraz inhibitörü ilaçlar, telomerlere karşı etkili ajanlar olarak önerilebilmektedir (47,49).

Kim ve arkadaşları hücre ve dokulardaki telomeraz aktivitesinin tayininde kullanılmak üzere TRAP (Telomeric Repeat Amplification Protocol- Telomerik Tekrarların Çoğaltılması) yöntemi geliştirmiş ve 24 farklı kanser türünde çalışarak, kanser ile telomeraz ekspresyonu arasında bir korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Bugüne kadar incelenen farklı tip tümörlerin % 85’inden fazlasında telomeraz aktivitesinin

tespit edilmesi, ölümsüz hücrelerde telomerazın tekrar aktive olduğunu işaret etmektedir (68,71). Farklı kanser tiplerinde yapılan çalışmalar, telomeraz aktivitesinin tanısal bir belirteç olarak kullanılabileceğini gösterirler (47).

Günümüzde, telomerlerin, kanser tedavisinde ve yaşlanmayı geciktirici olarak araştırılmaya ve kullanılmaya başlanmış olması umut verici bir gelişme olmuştur (47).

Kromozomların subtelomerik bölgeleri klinikte özellikle idiopatik mental retardasyon olmak üzere spontan düşüklükler, hematolojik malignansilerde de araştırılmaya başlanmıştır (1,39). Subtelomerik bölgelerin oldukça küçük olmaları ve karmaşık olmaları nedeniyle analiz edilmeleri güçtür (46).

Kromozom anomalilerin belirlenmesi için genel olarak 400-550 bant seviyesinde sitogenetik inceleme yapılmaktadır. Bu bant seviyesinde inceleme ile 3-4 Mb' dan küçük anomalileri tespit etmek mümkün değildir (1). Bu nedenle subtelomerik bölgelerdeki değişiklikler sıklıkla rutin sitogenetik analizlerle gözden kaçırılır.

Subtelomerik FISH probu seti ilk kez 1996 yılında yapılmıştır. 2000 yılında ise güncellenmiştir (40). O yıllardan itibaren çok sayıda hastaya subtelomerik analiz uygulanmıştır. Literatürde yaklaşık olarak 2500' den fazla sayıda hasta tanımlanmış, patoloji tespit edilme oranı %0-%23,5 arasında, ortalama %5 olarak bulunmuştur (50).

Subtelomerik FISH tarama testi tanısal bir test olmakla birlikte maliyet ve işgücü yüksektir. Bu nedenle farklı analiz yöntemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Multiplex ligand bağımlı prob amplifikasyon (MLPA), real-time PCR, karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH), multicolor FISH, spektral karyotipleme (SKY), multiplex FISH (M-FISH) bu yöntemlere örnek olarak sayılabilir (51).

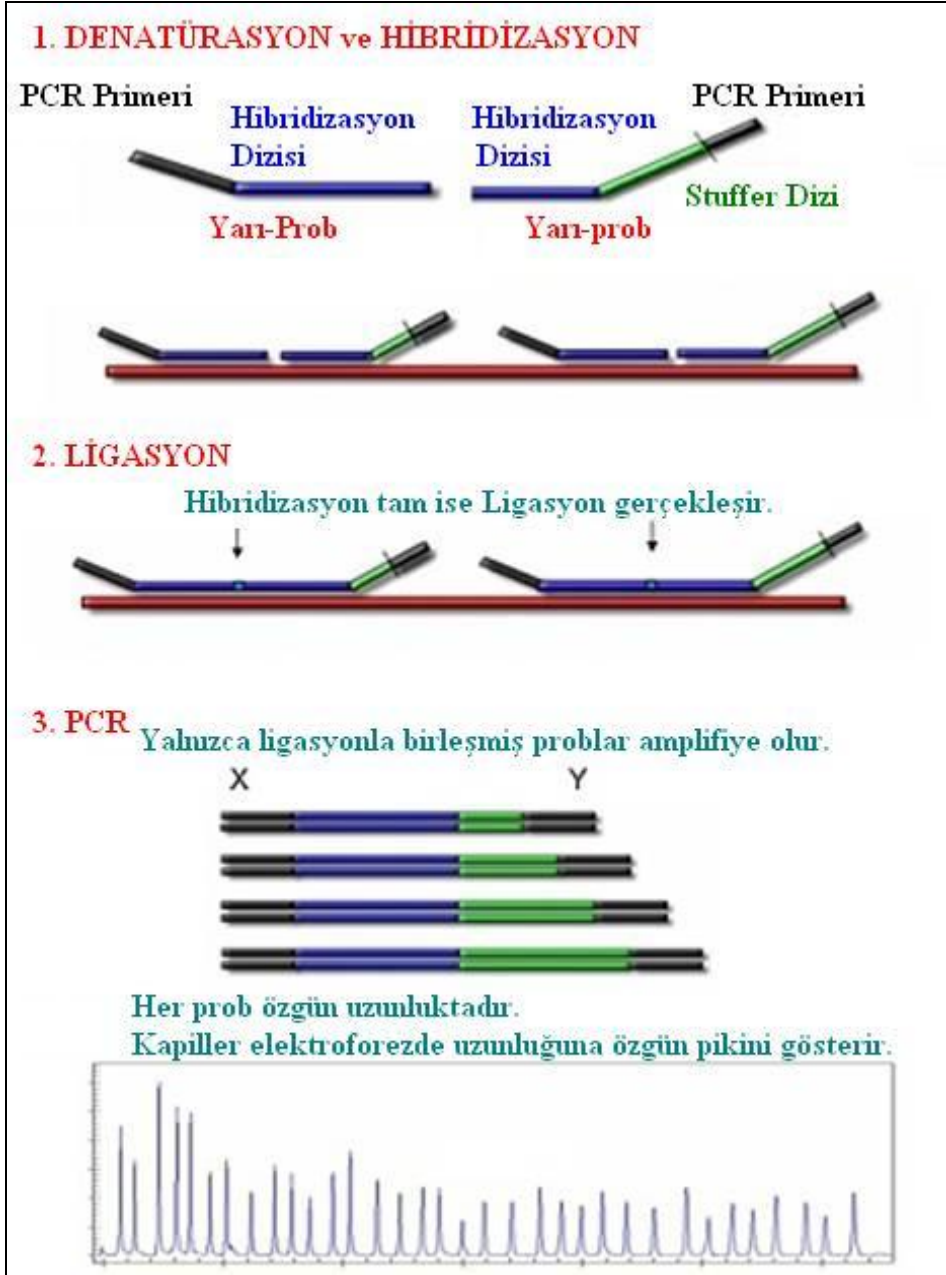
1. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification(MLPA) Yöntemi:

Yeni, sensitiv, ekonomik ve basit bir metottur. Bu yöntem ilk defa 2002 yılında PCR temeline dayanan bir yöntem olarak Hollanda'da MRC-Holland biyoteknoloji şirketi tarafından geliştirilmiştir(52).

MLPA, 5 major basamağa sahiptir (şekil 5) . DNA denatürasyonu ve MLPA problemleri ile hibridizasyon, ligasyon reaksiyonu, PCR reaksiyonu, çoğaltılan ürünlerin ayrımı için elektroforezde yürütülmesi ve data analizidir (45). Kapiller elektroforezde yürütüldüğünde amplifiye olmuş olan problemler uzunluklarına özgün piklerle kendilerini gösterirler. Piklerden elde edilen "Relatif Peak Area"lar referans kontrollerle karşılaştırılıp, problemlerin hibridize oldukları DNA dizileri hakkında kopya sayısı açısından bilgi elde edilir (52, 53). MLPA yöntemi, subtelomerik yeniden düzenlemelerin tespiti için günümüzde sıkça kullanılmaya başlanmıştır.

MLPA, FISH metoduna göre daha az maliyet gerektirmesi, küçük delesyon ve duplikasyonları saptamada daha sensitiv olması, hızlı ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması nedeniyle FISH yöntemine alternatif bir metod olmuştur (54).

Endikasyonları subtelomerik delesyonlar, kalıtsal kanser sendromları, kistik fibrozis, Prader Willi ve Angelman sendromu gibi geniş bir yelpazede çeşitlilik gösterir (55).



Şekil 5: MLPA Yönteminin Şematik Görünümü (53):

2. Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (Comparative Genomic Hybridization, CGH):

İlk kez 1990'lı yıllarda tümör genomları ve yapısal kromozom hatalarını belirlemek için kullanılmaya başlanmıştır. Temeli FISH'e dayalı bir yöntemdir. Farklı floresan boya ile boyanmış test DNA (hasta) ve referans DNA örneklerinin normal

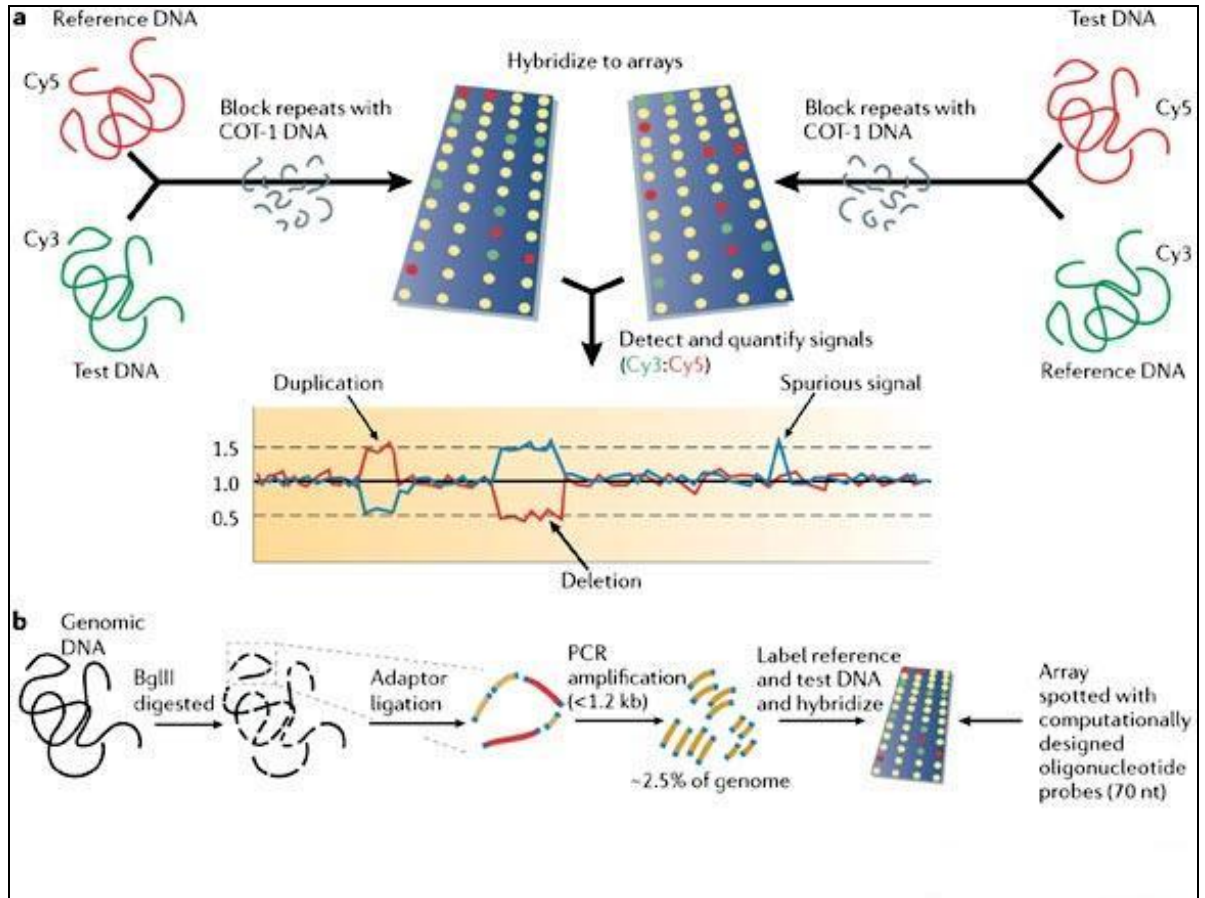
kromozomlara bağlanması ile elde edilen floresan renk farklılıklarını gösteren bir moleküler sitogenetik yöntemdir (56).

3.Array CGH:

Prensip olarak CGH yöntemi ile aynıdır, ancak bir cam yüzeyde hareketsizleştirilmiş büyük genomik klonlara hibridizasyon uygulanır. Yüksek çözünürlükte hızlı analiz yapılabilir (57).

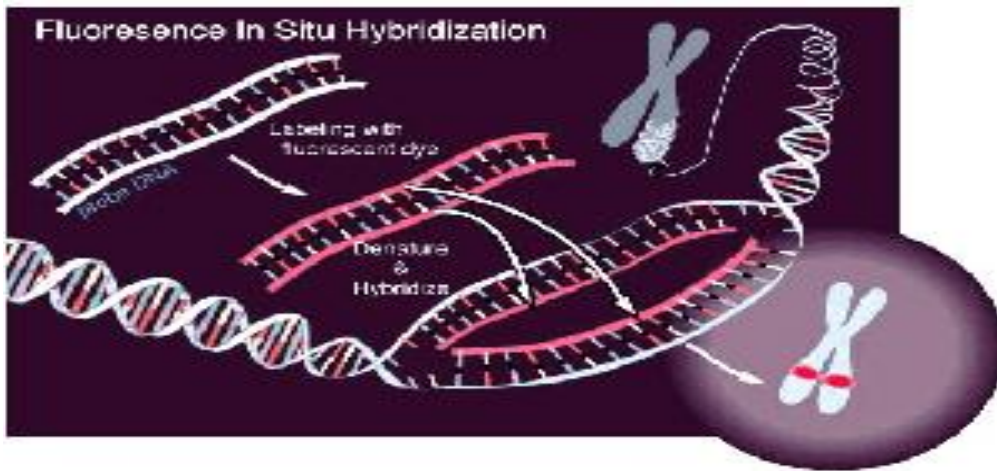
Hastadan elde edilen DNA ile bir referans DNA örneğinin iki farklı floresan boya (kırmızı/yeşil) işaretlenmesi ve bunların önceden hazırlanmış klonlanmış DNA sekanslarından oluşan problemleri taşıyan slaytlar üzerinde hibridize edilmesidir (şekil 6). Bu yöntem ile yüksek çözünürlük ile kopya sayısı değişiklikleri hakkında bilgi edinilir (55).

Konvensiyonel karyotip 5-10 milyon baza kadar olan değişiklikleri saptayabilir oysa CGH yöntemiyle 100 kb kadar olan submikroskopik değişiklikleri saptamak olasıdır (58). CGH yöntemi düşük derecede mozisizmleri de saptayabilmektedir (59).



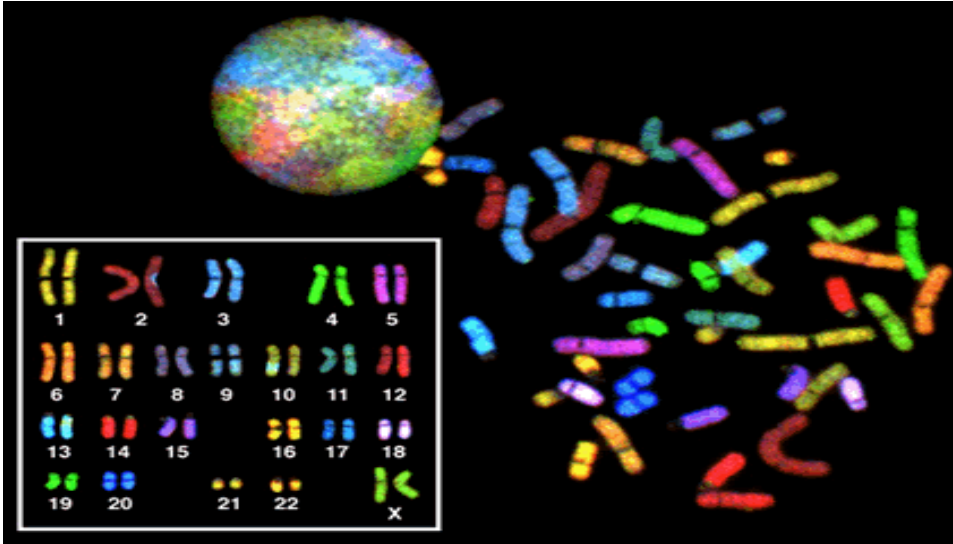
Şekil 6. Array CGH'in şematik gösterimi (60)

4. Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH): Cam üzerine fiske olmuş metafaz kromozomundaki DNA, iki zinciri oluşturmak için denatüre edilir. Bu durum işaretlenmiş olan probun kromozomal DNA'ya hibridize olmasını sağlar. Kromozomlar ile in situ hibridizasyon işlemi için en yaygın olan metod, floresan boya ile olanıdır. Floresan işaretli prob hibridize olduğu zaman kromozomlar floresan boyadan yayılan ışığın bir dalga boyunda absorblanması ile görünür hale gelir. Böylece bu hibridizasyon sinyalinin lokalizasyonu ve bu prob ile hibridize olan DNA segmentinin lokalizasyonu mikroskop altında belirlenir (şekil 7). FISH için en yaygın olarak kullanılan prob tipi, kozmid, BAC veya YAC vektörüne klonlanmış, genomik dizilerdir. FISH probu, kromozom kolunun bir parçasından, bir kromozom kolunun tamamından, hatta kromozomun tamamından gelen DNA'nın bir karışımı olabilir. Probu nasıl oluşturulduğuna bağlı olarak bir kromozom kolunun büyük bir parçasına, tüm kol ya da tüm bir kromozoma hibridize olan problemler floresan ile boyanırlar (61). Subtelomerik FISH yönteminde, araştırılacak bölgeye uygun problemler seçilir. Araştırılacak olan lokusun yaklaşık olarak bilinmesi gerekmektedir. Her bir lokus ayrı ayrı analiz edildiği için iş yükü oldukça fazladır. Gereğinde her bir kromozomun uzun ve kısa kolları da farklı boya ile boyanırlar (40). Oldukça pahalı ve zaman alıcı bir yöntemdir (62).



Şekil 7. Floresan insitu hibridizasyonun şematik gösterimi (63)

5.Spektral Karyotipleme: Bir çeşit FISH tekniğidir. Temel materyal, 24 insan kromozomunun her biri için bir tane olmak üzere 24 farklı kromozom probu vardır. Kromozoma özgü proplar, her bir kromozomun büyüklük ve bant karakterine göre ayrılmasını sağlarlar. Her bir kromozoma özgül DNA örneği, farklı dalga boylarında yayılan floresan boya ların farklı kombinasyonları ile işaretlenir. Böylece her bir insan kromozomu kendine ait karakteristik dalga boyunda veya floresanda bir prob tarafından temsil edilmektedir (şekil 8). Her kromozoma özgül prob kendine özgü dalga boyunda floresan sinyaller verdiği için yapısal yeniden düzenlenmeler de rahatlıkla tanınabilirler. Translokasyonların rahat tespit edilmesine karşın inversiyon, küçük duplikasyon ve delesyonlar tespit edilemezler (40,61).



Şekil 8. Spektral karyotipleme şematik gösterimi (63):

2.2.4.Subtelomerik delesyonların sıklığı:

Literatürde çalışılan subtelomerik bölgelerdeki delesyonların sıklığı değişkendir (tablo 7). Yapılan çalışmalar sonucu sıklık yaklaşık % 5 olarak belirlenmiştir. Hafif mental retardasyonda sıklık %0,5-1,1, orta-ağır mental retardasyonda ise %6,8-7,4' dir (64). Bazı kromozomlarda submikroskopik subtelomerik delesyonlar hiç gözlenmezken, bazılarında ise daha sık oranda gözlenmektedir.

2003 yılında yayınlanan bir çalışmada literatürde 8q, 12p, 18p, 19q, 20q, 21q ile ilgili delesyonun hiç saptanmadığı bildirilmiştir. Bu duruma pek çok sebep neden olmuş olabilir. Henüz her yerde subtelomerik bölge değişikliklerini saptayabilecek teknikler yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bu delesyonların neden olduğu karakteristik fenotipte mental retardasyon yoktur. Bu nedenle doğru hasta grubu seçilmemiş olabilir. Belirli delesyonlar letal olabilir. Spesifik kromozomal bölgelerdeki değişiklikler dengeli olabilir (50).

Tablo 7. Subtelomerik Delesyonların Sıklığı (50)

SPESİFİK SUBMİKROSKOBİK SUBTELOMERİK DELESYONLARIN SIKLIĞI		
BİLDİRİLEN SAYISI	VAKA	TELOMER BÖLGESİ
>50		4p, 5p, 9p, 16p, 17p
11-50		1p, 2q, 22q
2-10		1q,2p*,3p*,4q,5q,6q,7q,8p,9q,10p,10q,11q,12p,13q,14q,18q,20p*
TEK		3q, 6p, 7p, 11p, 16q, 17q
BİLDİRİLMEYEN		8q, 12q, 15q, 18p, 19p, 19q, 20q, 21q
Bir aile içinde birden fazla sayıda*		

2.2.5.Subtelomerik bölgelerdeki yeniden düzenlemelerin neden olduğu durumlar:

Yapılan çalışmalar sonucunda subtelomerik bölgeler aşağıdaki durumlarda araştırılmaya başlanmıştır (1). Bunlar:

- 1.İdiopatik mental retardasyonda gizli kromozomal yeniden düzenlemelerin tespiti,
- 2.Spontan tekrarlayan düşüklerde ve infertilite,
- 3.Pre-implantasyon genetik tanı,
- 4.İnterfaz araştırmaları,
- 5.Hematolojik malignansiler.

Araştırmacılar üç gözlem nedeniyle subtelomerik bölgeyi ilgilendiren delesyonların insan fenotipini özel olarak etkilediğini ileri sürülmüşlerdir (1,65):

1. Tipik delesyon sendromu bulguları olmasına rağmen delesyonu gösterilememiş olguların varlığı,
2. Artan sayıda yeni intersisyel mikrodelesyon sendromlarının tarif edilmesi,
3. Minör anomali ve gelişme geriliği bulguları olup, dengesiz çok küçük terminal delesyon/duplikasyon kromozomal bozukluk taşıyıcısı olan olguların komplike yer değişikliklerinin ortaya konmasıdır.

Bu değerlendirmeler ışığında 1996 yılında karyotip analizi normal olan 99 idiopatik mental retardasyon olgusu incelenmiş, oran %6 olarak bulunmuş ve subtelomerik bölge değişikliklerinin Down Sendromu'ndan sonra mental retardasyonun en önemli nedeni olduğu ileri sürülmüştür (66).

Yapılan çalışmalarda orta-ağır mental retardasyonda subtelomerik yeniden düzenlenmelerin yüksek oranda (%7,4), buna karşılık hafif mental retardasyonda daha düşük oranda görüldüğü saptanmıştır (%0,5). Böylece özellikle orta-ağır mental retardasyonda subtelomerik bölge anomalilerinin önemi dikkati çekmiştir (67).

Çeşitli çalışmalarda, mental retardasyonda Frajil X Sendromu' nun sıklığı %1-2 olarak saptanmıştır (10) ve Frajil X Sendromu, kalıtsal mental retardasyonun en sık sebebi olarak bilinir (68). Sıklıklara bakıldığında subtelomerik değişiklikler etyolojide daha büyük bir yere sahip gibi görülmektedirler.

Subtelomerik delesyonların kesin olarak sıklığı henüz bilinmemektedir (69). Subtelomerik delesyonların sıklığının göreceli yüksek olabileceğini de dikkate katmak gerekir. Subtelomerik bölge için taramada seçilen hastalar dismorfik bulguları olan ve kromozomal anormallik bulunma olasılığı yüksek olan hastalardır (50,70). Yani hasta seçimi kromozomal fenotipe göre yapılmaktadır. Bu oranın hasta seçiminin kromozomal fenotipe göre yapıldığı düşünülürse biraz daha az olduğu söylenebilir ve bu açıdan yanlışlık söz konusu olabilir (50,70,71,72).

Ancak sıklık düşük bile olsa pek çok mental retarde vakanın etyolojisinin aydınlatılması ve pre-natal tanı imkanlarının ortaya konabilmesi açısından subtelomerik yeniden düzenlenmelerin önemi göz ardı edilmemelidir.

Yeni vakaları tespit etmek için çeşitli yöntemlere başvurulmuştur. Subtelomerik vakalarda gözlenen ortak özelliklere göre vakaların önseçimini kolaylaştırmak için kontrol listesi geliştirilmiştir. Bu listede dikkate alınan özellikler (tablo 8) (42,70):

- 1.Ailede MR öyküsü,
- 2.Pre-natal başlangıçlı büyüme geriliği,
- 3.Post-natal büyüme anomalileri,
- 4.İki veya daha fazla sayıda fasiyal dismorfik özellik,
- 5.Bir veya daha fazla sayıda yüz dışında dismorfik özellik ve/veya doğuştan anomalidir.

Bu beş maddeli listeden De Vries ve arkadaşları pre-natal başlangıçlı büyüme geriliği ve ailede mental retardasyonun en iyi göstergeler olduğunu bulmuşlardır (70).

Çeşitli çalışmalarda değişmekle birlikte De Vries ve arkadaşları kontrol listesinden alınan puan barajı 3 olarak kabul edilmiştir.

Ancak De Vries ve arkadaşları önerdikleri bu kontrol listesinden üç ve daha fazla sayıda puan alan hastaları çalışmaya almış olsalar subtelomerik delesyon saptanan hastaların %20'sinin atlanmış olacağını belirtmişlerdir. Sonuçta henüz subtelomerik yeniden düzenlenmelerin tespiti için yeterince sensitif ve spesifik bir kontrol listesi geliştirilememiştir. Literatürde tanımlanan hasta sayısı arttıkça bu imkan da artacaktır (70). İdiopatik mental retardasyonlu hastaların etyolojisinin aydınlatılması gelecekte ailelere uygun genetik danışma olanağını da sağlayacaktır (73).

Tablo 8. Subtelomerik Submikroskopik Yeniden Düzenlemerin Analizi İçin Kontrol Listesi (70)

ÖZELLİK	PUAN
Ailede MR Öyküsü	
Mendelian Geçişe Uyan	1
Mendelian Geçişe Uymayan	2
Pre-Natal Başlangıçlı Büyüme Geriliği	2
Post-Natal Büyüme Anormallikleri	2
Her Biri İçin 1 Puan, En Fazla 2 Puan	
Mikrosefali	1
Makrosefali	1
Boy Kısaldığı	1
Uzun Boy	1
2 Veya Daha Fazla Fasial Dismorfik Bulgu	2
Özellikle Hipertelorizm,	
Burun Anomalileri	
Kulak Anomalileri	
Yüz Dışında Dismorfik Özellik Ve Konjenital Anomaliler	2
Özellikle El Anomalileri	1
Kalp Anomalileri	1
Hipospadias +/- İnmemiş Testis	1
Her Biri İçin 1 Puan, En Fazla 2 Puan	

Her ne kadar özgün bir fenotipe neden olmayan subtelomerik submikroskopik yeniden düzenlenmelere yönelik testler mental retardasyonu olan hastalara tarama amaçlı yaygın olarak yapılmak istense de maliyet fazla olacağı için yapılamaz.

Henüz literatürde hasta sayısı yeterli olmadığı için genotip-fenotip ilişkisi de yeteri kadar yapılamamakta ve kliniğe dayanarak hasta seçimini yapmak da mümkün olmamaktadır (50).Ayrıca tüm subtelomerik dengesizlikler gelişme geriliğine ve anormal fenotipe neden olmazlar (74).

Genellikle seçim kromozomal fenotipe ve/veya ailede monogenik kalıtıma uymayan mental retardasyon öyküsüne göre yapılmaktadır. Fenotip, delesyonun büyüklüğüne, delesyonun bulunduğu kromozom ve hangi kolda olduğuna, trizomi birlikteliğine ve homolog allel varlığına bağlıdır (50,70).

Subtelomerik submikroskopik delesyonlar bazı özgün bölgelerde oldukları zaman spesifik sendroma yönelik özgün fenotipe neden olurlar ve tek ve spesifik subtelomerik analiz ile kolayca tanı konulabilir. Ancak çoğu subtelomerik submikroskopik anormallik karakteristik fenotipe neden olmaz. Genel bir subtelomer taramasına ihtiyaç duyulur. Geliştirilen kontrol listesinden seçim yapıldığında çoğu vakanın kolayca atlanabileceğini de unutmamak gerekir (38,50,70).

Tablo 9. Mental Retarde Olgularda Yapılan Araştırmalarda Saptanan Subtelomerik Bölge Anomalisi Oranları ve Çalışılan Olgu Sayısı (1)

Araştırmacı grubu Olgu grubu	Yıl	SBD oranları		Olgu sayısı
Viot ve ark	1998	23,5	17	Bütün MR
Lamb ve ark	1999	2,3	43	Bütün MR
Varsonava ve ark	2001	0,0	200	Bütün MR
Buggenhout ve ark	2001	0,0	13	Bütün MR
Joyce ve ark	2001	0,0	200	Bütün MR
Fan ve ark	2001	6,0	150	Bütün MR
Clarkson ve ark	2002	4,0	50	Bütün MR
Anderlid ve ark	2002	9,0	111	Bütün MR
Karnabek ve ark	2002	0,5	184	Bütün MR
Baker ve ark	2003	4,1	197	Bütün MR
Jalal ve ark	2004	6,8	372	Bütün MR
Revinga ve ark	2004	25,0	8	Orta-ağır MR
Li ve ark	2004	7,4	27	Orta-ağır MR
Rio ve ark	2002	10,0	150	Ağır MR
Riegel ve ark	2002	6,6	152	Orta-ağır MR
Rossi ve ark	2001	10,3	117	Orta-ağır MR
Sismani ve ark	2001	3,6	28	Orta-ağır MR
Knight ve ark	1999	7,4	284	Orta-ağır MR
Slavotinek ve ark	2000	7,5	27	Orta-ağır MR
Anderlid ve ark	1999	13,6	44	Orta-ağır MR
Rossi ve ark	2001	0,0	44	Hafif MR
Riegel ve ark	2001	2,9	102	Hafif MR

2.2.6.Subtelomerik Bölge Çalışmaları ve Mikrodelesyon sendromları:

Subtelomerik bölgeyi ilgilendiren yeniden düzenlemelerin mental retardasyon/gelişme geriliğinin önemli bir nedeni olduğunun anlaşılmasına başlamasıyla birlikte, çeşitli yöntemler bu bölgedeki değişiklikleri tespit etmeye yönelik geliştirilmiştir.

3-5 megabazdan daha büyük olan delesyonlar mikroskobik olarak görülürler. 4p- (Wolf-Hirschhorn), 5p- (Cri du Chat), 9p-, 18p- sendromları mental retardasyona sebep olan subtelomerik bölgeyi içeren delesyonlara sahip spesifik sendromlardır (50).

Mikrodelesyon sendromları:

Klasik kromozom analiz yöntemleri ile kromozomal dengesizlik sendromlarının ancak bir grubuna tanı konulabilir. Kromozomal kayıp ya da kazanç 5-10 Mb ve üzerinde ise tanı konulabilmektedir. 5 Mb' dan daha küçük değişikliklerin tanınabilmesi için daha duyarlı tanı yöntemleri gerekir (75).

Mikrodelesyon sendromlarının çoğunda özgün yüz bulguları ve sistem anomalileri mevcuttur. Aynı lokusta bitişik birçok gen için içinde olduğu için mikrodelesyon sendromları bitişik (contiguous) gen sendromları olarak da adlandırılırlar. Klinik bulgular ışığında bir mikrodelesyon sendromundan şüphelenildiğinde, kromozom analizleri yanında ilgili sitogenetik ve moleküler testlere başvurulur. FISH yöntemi günümüzde en sık başvuru yöntemidir (75).

Williams Sendromu:

Hastalığın sıklığı toplumda yaklaşık 1/20.000'dir. Belirgin klinik özellikleri; ortadan ağır dereceye kadar değişebilen zihinsel yetersizlik, aile bireylerine göre kısa boy, düşük muskular tonus, gastrointestinal problemler, supralvalvuler aort stenozu gibi kardiyak problemler, elfin face görünümü, uzun filtrum, epikantal katlantılar, periorbital dolgunluk, kalın dudaklar, hipodonti, mikrodonti, pektus ekskavatum, hipekalsemi gibi kalsiyum denge bozukluklarıdır. Etyolojik neden hastaların %96'sında mevcut olan elastin genini etkileyen 7q11.23 bölgesini etkileyen mikrodelesyondur. Bu delesyon %61 anne, %39 baba kaynaklıdır (27,75,76).

Prader-Willi Sendromu:

Hastalığın sıklığı toplumda yaklaşık olarak 1/15.000'dir. Delesyon bölgeleri aynı olmasına rağmen Angelman sendromu ile farklı klinik özellikleri vardır. Santral kaynaklı hipotoni, eksternal genitalya hipoplazisi, obezite, geniş alın ve bitemporal darlık, küçük eller ve ayaklar, badem şeklinde palpebral fissürler, ince ve çadır şeklinde üst dudak, iskelet deformiteleri yanında hiperinsülinemi, büyüme hormonu eksikliği, gonadotropin eksikliği gibi laboratuvar bulguları da bulunabilir. Zihinsel yetersizlik çoğunlukla eşlik eder. Babadan gelen 15q11-13 bölgesi delesyona uğramıştır. FISH ya da moleküler genetik yöntemler ile hastaların %70'inde de novo delesyon, %30 'unda maternal dizomi gösterilmiştir (27,75,76).

Angelman Sendromu:

Hastalığın toplumda görülme sıklığı yaklaşık olarak 1/10.000-1/40.000' dir. Genomik imprintinge örnek olan mikrodelesyon sendromudur. Uygunsuz gülme davranışı, dismorfik görünüm, gelişme geriliği, konuşma yokluğu, ani hareketler mevcuttur. Etyolojide 15q11-13 mikrodelesyonu mevcuttur. Hastaların yarısında anneden gelen mikrodelesyon mevcuttur. (27,75,76).

Digeorge Sendromu:

Hastalığın toplumda görülme sıklığı yaklaşık olarak 1/4000'dir. Timus ve paratiroid bezlerinin agenezisi veya hipoplazisi, karakteristik yüz görünümü (aşağı eğilimli palpebral fissürler, hipertelorizm ve katarakt gibi oküler bulgular, koanal atrezi, kısa filtrum gibi nasal anomaliler, yarı damak ve dudak, düşük yerleşimli ve açısı arkaya doğru bakan kulaklar, yüksek damak, bifid uvula, balık ağzı deformitesi, mikrognati) neonatal hipokalsemi, neonatal hipoparatiroidi, kardiyovasküler sistem anomalileri (ventriküler septal defekt, sağ infundibular stenoz, aberrant sol subklavian arter vs.), immun yetmezlik, zihinsel yetersizlik mevcuttur. Etyolojisinde 22q11 bölgesinin mikrodelesyon mevcuttur. Bu mikrodelesyon embriyonik dönemde 3. ve 4. faringeal keselerin gelişimini engeller. Bu bölgeden gelişen kardiyak, fasiyel, paratiroid ve timik bez anormallikleri görülür (27,75,76).

Miller-Dieker Sendromu:

Gen lokalizasyonu: 17p13.3' tür. Belirgin bulguları; intruterin büyüme geriliği, mikrosefali, mikrognati, düşük ve arkaya dönük yerleşimli kulaklar, katarakt, yukarı açılı palpebral fissürler, küçük burun, yarık damak, konjenital kalp defektleri, inguinal herni, duodenal atrezi, omfalosel, kriptorşidizm, kistik böbrekler, polidaktili, beyin giruslarının olmaması, mental-motor gerilik, konvülzyonlar, korpus kallozum agenezisi ya da hipogenezisidir (27,75,76).

Smith-Magenis Sendromu:

17p11.2 bölgesindeki delesyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Brakisefali, karakteristik yüz görünümü (yunanlı savaşçı miğferi görüntüsü), öne çıkık glabella, iletim tipi veya sensörinöral işitme kaybı, konjenital kalp defektleri, mental retardasyon, yapısal böbrek anomalileri, skolyoz, brakidaktili, boğuk ses, davranış problemleri, yapısal beyin anomalileri vardır (27,75,76).

Wolf-Hirschhorn Sendromu:

Dördüncü kromozomun 4p16 bandını içeren değişik boyutlardaki delesyon sonucu oluşan bir mikrodelesyon sendromudur. Mikrosefali, kranial asimetri, posterior orta hatta skalp defektleri, kısa filtrum, mikrognati, yüksek alın, pre-aurikular tag, işitme kaybı, strabismus, hipertelorizm, epikantal katlantılar, ekzoftalmus, ptozis, nistagmus, yarık damak ve dudak, kardiyak defektler, safra kesesi agenezisi, aksesuar dalak, çeşitli iskelet sistemi deformiteleri, düşük posterior saç çizgisi, şiddetli mental gerilik, hipotoni, konvülzyonlar en önemli bulgularıdır. Kızlarda erkeklerden daha fazla sıklıkta görülür.(27,75,76).

Cri du Chat Sendromu:

Cri du Chat Sendromu, oldukça sık görülen delesyon sendromlarından birisidir. 5'inci kromozomun kısa kolundaki delesyondan (5p-) kaynaklanmaktadır. Bu delesyonun %85'i kısa kolun de novo delesyonu, %15'i ise anne veya babadaki dengeli translokasyon taşıyıcılığı sonucu oluşmaktadır. İnsidansı 1:20000 ile 1:50000 arasında değişmektedir. Cri du Chat Sendromunu ilk kez 1963 yılında Dr. Jerome Lejeune tanımlamıştır (77,78).

Bu sendroma sahip çocuklarda görülebilen başlıca bulgular; yenidoğan döneminde düşük doğum ağırlığı, kedi miyavlaması şeklinde tiz ses tonunda ağlama, fasiyal dismorfizm (geniş yüz, strabismus, geniş nazal köprü, epikantal kıvrımlar, mikrognati), hipotoni, mikrosefali, ve ciddi mental retardasyondur (77, 79, 80, 81). Simian çizgisi, hipertelorizm, düşük kulak, skin tag, yüksek damak, bifid uvula, timus displazisi, umblikal veya inguinal herni, malrotasyon, megakolon, diastasis rekti, renal anomalilerden atnalı böbrek, renal ektopi, veya agenezi, hidronefroz, ekstremitte anomalilerinden klinodaktili, talipes ekinovarus, pes planus, sindaktili ve eklemlerde gevşeklik, hiperaktivite, agresyon, kendine zarar verme, seslere aşırı duyarlılık gibi davranışsal problemler sendromun diğer bulgularıdır (77). Sendromun tanısı klinik ve sitogenetik çalışmalarla konulmaktadır.

İçerisinde subtelomerik bölgeyi de içeren sendromların bulunduğu mikrodelesyon sendromlarının tanısında yüksek rezolüsyon G bantlama ve FISH analizi sık olarak kullanılan iki yöntemdir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1.HASTALAR:

Çalışma, mental retardasyonu olan dismorfik çocuklarda yürütülmüştür. Çalışmada, 3 yaşına kadar mental retardasyon tanımı yerine standart testler ile bilişsel düzeyi değerlendirmek güç olduğu gelişme geriliği ifadesi için kullanılmıştır.

Çalışma, 2 hasta grubu üzerinde yürütülmüştür. Birinci grup, gerek “konvansiyonel sitogenetik analiz yöntemi”, gerekse “yüksek rezolüsyon G bantlama yöntemi” ile karyotip analizi normal bulunan ve bu nedenle subtelomerik bölge değişikliği, “FISH tarama yöntemi” ile incelenen grup, ikinci grup ise subtelomerik bölge değişikliği “yüksek rezolüsyon bantlama yöntemi” ile saptanan gruptur.

Çalışma için hasta verilerine, Çocuk Genetik Bilim Dalı polikliniğinde açılan hasta dosyalardan ulaşılmıştır. Tüm genetik analizler ve hasta görüntüleme çalışmaları, hasta ailelerinden onam alınarak yürütülmüştür.

Grup 1:

1. grup çalışmasına alınan hastalar,

01 Aralık 2009 – 31 Mayıs 2010 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik polikliniğine mental retardasyon/ gelişimsel gerilik ve dismorfizm nedeniyle konsülte edilen ya da kontrole gelen ve “konvansiyonel kromozom analizleri” ve “yüksek rezolüsyon yöntemi” ile karyotipi normal olan hastalardan seçildi. Bu hastalara subtelomer FISH tarama yöntemi uygulanarak kromozomların subtelomerik bölge düzensizlikleri araştırıldı.

Seçilen hastalar, kromozom hastalıklarına yönelik sistem görüntüleme tetkikleri, işitme testi, göz konsültasyonu, Denver/WISC-R gelişimsel/ zeka testleri tamamlanmış hastalardı. Yakınma ve klinik bulguları ile belirgin olarak metabolik bir hastalık düşündüren ya da bilinen bir mikrolelesyon sendromunun kliniği taşıyan hastalar çalışmaya katılmadı.

Tüm mental retarde erkek hastalara Frajil X skorlaması (Hageman skorlama sistemine göre) uygulandı. Skoru 8 ve üzerinde olan hastalar, kromozomal ve/veya moleküler frajil-X çalışmaları tamamlanmamışsa çalışmaya alınmadı.

Grup 2:

Mayıs 2005 ve Aralık 2009 tarihleri arasında genetik polikliniğine başvuran ve karyotip analizi yapılan hastaların genetik dosyaları, kromozomal analiz sonuçları temelinde retrospektif olarak incelendi. Karyotipler 550 bant üstündeki rezolüsyonla (Yüksek Rezolüsyon, 550-850) değerlendirilerek, kromozomların subtelomerik bölgesinde düzensizlik saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2 YÖNTEM

1. Grup hastalar, karyotip tayini için konvansiyonel ve yüksek rezolüsyon bantlama yöntemi kullanılan ve karyotipleri normal sonuçlananlardı. Bu gruba **"Subtelomerik FISH Tarama Yöntemi"** uygulandı ve kromozomların subtelomerik bölge düzensizlikleri araştırıldı.
2. Grup hastalara subtelomerik kromozomal düzensizliklerin saptanması için, **"Yüksek Rezolüsyon Bantlama Yöntemi"** uygulandı ve elde edilen kromozomlar **"GTG-Bantlama"** ile boyanarak incelendi. (İkinci grup hastalarda, kromozom analiz sonuçları, dosya bilgilerinden retrospektif tarama yolu ile elde edilmiştir. Uygulanan kromozom analiz yöntemleri, birimde, tanı amaçlı, rutin uygulamalar olarak yürütülen analizlerdi. Bu tezin kapsamı dahilinde, tezde adı geçen uygulamaların anlaşılması için, yöntemin kısaca tanımlanması uygun görülmüştür).

3.2.1. Yüksek Rezolüsyon Bantlama Yöntemi (Senkronizasyon Yöntemi):

Çalışma için 0,2 ml heparin içeren enjektöre, steril koşullarda 1-3 ml periferik kan alındı. Methotrexate ve Timidin etkisi ile hücre siklusunun prometafaz evresinde durdurulmuş kromozom plaklarını içeren preparatlar hazırlandı (82). Giemsa-Tripsin (GTG-bantlama) bantlama yöntemi ile boyanan preparatlardan seçilen, 550 rezolüsyonun üzerindeki 20 metafaz, ışık mikroskobu altında incelendi ve karyotipleme yapıldı. Olympus BX51 mikroskop bağlantılı 3.9 versiyon Applied Imaging Otomatik Görüntü Analiz Sistemi ile görüntüler elde edildi. Takiben kromozomal yapılarda elde edilen koyu ve açık renk bantlar her homolog kromozom çiftinde karşılaştırmalı olarak, 46 kromozom için tek tek değerlendirildi (Şekil 2).

3.2.2. Floresans İn Situ Hibridizasyon (FISH) analizi:

Rutin sitogenetik analiz yöntemlerinde yer alan protokoller gereğince metafaz plakları elde edilirken subtelomer FISH tarama çalışması için ek 3 preparat daha hazırlandı.

Subtelomer FISH tarama uygulamasında, hazırlanmış olan preparatlar mikroskop altında metafaz plaklarının yoğunluğu açısından kontrol edildi ve problemlerin damlatılacağı yerler belirlendi.

Lam hazırlanışı: Lamlar 37°C’ de %1’ lik HCL/ pepsin çözeltisinde 8 dakika bekletildi. Sonra sırasıyla distile su ve 1x “Phosphate Buffer Saline” (1x PBS)’ den geçirildi. - 20°C’ den çıkarılan fiksatifte 10 dakika bekletildi. 1xPBS ve distile sudan tekrar geçirildi. Sırasıyla %70- 80- 96’lık etil alkolde 1’er dakika tutuldu. Alkolden alınan lamlar kuruduktan sonra, problemler (Vysis Inc., Downer’s Grove, IL) (Tablo 10), metafaz plaklarının yoğun olduğu, daha önceden işaretlenmiş bölgelere damlatıldı. Her prob bölgesi üzerine lamel kapatıldıktan sonra, yapıştırıcı ile hava temasları engellendi ve denatürasyon ve hibridizasyon işlemine geçildi.

Denatürasyon ve Hibridizasyon: Lamlar 5 dakika 75°C’ de bekletildi. Takiben nemli bir ortamda 37°C’ de bir gece etüvde inkübe edildi. Ertesi gün, lamlar lamellerinden ayrılarak 72°C’ de 0,4xSSC solüsyonunda 2 dakika bekletildi.

Sonra 2XSSC/NP40 solüsyonunda 15 sn tutuldu. Lamaların üzerine toplam 20 µl DAPI damlatıldı ve lamelle üzerleri kapatıldı.

Tablo 10. Subtelomerik FISH prob tanımı (*)

PROB	Kromozom Lokusu
Mixture 1	1p, 1q, Xp, Yp (CEP X)
Mixture 2	2p, 2q, Xq, Yq (CEP X)
Mixture 3	3p, 3q, 22q (bcr, 22q11)
Mixture 4	4p, 4q, 21q (AML, 21q22)
Mixture 5	5p, 5q
Mixture 6	6p, 6q, 13q (LSI, 13q14)
Mixture 7	7p, 7q, 14q (14q11.2)
Mixture 8	8p, 8q, 17p (CEP 17)
Mixture 9	9p, 9q, 17q (CEP17)
Mixture 10	10p, 10q, 15q (LSM PML, 15q22)
Mixture 11	11p, 11q, 18p (CEP 18)
Mixture 12	12p, 12q, 18q (CEP 18)
Mixture 13	16p, 16q
Mixture 14	19p, 19q (LSI, 19p13)
Mixture 15	20p, 20q

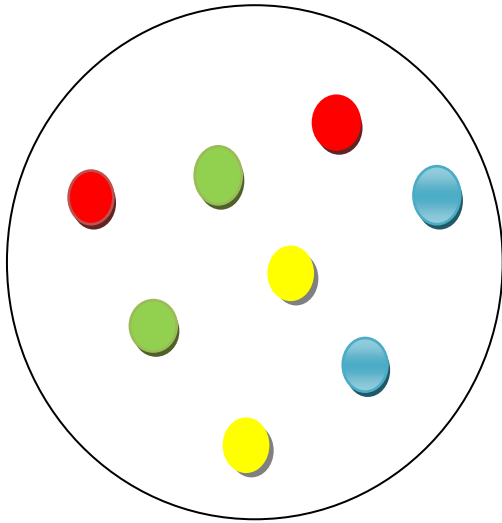
(*) ToTelVysion problemleri kromozomlarda uzun kolda (q) kırmızı, kısa kolda (p) yeşil florokrom olarak işaretlenmiştir. Lokusa özgün problemler ve sentromerik problemler ise Aqua ile işaretlidir.

Çalışmamızda, farklı renklerle elde edilen floresan sinyaller için, FTIC (floresan isotiyosiyonat), TRITC (Tetramethyl Rhodamine Isothiocyanate) ve DAPI (4',6-Diamidino-2-phenylindole dihydrochloride hydrate) ile uyumlu filtresi olan Olympus Bx51 floresan mikroskop kullanıldı ve her hasta için hücre çekirdekleri ve metafaz plakları x100 immersiyon objektif ile incelendi. Kullanılan karışıma göre (mixture) yeşil, kırmızı ve aqua sinyaller gözlemlendi ve görüntülendi.

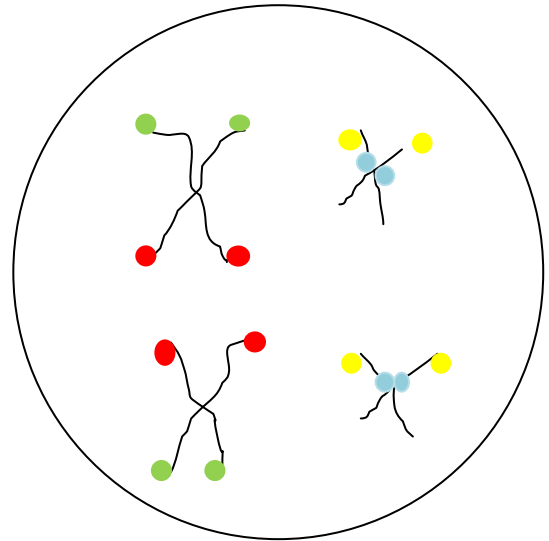
Normal kromozomal yapılanma için, karışımdaki prob sayısı temelinde, iki kırmızı, iki yeşil, iki kırmızı-yeşil (sarı), iki aqua sinyal alınması (Şekil 9, 10) ya da tek kromozom analizleri durumunda iki kırmızı ve iki yeşil sinyal görülmesi hedeflendi.

Analiz sırasında eksik olan sinyal ve ilgili bölge, kısmi (parsiyel) delesyon, fazla sinyal alınan bölgeler ise parsiyel trizomi olarak değerlendirildi (Şekil 11, 12).

Subtelomerik bölgede yeniden düzenlenme tespit edilen hastaların anne ve babaları bozukluğun kalıtsal ya da de novo ayrımının yapılabilmesi için Tıbbi Genetik Anabilim Dalı denetiminde ileri takibe alındı.

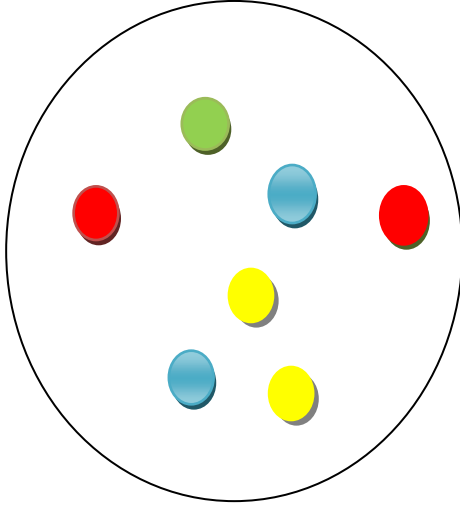


Şekil 9: In situ

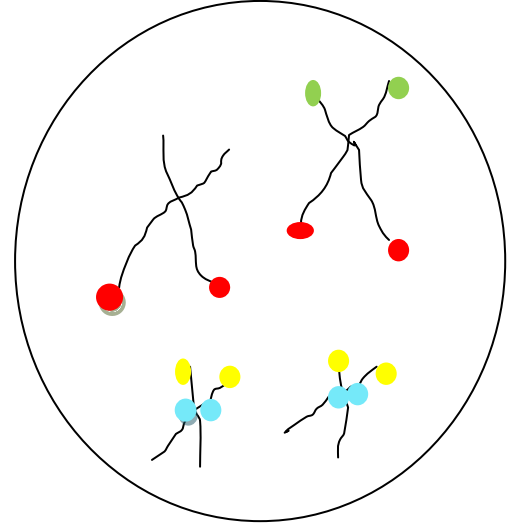


Şekil 10: Metafaz plağı

Şekil 9, 10. Subtelomer bölge “mixture 8” uygulamasının şematik gösterimi: 8p: yeşil, 8q: kırmızı 17p: sarı, 17. kromozom sentromik bölge: aqua olarak gösterilmiştir (in situ şekil 9, metafaz plağı şekil 10).

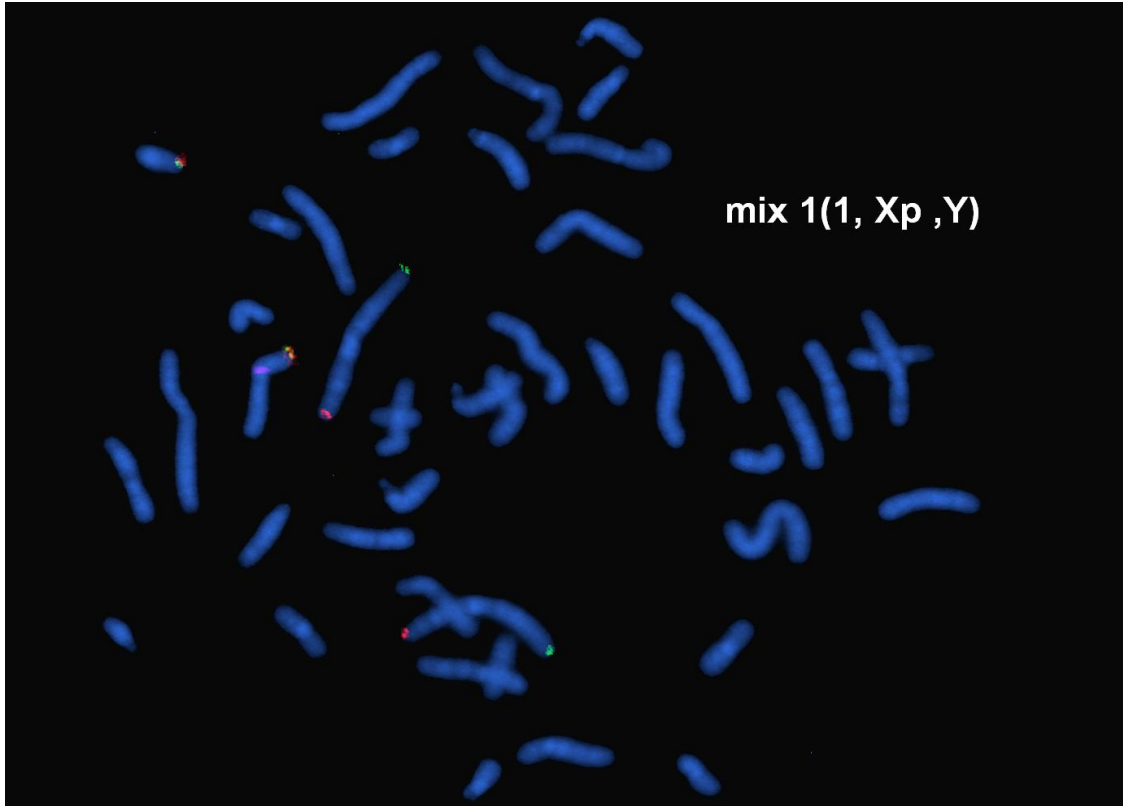


Şekil 11: In situ



Şekil 12: Metafaz plağı

Şekil 11, 12. Subtelomer bölge “mixture 8” uygulamasında monozomi 8p şematik gösterimi: 8p: yeşil, 8q: kırmızı 17p: sarı, 17. kromozom sentromik bölge: aqua olarak gösterilmiştir (in situ şekil 11, metafaz plağı şekil 12).



Şekil 13. Subtelomer FISH “mixture 1” uygulaması



Şekil 14. Subtelomer FISH “mixture 5” uygulaması

4. BULGULAR:

4.1. Grup 1 Bulgular:

4.1.1. Genel özellikler:

Grup 1 çalışmasında, subtelomerik bölge düzensizliklerini tanımlamaya yönelik “**FISH tarama yöntemi**”, 01 Aralık 2009 - 31 Mayıs 2010 tarihleri arasında, önceden belirlenmiş olan, karyotipi normal (bkz. Hasta grubu 1 tanımı s:46) mental retardasyon/dismorfizmi olan hasta grubundan toplam 25 hastaya uygulandı. Bu hastalardan 10’ u kız, 15’ i ise erkekti. Hastaların yaş aralıkları 1-16 yaş arasında değişiyordu.

Hastalar; çocuk genetik polikliniğine refere edilme nedenleri, konsültasyon isteyen bölümler, zeka düzeylerine (IQ) göre dağılımları, klinik bulguları, hastalara uygulanan görüntüleme yöntemleri, işitme ve göz değerlendirme sonuçları, hastalarda klinik tanı olarak ön görülen ancak lokus spesifik FISH yöntemi ile doğrulanamayan tanılar, subtelomer bölge analizinde hasta seçim kriteri olarak belirlenen De Vries ve arkadaşlarının skorlama sisteminden aldıkları puana göre değerlendirildi.

4.1.2 Hastaların Çocuk Genetik bilim dalına refere edilme nedenleri:

Hastalar, Çocuk Genetik bilim dalına farklı nedenlerle refere edilmişlerdi (Tablo 11)

Tablo 11. Grup 1 hastalarının Çocuk Genetik bilim dalına başvuru nedenleri

Konsültasyon nedeni:	Hasta sayısı:
Mental retardasyon	6
Atipik yüz görünümü/fasiyal dismorfizm	5
Gelişme geriliği	5
Trigonosefali	1
Konuşmada gecikme/konuşamama	2
Otizm	4
Polimikrogri	1
Konjenital kalp hastalığı	1
Multiple konjenital anomali	1
Öntanı ile danışılan hastalar*	5

(*) Konsültasyonda belirtilen öntanılar: Down Sendromu, Turner Sendromu, Rett Sendromu, Frajil X Sendromu.

4.1.3. Konsültasyon isteyen bölümler

Hastaları Çocuk Genetik bilim dalına refere eden bilim dalları Tablo 12' de belirtilmiştir.

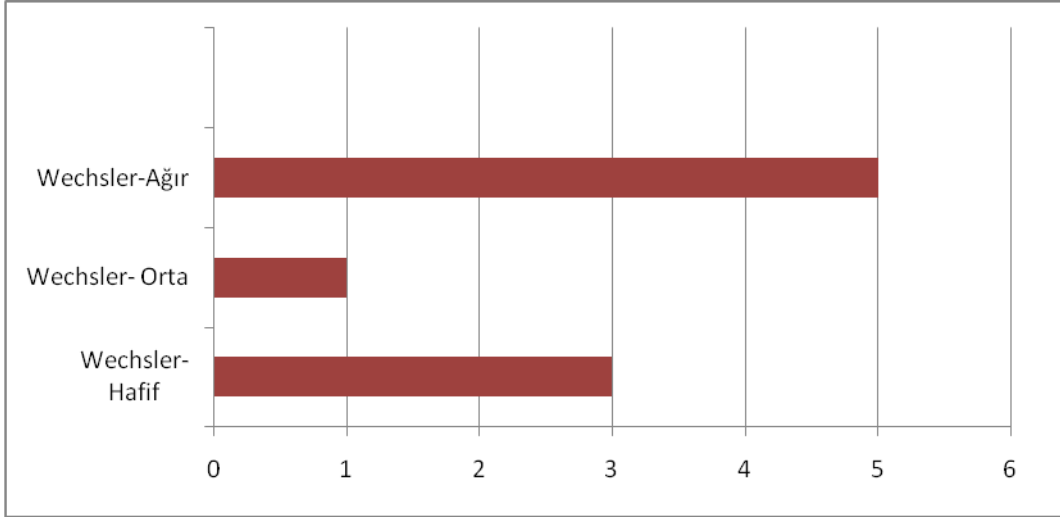
Tablo 12. Çocuk Genetik bilim dalına konsültasyon isteyen bölümler

Konsültasyon isteyen bölümler:	Hasta sayısı:
Genel Pediatri	4
Pediatri Kardiyoloji	1
Pediatri Endokrinoloji	1
Pediyatrik Nöroloji	15
Pediyatrik Hematoloji	1
Tıbbi Genetik Bölümü	3

4.1.4. Hastaların zeka düzeylerine (IQ) göre dağılımları

Hastalara fakültemizde, zihinsel yetersizlik değerlendirmesi için 6 yaş üstüne WISC-R, 6 yaş altına ise erken tarama testi olan Denver II Gelişim Tarama Testi kullanılmaktadır.

Çalışmamıza aldığımız hastaların 16' sına Denver Gelişim Tarama testi, 9'una WISC-R uygulandı. Denver gelişim tarama testinde tüm hastaların 4 gelişim alanında da yaşına göre gerilik tespit edilmişti. WISC-R testinde ise 5 hastada ağır, 1 hastada orta, 3 hastada hafif düzey zeka geriliği saptandı (Şekil 15).



Şekil 15. Hastaların zeka düzeylerine göre dağılımı

4.1.5. Hastaların öz ve soygeçmişindeki bulgular:

Tablo 13. Hastaların öz ve soygeçmişindeki bulgular

Prematürite doğum öyküsü	1
Ölü doğum/düşük öyküsü	7
Ailede MR öyküsü	7
Anne-baba arasında akrabalık	9
Perinatal asfiksi	3

4.1.6. Hastaların klinik bulguları:

Tablo 14. Hastaların klinik bulgularına göre dağılımı

Fizik muayene bulguları:	Hasta sayısı:
Vücut ağırlığı: <3p	4
Vücut ağırlığı: 3-97p	19
Vücutağırlığı: >97p	2
Boy: <3p	5
Boy: 3-97p	20
Boy: >97	0
Baş çevresi: <-2 SD	6
Baş çevresi: -2SD/+2SD	19
Baş çevresi: >+2 SD	0
Yüzde dismorfik özellikler	25
Yüz dışında dismorfik özellikler	19

4.1.7. Hastalara uygulanan görüntüleme yöntemleri, işitme ve göz değerlendirme sonuçları:

Çalışmaya aldığımız tüm hastalara ekokardiyografi, kraniyal magnetik rezonans görüntüleme, ve abdomina/renal USG uygulanmıştı.

Ekokardiyografi sonucunda, 25 hastadan 8' inde konjenital kalp anomalisi saptanmıştı. 1 hastada septum anevrizması, 2 hastada ince PDA, 1 hastada asimetric septal hipertrofi, 1 hastada ASD, 1 hastada fizyolojik PY, MY, 1 hastada biküspit aort kapağı, 1 hastada çift çıkışlı sağ ventrikül, pulmoner HT, küçük sekundum ASD, sol atriyal dilatasyon, subaortik geniş VSD saptanmıştı.

Batın USG'sinde 25 hastadan 2' sinde renal/abdominal patoloji saptandı. 2 hastada renal pelviste grade 1 ektazi, 1 hastada karaciğerde hepatosteatoz saptanmıştı.

25 hastadan, 15' inin, kraniyal MR'ı normal olarak değerlendirilmişti. Hastaların MR' larında en sık saptanan patolojik bulgular; kortikal atrofi, miyelinizasyonda gecikme, ventriküllerde genişleme, korpus kallosumda volüm azalmasıydı. Bir hastanın MR'ında şizensefali ile uyumu görünüm, bir diğer hastada polimikrogrik karakterde lizensefali görünüm mevcuttu.

25 hastadan 21' inde işitme değerlendirmesi normal bulunmuş, 4 hastada ise işitme azlığı tespit edilmişti. 21 hastanın göz değerlendirmesi normal iken, 4 hastada patolojik bulgu saptanmıştı (anizometri, vitreus hemorajisi, horizontal nistagmus, bilateral optik nörit).

4.1.8. Hastalarda klinik tanı olarak ön görülen ancak lokus spesifik FISH yöntemi ile doğrulanamayan tanılar:

Tablo 15: Hastalarda klinik tanı olarak ön görülen ancak doğrulanamayan tanılar

Miller-Dieker Sendromu	2
DiGeorge Sendromu	4
Prader-Willi sendromu	1
Down Sendromu	1
Cri du Chat	1

4 hastada moleküler analiz yöntemleri ile Frajil-X Sendromu dışlanmıştı.

4.1.9. Subtelomer bölge analizinde hasta seçim kriteri olarak belirlenen De Vries ve arkadaşlarının puanlamasına göre hastalarımızın değerlendirilmesi:

Grup 1 çalışmasında hasta seçimi, herhangi bir skora sisteminden bağımsız olarak yapılmıştı. Hasta profili, literatürde De Vries ve arkadaşlarının önerdiği skora sistemi üzerinden değerlendirildiğinde, 5 hastamızın belirlenen temel skor olan "3" ün altında kaldığı gözlemlendi.

Tablo 16. De Vries ve arkadaşlarının skora sisteminden hastaların aldıkları puanlara göre dağılımı:

HASTALARIN ALDIKLARI PUANLARA GÖRE DAĞILIMI	
ALINAN PUAN	HASTA SAYISI
2	5
3	8
4	9
5	2
6	1

4.1.10. Subtelomer FISH Tarama Sonuçları:

Hastaların tümüne karyotip analizi yapılmış ve sonucu normal olarak raporlanmıştı. Kromozom analizi normal olarak raporlanan bu hastaların hepsine, mental retardasyon ve dismorfizm etyolojisine yönelik subtelomer FISH tarama testi uygulandı.

Çalışmaya alınan 25 hastadan birinde (18) subtelomerik bölge ile ilgili “yeniden yapılanma” (rearrangement) saptandı.

OLGU NO: 18

14 yaşında, erkek hasta, Ordu.

Hasta, aralarında akrabalık bulunmayan sağlıklı anne ve babanın, sorunsuz geçen 1. gebeliğinden 1. canlı doğanı olarak, miadında, normal spontan vajinal yol ile doğmuştu. Hasta ilk defa 9 yaşındayken geç konuşma ve altını ıslatma şikayetleriyle doktora başvurmuştu. İzleminde takipten çıkan hasta, 12 yaşında jeneralize tonik klonik vasıfta nöbet geçirme şikayetiyle çocuk nöroloji bölümüne başvurmuş ve anti-epileptik tedavi almıştı. Yapılan metabolik taramaları normal olarak değerlendirilmişti.

Özgeçmiş ve soygeçmişinde hastanın 13 yaşında sağlıklı erkek, 7 yaşında sağlıklı kız kardeşi vardı. Ailede mental retardasyon öyküsü yoktu (şekil 16).

Fizik muayenede vücut ağırlığı 50 kg (25-50 p), boyu 168 cm (75-90 p), baş çevresi 56 cm (+2 SD) olarak saptandı. Hastanın uzun yüzü, dolgun burun kökü, uzun burnu, ince dudakları, aşağı eğilimli dış palpebral fissürleri, yüksek damağı, antevort ve düşük kulağı, geniş alını, küçük ve geride çenesi, pektus ekskavatum ve pes planusu vardı (Şekil 17). Hasta söylenenleri kısmen anlıyordu ve basit komutları yerine getiriyordu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Hasta 8 aylıkken başını tutmaya, 1 yaşında desteksiz oturmaya, 2 yaşında emeklemeye, 5 yaşında yürümeye, 5 yaşında konuşmaya başlamıştı. Psikometrik değerlendirmesinde ağır derecede zihinsel yetersizlik tespit edilmişti. Özel eğitime giden hasta kişisel bakımını annesinin desteğiyle sağlıyordu.

Hastanın kraniyal MR’ında sol hemisferin ve sol lateral ventrikülün sağa göre asimetrik büyük olduğu (hemimegalansefali?), her iki lateral ventrikül koroid pleksus oksipital hornlarında milimetrik boyutlu T1 hipo, T2 hiperintens lezyon (kist?), korpus

kallozum gövde posterior ve spleniyum kesiminin volüm azlığı tespit edilmişti. Hastanın işitme değerlendirmesi ve göz muayenesi normal olarak değerlendirilmişti. Abdominal ultrasonografisi ve ekokardiyografisi normaldi.

Dismorfik bulguları ve zihinsel yetersizliği olan hasta pediatri genetik bölümüne refere edilmişti.

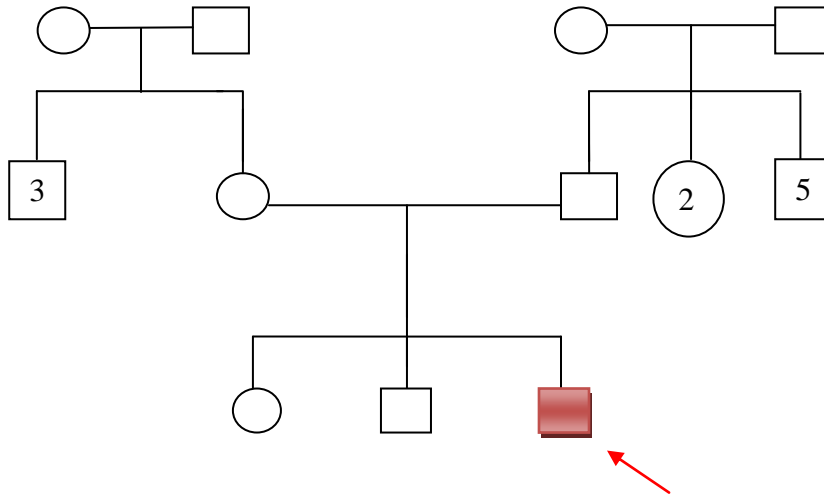
Hastanın yüksek rezolüsyon karyotip analizi 46, XY “**normal konstitüsyonel karyotip**” olarak değerlendirildi (şekil 18).

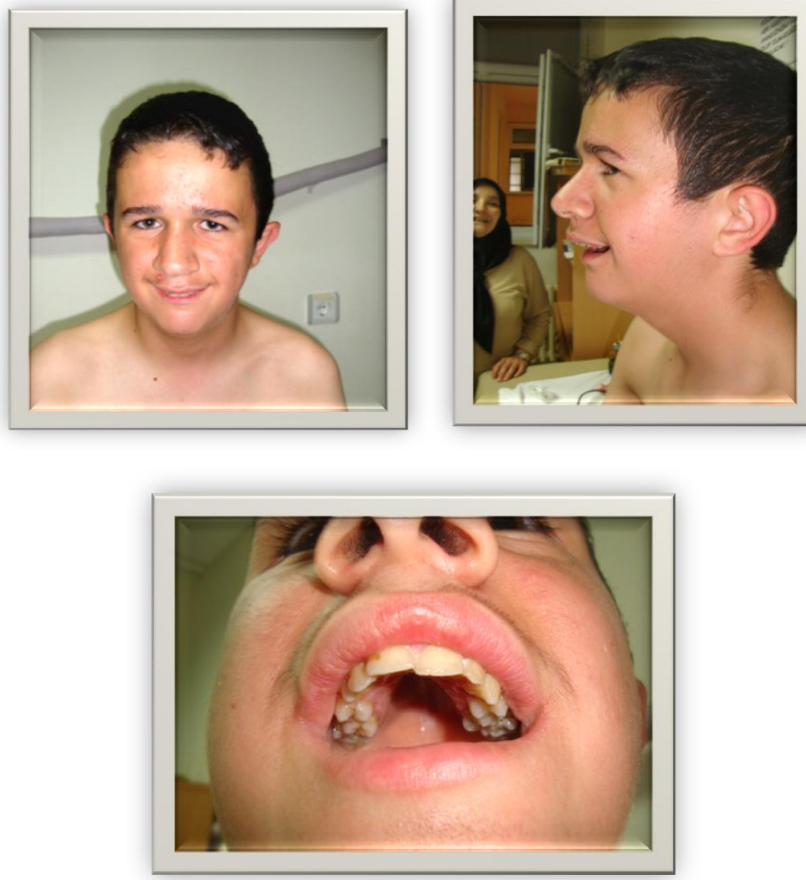
Hasta Frajil X skorlamasından (Hageman skorlama sistemine göre) 8 puan almıştı. Kromozomal temelde frajil-X analizi negatif saptandı. Merkezimiz dışında gerçekleştirilecek olan moleküler (PCR/Southern Blot) Frajil-X analizi, hastanın ailesel problemleri nedeni gerçekleştirilemedi.

Hasta, De Vries ve arkadaşlarının yaptığı skorlamada 3 puan almıştı.

Hastaya subtelomerik bölge FISH analizi (şekil 20) yapıldı ve **Parsiyel Trizomi 16q** tespit edildi (Şekil 19) . Hastanın anne ve babasına genetik danışma verilerek ileri tetkikler için Tıbbi Genetik bölümüne yönlendirildi.

Şekil 16. Hastanın Soyağacı:

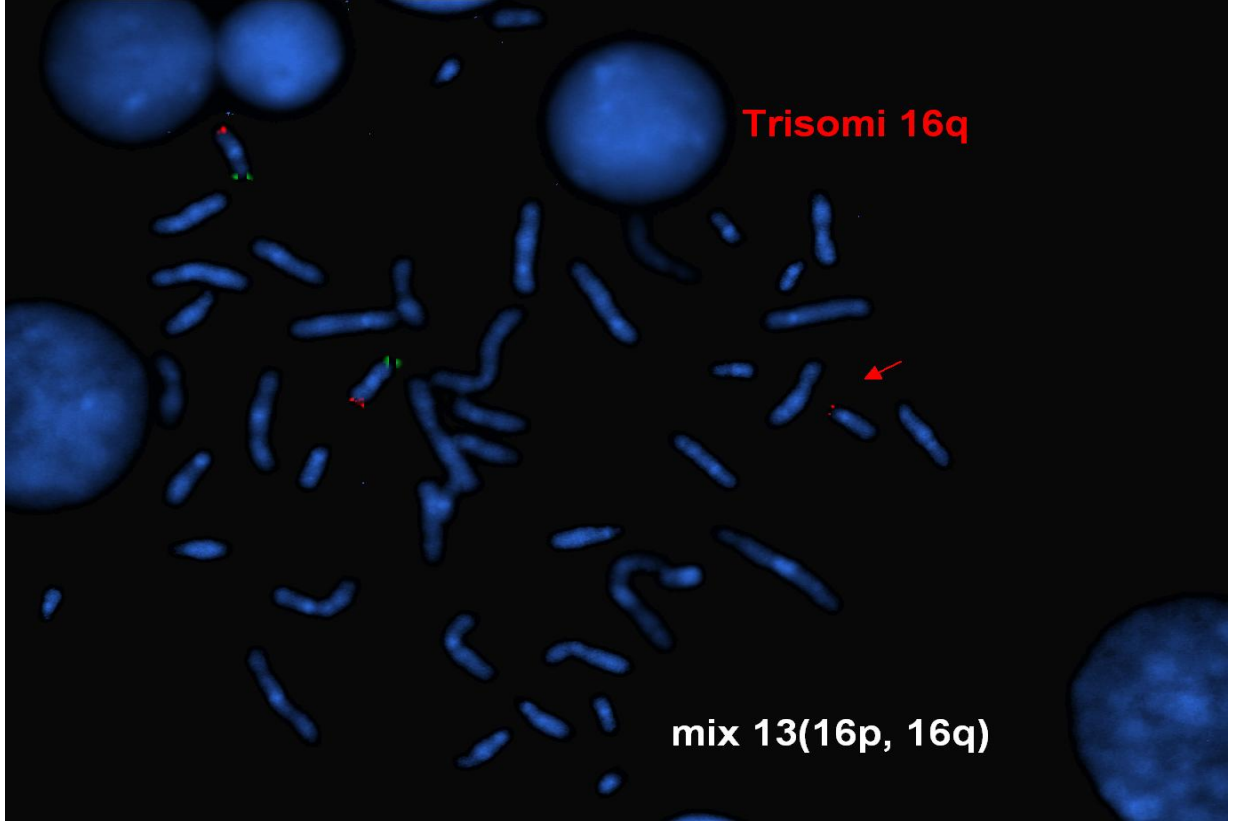




Şekil 17. Olgu 18



Şekil 18. Olgu 18' in yüksek rezolüsyon G bantlama ile karyotip analizi



Şekil 19. Olgu 18’in subtelomer FISH “mixture 13” uygulaması

4.2.Grup 2 Bulgular:

Mayıs 2005- Aralık 2009 yılları arasında Çocuk Genetik tanı laboratuvarlarında karyotip analizi yapılan 634 çocuk hastanın 186’ sında kromozomal düzensizlik saptanmıştı (Kaynak: laboratuvar dökümantasyon) (186/634: %29.33). Bu hastalar bölüme refere edilen ve klasik kromozom analiz endikasyonu olan hastalardı.

2. çalışma grubumuzda, Mayıs 2005- Aralık 2009 yılları arasında karyotip analizlerinde kromozom anomalisi saptanan 186 hastadan 17 sinde, yüksek rezolüsyon bantlama yöntemi ile subtelomerik bölge düzensizliği saptandı (17/186: %9.14) (tablo 17).

Yüksek rezolüsyon yöntemi ile subtelomerik bölge değişikliği saptanan toplam 17 hastanın özellikleri Tablo 17’ de belirtilmiştir.

Tablo 17. Subtelomerik bölge değişikliği saptanan hastalar:

Hasta No:	KARYOTİP ANALİZİ	SUBTELOMER FISH	ANNE/BABA KARYOTİP-FISH	SONUÇ
01 YSK	46, XX, der(9)t(8;9)(q24.3; p22)pat	mix 9 : delesyon 9p	A: 46, XX B: 46, XY, t(8;9)(q24.3;p22)	pm 9p, pt 8q
02 SB	46,XX,der (10q)	mix 10: nl	A: - B: -	der(10q)
03 OU	46,XY,der (9q)dn	mix 9: nl	A: 46, XX B: 46, XY	der(9q)dn
04 ÖFK	46,XY,der (11p)	Subtelomer Tarama: nl	A: - B: -	der(11p)
05 AT	46,XX,der (2)(q37.1)dn	mix 2: delesyon 2q37.1---ter	A: 46, XX B: 46, XY	pm 2q37.1--qter
06 BGD	46,XX,del (11)(q24)dn	Mix 11: del(11q) MLL. nl	A: 46, XX B: 46, XY	Jacobsen Sendromu
07 SP	46,XY, der (5)(p15.3)	mix 5: delesyon 5p15.3	A: - B: -	Cri-Du-Chat Sendromu
08 GHS	46,XX,der (10)(p14)dn	Subtelomer tarama: del (10) (p14)	A: 46,XX B: 46,XY mix 10: nl	parsiyel mosomi 10p
09 BÇ	46;XX, der (1p)dn	Subtel Tarama: parsiyel monozomi 1p, parsiyel trizomi 18q	A: 46, XX B: 46, XY	parsiyel monozomi 1p, parsiyel trizomi 18q
10 RK	46,XX,der (5)(q35.2)	-	A: - B: -	der(5q)
11 CE	46,XX,del (9)(p22)dn	mix 9: delesyon 9p	A: 46,XX B: 46,XY	parsiyel monozomi 9p
12 SA	46,XX,del (9p)dn	-	A: 46,XX B: 46,XY	parsiyel monozomi 9p
13 RSC	46, XX, der (9) t(8;9)(q24.3;p22)pat	-	A:46, XX B: 46, XY, t(8;9) (q24.3, p22)	46, XX, der(9) t(8;9)(q24.3;p22) pat pm 9p, parsiyel trizomi 8q
14 AA	46,XY, der (13q)	-	-	der(13q)
15 HŞÖ	46,XY,der (13q)	-	A: 46,XX B: 46, XY, t(10;13)	der(13q)
16 BK	46,XY,der (13q)	-	-	der(13q)
17 AÇ	46,XX,del(5)(p13.1)dn	-	A: 46,XX B: 46,XY	Cri-Du-Chat Sendromu

Subtelomerik bölge düzensizliği saptanan olgular arasından bu tez çerçevesinde klinik değerlendirmeye alınan ve random seçilen 6 hastanın bilgileri aşağıda belirtilmiştir.

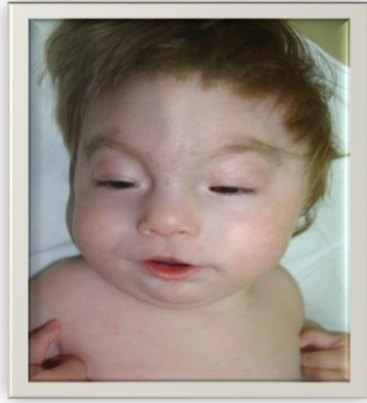
OLGU 01: YSK

4 aylık, kız hasta,

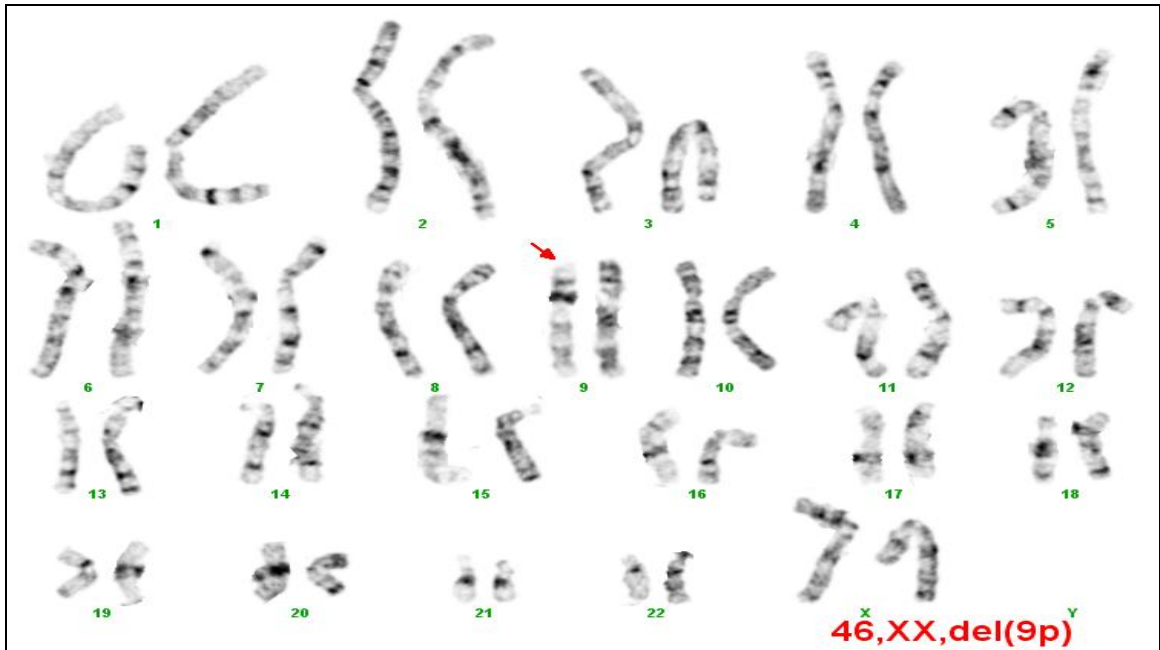
26 yaşındaki annenin 3. gebeliğinden 3. canlı doğanı, C/S (mükerrer) ile, miadında, 2600gr. olarak doğmuş. Anne ve baba arasında akrabalık yok; ölü doğum, düşük öyküsü yok. Yarık damak ve PDA nedeniyle OMÜTF’ de izlenen hasta kranial strüktür bozukluğu nedeniyle Pediatri Genetik Bölümü’ ne konsülte ediliyor. Fizik muayenede yarık damak, trigonosefali, öne çıkık, belirgin alın, düz oksiput, bilateral düşük kulak, retromikrognati, epikantus, burun kökü basıklığı, antevent burun delikleri, metopik sütün belirginliği, hipertelorizm, yukarı açılı palpebral fissürler, uzun filtrum, kısa boyun, umbilikal herni, pes planus, sol elde simian çizgisi, proksimalden çıkan el başparmağı, bilateral pes ekinovarus tespit ediliyor.

Beyin tomografisinde metopik sütün kapalı olduğu, buna bağlı kranyumda trigonosefali görünüm tespit ediliyor. Ekokardiyografi ve abdominal USG normal olarak değerlendiriliyor.

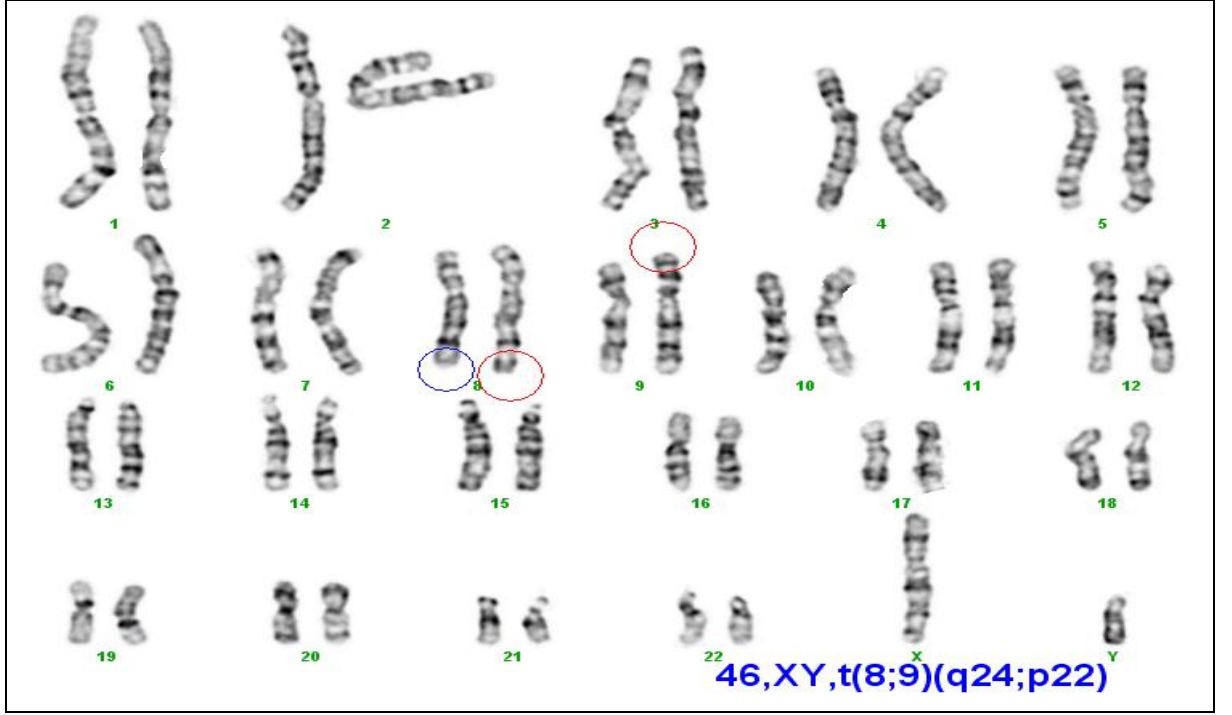
Dismorfik bulgular, gelişme geriliği, eşlik eden konjenital anomalileri nedeniyle yüksek rezolüsyon G bantlama ile değerlendirilen kromozomal analiz sonucu 9p delesyonundan şüphelenilerek (şekil 21), anne babadan kan alındı. Bu arada, mix 9 subtelomer FISH analizi yapıldı. parsiyel monozomi 9p, saptandı. Hastanın anne karyotip analizi normal olarak değerlendirilirken, babanın karyotip analizi 46, XY, t(8;9) (q24.3;p22) dengeli translokasyon olarak belirlendi (şekil 22). Hastada tespit edilen kromozomal anomalinin paternal kaynaklı “dengesiz translokasyon” olduğu görüldü. Hastamızın karyotipi [46, XX, der(9)t(8;9)(q24.3; p22)pat], **parsiyel monozomi 8p, parsiyel trizomi 9q** olarak belirlendi. Klinik takip planı hazırlanarak prevantif yaklaşımları (pre-natal ve pre-implantasyon genetik tanı) da kapsayacak bir biçimde aile bilgilendirildi.



Şekil 20. Olgu 01 (parsiyel monozomi 8p, parsiyel trizomi 9q)



Şekil 21. Olgu 01' in yüksek rezolüsyon G bantlama ile yapılan karyotip analizi



Şekil 22. Olgu 01' in yüksek rezolüsyon G bantlama ile dengeli translokasyon taşıyıcılığı tespit ettiğimiz babasının karyotip analizi

OLGU 05: AT

23 yaşındaki annenin 2. gebeliğinden, 2. canlı doğanı, mükerrer C/S ile 4000 gr, miadında dış merkezde doğan hastanın anne ve baba arasında akrabalık yok. Ölü doğum, düşük öyküsü yok. Ailede benzer bulguları olan hasta birey yok. Nöromotor gelişim basamakları geri olan hastada 5 aylıkken hidrocefali tespit edilmiş. 11 aylıkken şant takılmış. İzleminde dış merkezde takiplerine devam eden hasta genetik bölümünce değerlendirilmiş. Trigonosefali, arnold chiari malformasyonu, korpus kallosum posteriorunda incelmeye, bilateral diyafragma eventrasyonu, sol ektopik küçük böbreği tespit edilen hastanın karyotip analizi 46, XX, normal karyotip analizi olarak raporlanmış. Yine aynı merkezde yapılan metabolik analizleri normal olarak değerlendirilmiş.

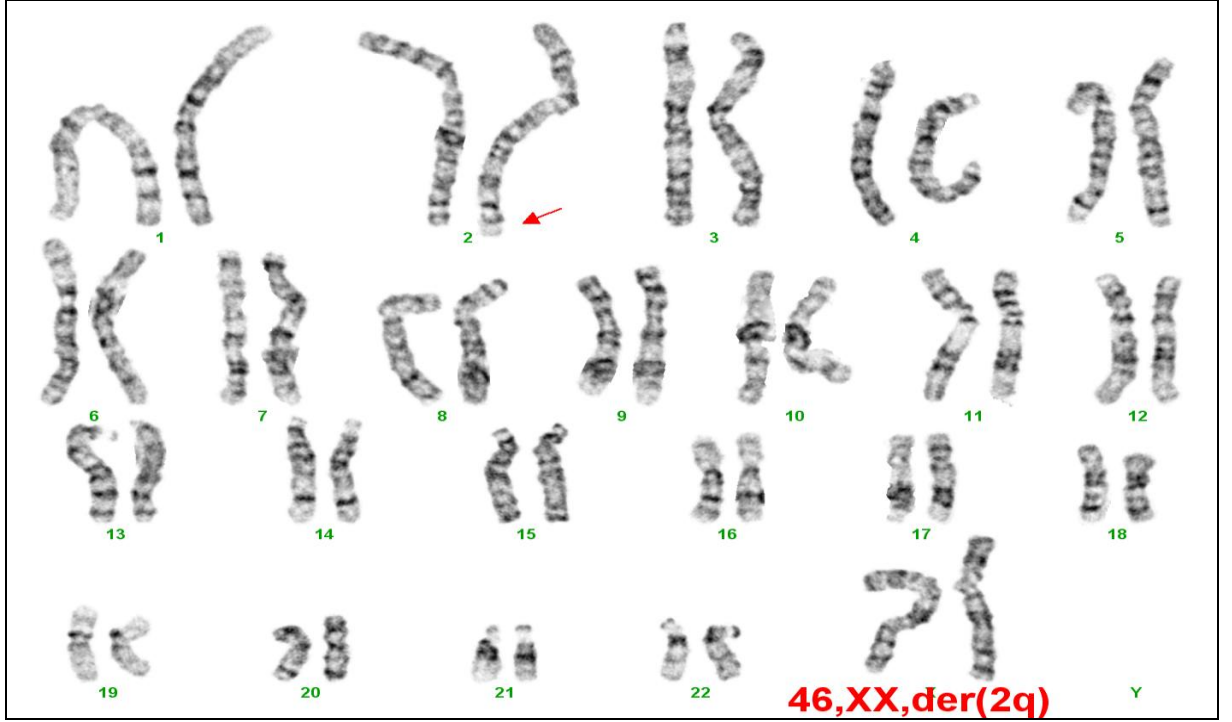
Fakültemiz Pediatri Nöroloji bölümünde izlenen hasta dismorfik ve otistik bulguları nedeniyle dogmalık sendromlar açısından Pediatri Genetik bölümüne konsülte edilmiş.

Hastanın fizik muayenesinde öne çıkık ve belirgin alın, bilateral epikantus, ince, seyrek ve yay şeklinde kaşlar, düz oksiput, artmış bipariyatel çap, dar ve uzun yüz, uzun filtrum, prognatizm, antevort ve displastik kulaklar, basık burun kökü, yüksek damak, mikromeli tespit edilmiş (şekil 23). Kraniyal MR' da sağ parietel kemik posteriorunda kemik defekti ve bu düzeyden sağ lateral ventrikül oksipitale uzanan şant trasesi, sol lateral kompartmanları sağa oranla hafif geniş görünümde olduğu belirlenmiş. Hastanın EEG'si epileptik, işitme testinde orta derecede işitme kaybı, göz değerlendirmesi ve abdominal USG ve ekokardiyografi normal olarak değerlendirilmiş.

Hastanın OMÜTF Pediatri Genetik bölümünde yapılan yüksek rezolüsyonlu karyotip analiz değerlendirilmesinde 2. kromozomun uzun kolunda subtelomerik bölgede şüpheli bir delesyon [46,XX, der (2)(q37.1)] saptandı (şekil 24). "Mixture 2" subtelomer FISH analizi uygulanan hastamızda delesyon 2q doğrulandı. Anne-baba karyotip analizi ve FISH analizleri normal sonuçlandı. Hastanın karyotip sonucu **de novo parsiyel 2q monosomisi** olarak değerlendirildi.



Şekil 23. Olgu 05 (parsiyel monozomi 2q)



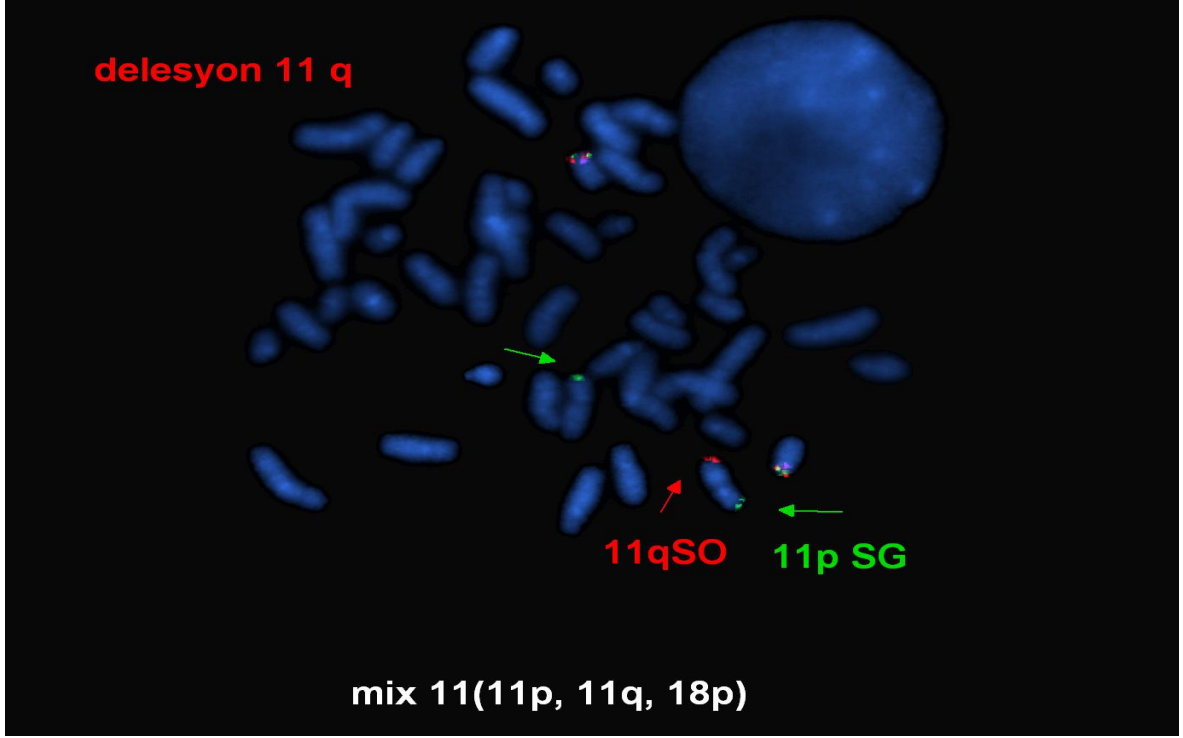
Şekil 24. Olgu 05' in yüksek rezolüsyon G bantlama ile yapılan karyotip analizi

OLGU 06: BGD

19 yaşındaki annenin 1. gebeliğinden 1 canlı doğanı; makat geliş nedeniyle C/S ile miadında 2600 gr olarak dışmerkezde doğmuş. Hastanın anne ve baba arasında 5. dereceden akrabalık mevcut olup, annenin ölü doğum, düşük öyküsü yok. Trombositopenisi nedeniyle izlenmekte olan hasta atipik yüz görünümü nedeniyle çocuk genel servisinden Pediatri Genetik Bilim Dalı'na konsülte edilmiş. Hastanın fizik muayenesinde belirgin hipertelorizm, düşük kulak, basık burun kökü, kısa boyun, sakral dimple, 2. dereceden üfürümü tespit edilmiş. Hastanın transfontanel ve batın ultrasonografisi, göz değerlendirmesi normal, ekokardiyografisinde geniş VSD, geniş ASD, duktus arteriosus, pulmoner hipertansiyon tespit edilmiş. VSD perikard yama ile kapatılmış.

İzlemde kaybedildiği öğrenilen hastanın, değerlendirilen yüksek rezolüsyon karyotip analizinde, derivativ 11 q tespit edilmişti; hastaya lokus ilgili (11q) subtelomer FISH analizi yapıldı ve 11q delesyonu saptandı

[46, XX, ish del (11q)(q24qter)(D11S349-1)] (şekil 25). Anne ve babanın bakılan karyotipi analizleri normaldi. Hasta de novo 11q delesyonu, **Jacobsen Sendromu** olarak kabul edildi.



Şekil 25. Olgu 06' nın "mixture 11" ile yapılan subtelomer FISH analizi görülmekte.

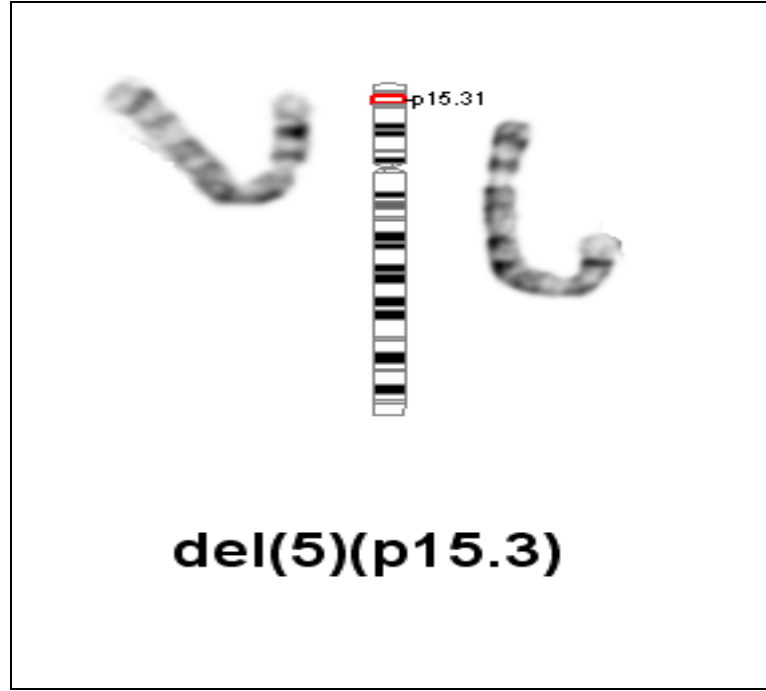
OLGU 07: SP

1yaş, 9 aylık, erkek hasta,

Çocuk Psikiyatrisi Bölümü' nde otizm nedeniyle takip edilen hasta gelişiminin geri olması ve kardeşinde mitokondriyal hastalık öyküsü olması nedeniyle Pediatri Genetik Bölümü'ne konsülte edilmiş. Hastanın anne ve babası arasında akrabalık yok, miadında, C/S ile 3800 gr olarak doğmuş. Annenin 2 aylık abortus öyküsü var. Nöromotor gelişim basamakları geri olan hastanın fizik muayenesinde yüksek damak, düşük kulak, retromikrognati, antevort burun delikleri, üçgen yüzü olduğu tespit edilmiş. Frajil X skorlaması 7. Tetkiklerinde; ekokardiyografisi normal, Denver' de dört

gelişim alanında yaşına göre gerilik, göz ve işitme değerlendirmesi normal, kranial MRG'si ve abdominal ultrasonografisi normal olarak bulunmuş.

Hastanın gelişme geriliği ve dismorfizmi nedeniyle uygulanan yüksek rezolüsyon bantlama karyotip analizi sonucu; 46, XY, del (5) (p15.31), **5 p delesyonu (Cri- Du-Chat Sendromu)** ile uyumlu bulundu (şekil 26). Anne-baba karyotip analizi bakılmadı. Hastaya lokusa özgü subtelomer FISH analizi yapıldı. Subtelomer FISH analizi sonucu 5 p delesyonu doğrulandı.



Şekil 26. Olgu 07' nin yüksek rezolüsyon G bantlama ile yapılan karyotip analizinde 5 nolu kromozom ve kırık noktası görülmekte

OLGU 08: GHS

2 aylık, kız hasta,

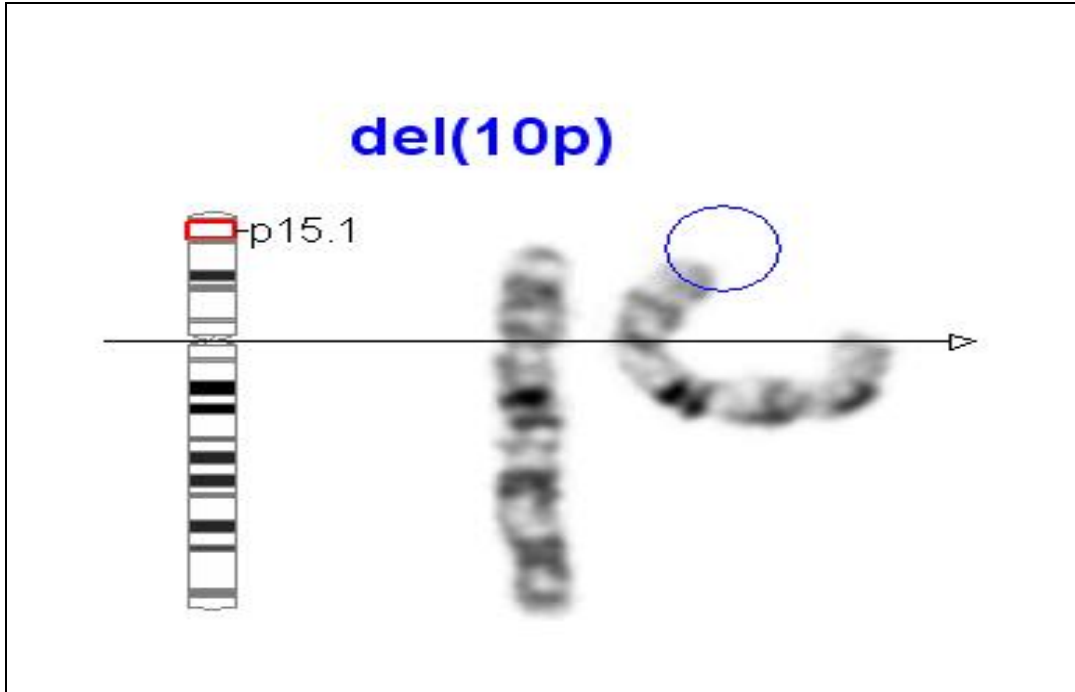
34 yaşındaki annenin 7. gebeliğinden 6. canlı doğanı, ikiz eşi, C/S ile, miadında, 1800 gr olarak doğmuş. Anne – baba arasında akrabalık yok, annenin 1,5 aylık abortus öyküsü var. Hasta 2 aylıkken dirençli konvülzyon nedeniyle dışmerkezden fakültemize sevk edilmiş. Fizik muayenesinde atipik yüz görünümü olması nedeniyle Pediatri Genetik Bölümü' ne refere edilmiş.

Gelişme geriliği olan hastanın fizik muayenesinde, hipertelorizm, metopik sutur belirginliği, hafif sinofri, mavi sklera, dolgun burun kökü, basık, burun ucu, kısa

filtrum, ince üst dudak, düşük ve displastik kulak kepçesi, sol elde Simian line, ayak 1. ve 2 parmaklar arası gap artışı, bilateral epikantus, retromikrognati, bitemporal çap artışı, birinci dereceden üfürümü ve aksiyal hipotosite tespit edilmiş.

Hastanın yapılan tetkiklerinde hipokalsemi ve hipomagnezemi, ekokardiyografisinde; pulmoner stenoz, küçük foramen ovale, atriyal septal anevrizma, kraniyal MR' ında; bilateral lateral ventrikül sentrum semiovale posterior komşuluk beyaz cevher mesafelerinde, sağda daha geniş yer kaplayan, wirschov robin space' i öncelikle akla getiren dilatasyonlar tespit edilmiş. Üriner sistem USG' de sağ böbrek agenezisi, VSUG' de sol böbrek Grade 2 reflüsü saptanmış. Göz değerlendirmesi normal, işitme testinde işitme azlığı bulunmuş.

Hastanın konvensiyonel karyotip analizi: 46, XX, normal konstitüsyonel karyotipi olarak sonuçlanmış. Hastaya Di George Sendromu öntanısıyla 22q11 FISH analizi yapılmış, delesyon saptanmamış. Yüksek rezolüsyon G bantlama ile yapılan kromozom analizi sonucunda, 46, XX, der (10p)?del(10)(p13pter); derivativ 10p saptandı (şekil 27). Hastaya subtelomer FISH tarama analizi yapıldı. Hastanın 10p delesyonu FISH yöntemiyle doğrulandı. Anne ve baba karyotip analizleri normal olarak değerlendirildi. Hasta **de novo 10p delesyonu** olarak kabul edildi.



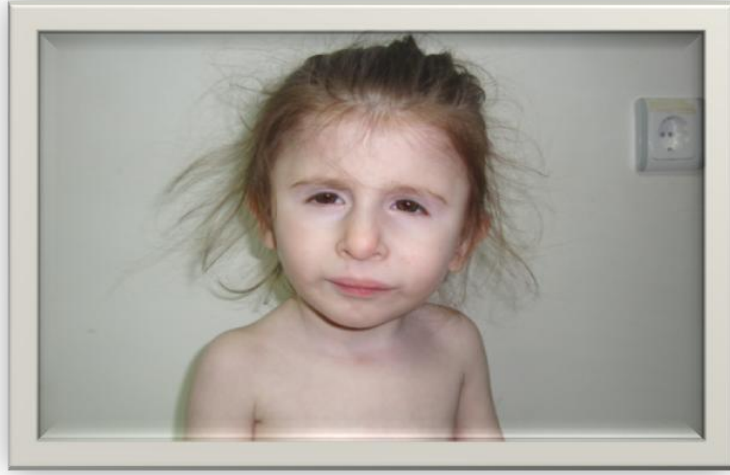
Şekil 27. Olgu 08' in yüksek rezolüsyon G bantlama ile yapılan karyotip analizinde 10 nolu kromozom ve kırık noktası görülmekte

OLGU 09: BÇ

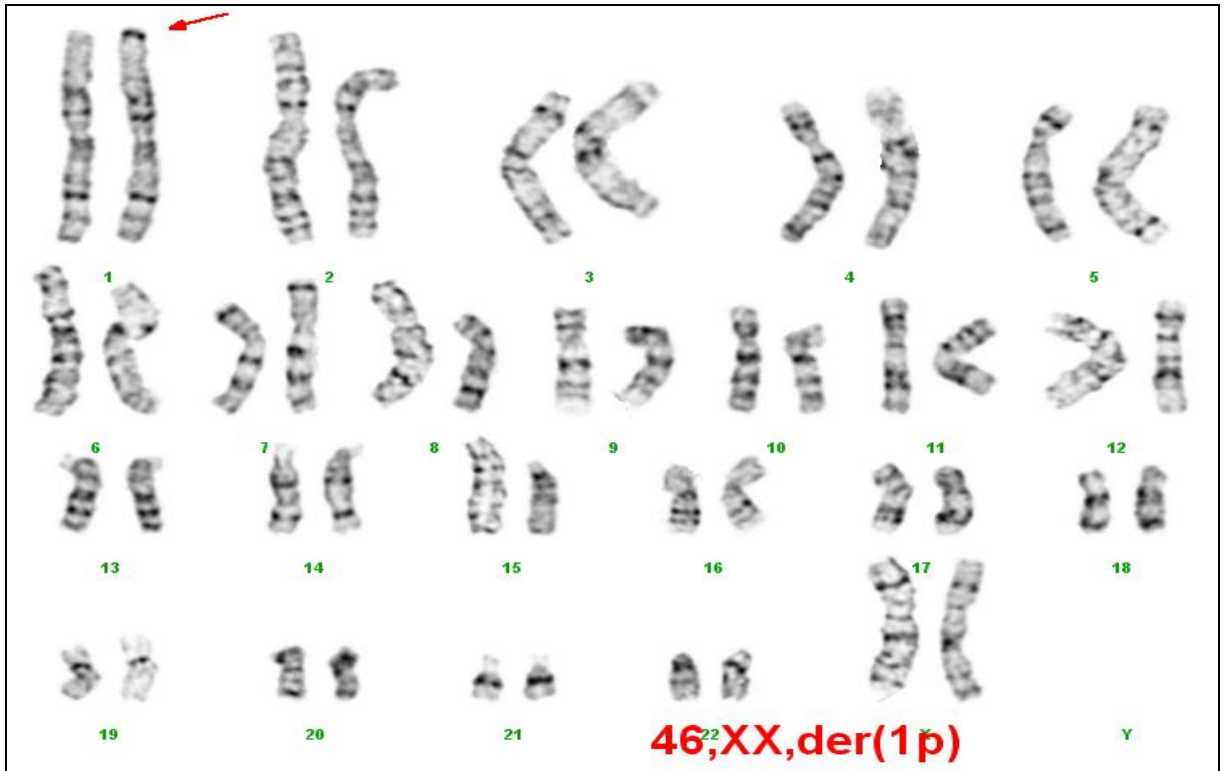
3 aylık, kız hasta,

21 yaşındaki annenin 2. gebeliğinden 2. canlı doğanı, normal spontan vajinal yolla, miadında, 2300 gr olarak doğmuş. Hastanın anne ve baba arasında akrabalık yok, düşük, ölü doğum öyküsü yok. Hasta atipik yüz görünümü, gelişme geriliği, mikrosefalisi nedeniyle Pediatri Genetik Bölümü' ne refere edilmiş. Fizik muayenesinde mikrosefali, retromikrognati, gaga burun, uzun filtrum, supraorbital ridge hipoplazisi, düz occiput, dolgun burun kökü, hipotelorizm, düşük ve antevort kulaklar, küçük gözler, yay şeklinde kaşlar, kısa boyun, ellerde 5. parmaklarda klinodaktili, umblikal herni, ayaklarda laterale deviyasyon, alt ve üst extremitelerde tonus artışı ve spastisite saptanmış. Tetkiklerinden metabolik hastalığa yönelik tetkikler, ekokardiyografi, işitme testi, göz değerlendirmesi, abdominal USG normal, kraniyal MR; mikrosefali görünüm, bilateral orbitada anterior kamara mesafesinde artış, diğer yapılar normal olarak değerlendirilmiş. Hastanın gelişme geriliği ve dismorfik bulguları nedeniyle yüksek rezolüsyon G bantlama ile yapılan karyotip analizi sonucu; 46;XX, der (1p) olarak bulundu (şekil 29). İlgili lokusa yönelik subtelomer "mixture 1" ile FISH analizi yapıldığında 1p subtelomerik bölgesi için delesyon saptandı (şekil 30, 31, 32). "Multicolor FISH analizi" yapıldığında ise; hastada **parsiyel monozomi 1p, parsiyel trizomi 18q** tespit edildi (şekil33). Hastanın anne ve babasının karyotip analizleri normal olarak buldu. Bu nedenle hastada bulunan subtelomerik bölge değişikliğinin de novo olduğu kabul edildi.

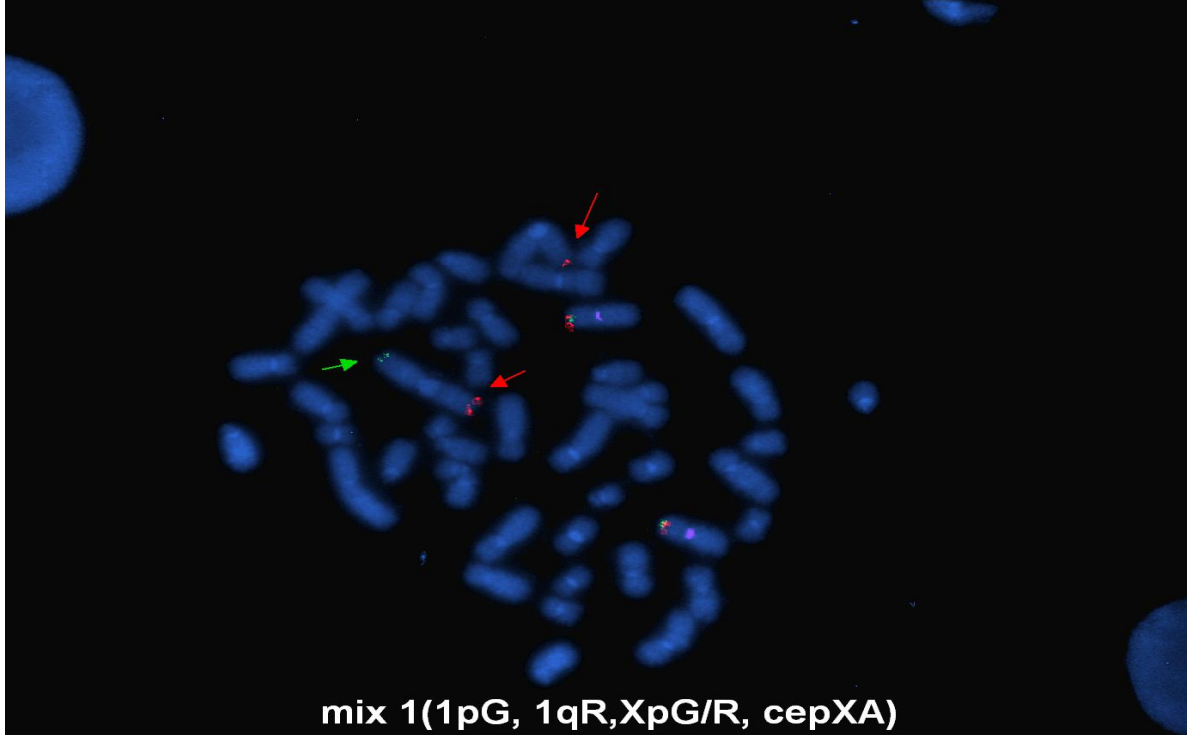




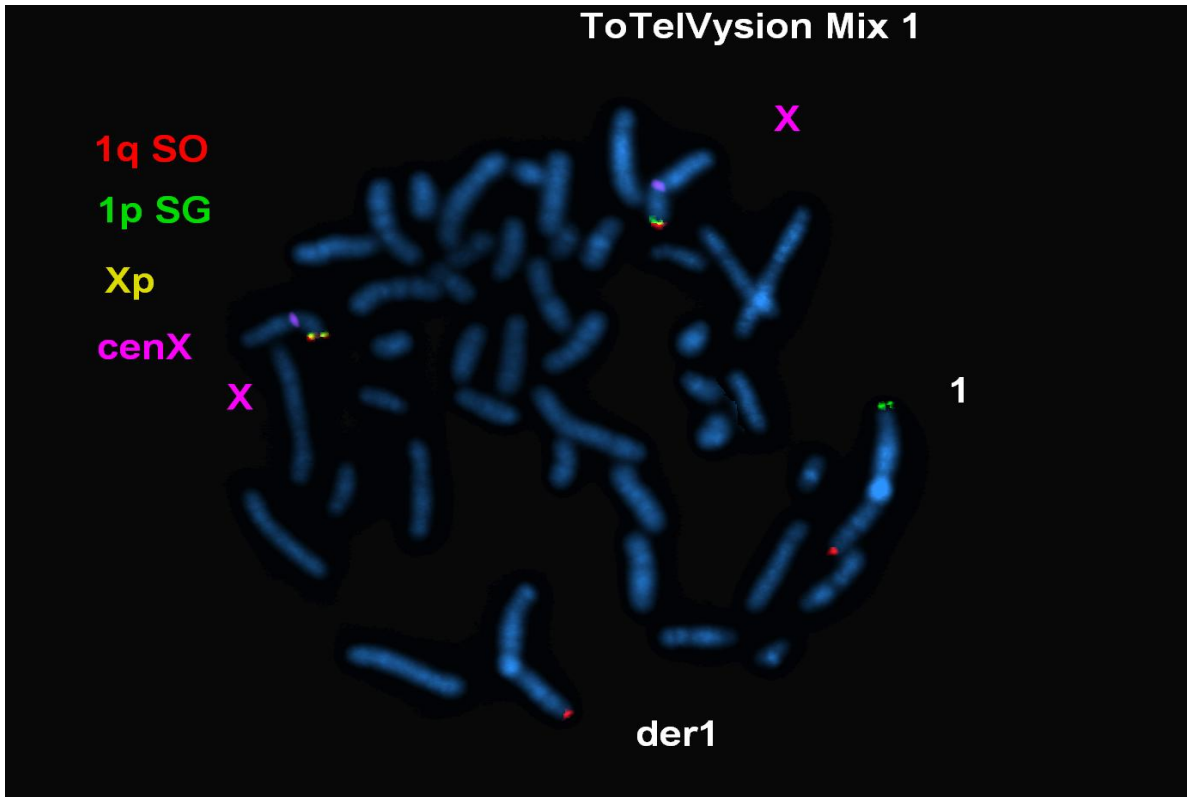
Şekil 28. Olgu 09' nun fotoğrafları (parsiyel monozomi 1p, parsiyel trizomi 18q)



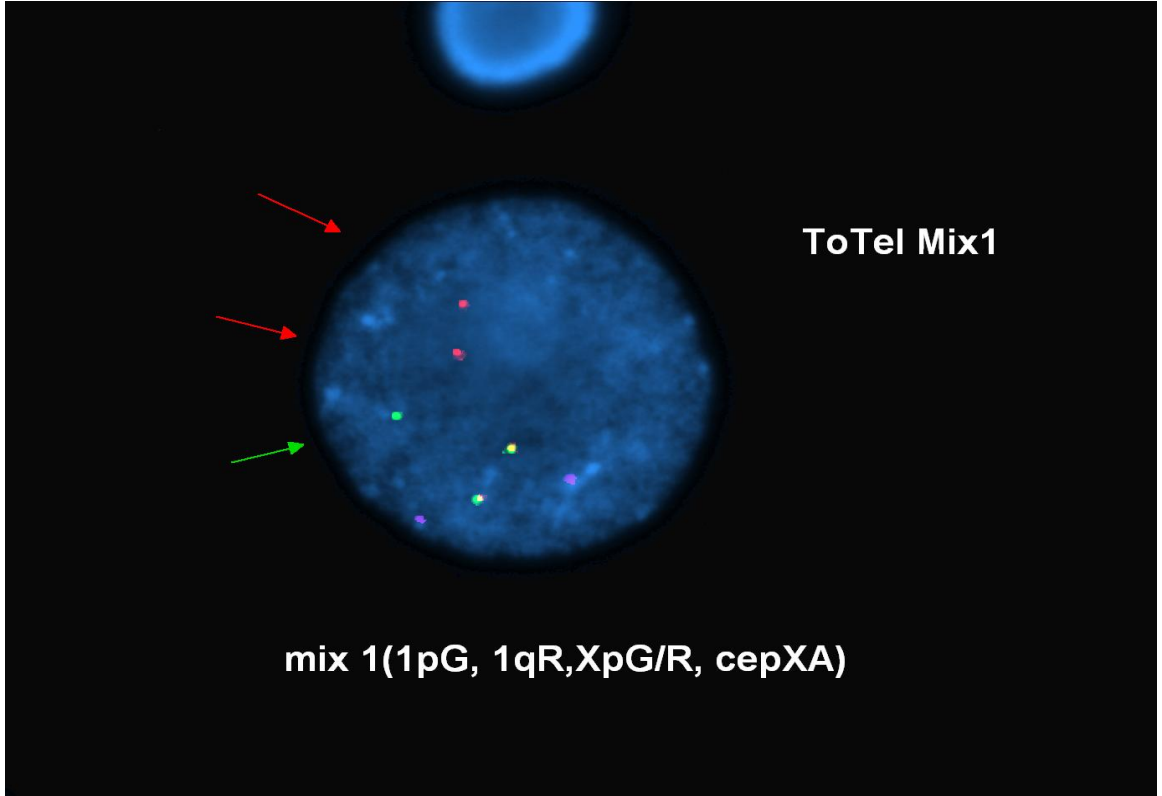
Şekil 29. Olgu 09' un yüksek rezolüsyon G bantlama ile yapılan karyotip analizi



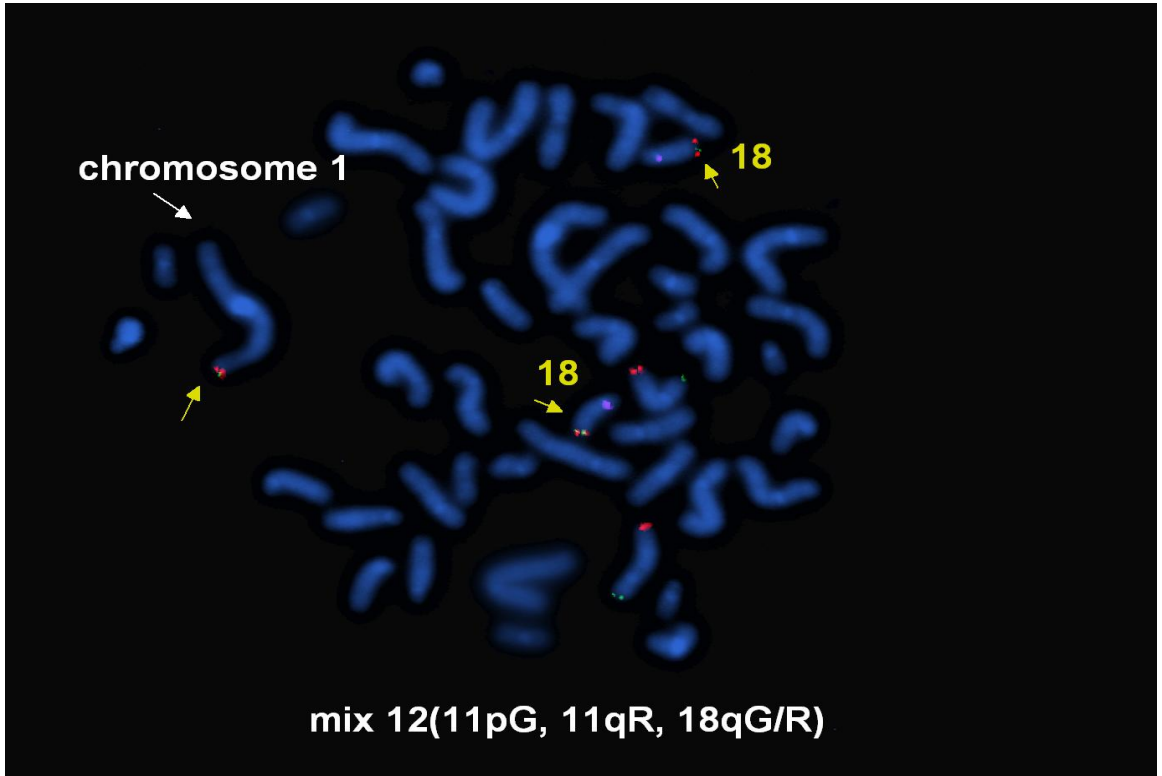
Şekil 30. Olgu 09' un "mixture 1" ile yapılan subtelomer FISH analizi-1



Şekil 31. Olgu 09' un "mixture 1" ile yapılan subtelomer FISH analizi-2



Şekil 32. Olgu 09' un "mixture 1" ile yapılan subtelomer FISH analizi in situ görünüm



Şekil 33. Olgu 09' un "mixture 12" ile yapılan subtelomer FISH analizi

5. TARTIŞMA:

Nükleotid tekrar bölgelerinden ve genden zengin olan kromozomal telomerik ve subtelomerik bölgeler, başta mental retardasyon, dismorfizm, yaşlanma ve kanser genetiği olmak üzere pek çok durumla ilişkilendirilmişlerdir.

Subtelomerik bölge ve mental retardasyon ile ilgili ilk çalışmalar, 1995 yılında değişken DNA polimorfizmlerinin kullanıldığı bir teknik ile, 99 mental retarde hastada %5 oranında kromozomal subtelomerik bölge anomalisi saptanması ile başlamıştır. Işık mikroskobu ile saptanamayan bu subtelomerik bölge değişikliklerini belirlemek için, bu ilk çalışmayı takiben çok sayıda çalışma yapılmıştır (66). Bu çalışmaların çoğunda hasta seçiminin önkoşulu olarak, “mental retardasyon” kabul edilmiş, ancak seçim kriterleri net olarak ortaya konulamamıştır. Bu belirsizliğin, kromozomlarda değişime uğrayan bölge boyutlarının farklı büyüklük ve yapıda olması ve fenotipe de farklı olarak yansımından kaynaklandığı düşünülmektedir. Genetik materyaldeki gen kazanım ve kayıpları temelinde ve değişime uğrayan bölgenin büyüklüğüne bağlı olarak, farklı klinik tablolar ortaya çıkmaktadır.

Subtelomerik bölgelerden üzerinde en fazla değişiklik saptanan ve çalışılan kromozomlardan biri 4. kromozomun kısa koludur. 4p16.3 kritik bölgesindeki terminal delesyon, bilinen mikroddelesyon sendromlarından olan **Wolf-Hirschhorn sendromunun** özgün fenotipine sebep olmaktadır. Ancak delesyonun büyüklüğü DNA düzeyinde 3,5 Mb'dan daha küçük olduğunda, Wolf-Hirschorn sendromunun (WHS) malformasyonlarının pek çoğunun olmadığı, daha hafif fenotipik özellikler gözlemlendiği saptanmıştır. Bu hafif form Pitt-Rogers-Danks Sendromu olarak isimlendirilmiştir (50, 83). Anderlid ve arkadaşları, 3 yaşında dismorfik ve ağır mental retarde bir kız çocuğunda yaptıkları çalışmada, telomerik uçtan 100-300 kb uzaklıktaki delesyonların WHS' na neden olmadığını saptamışlardır (50,83).

Beşinci kromozomun kısa kolundaki terminal delesyon (5p15.3) ise iyi bilinen ve kedi sesi miyavlaması şeklinde ağlama sesine neden olan **Cri-du-Chat Sendromu'** na sebep olmaktadır. Cerruti Mainardi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 5. kromozomun kısa kolunda 5p15.3' ten distalde oluşan delesyonların karakteristik kedi miyavlaması şeklinde ağlamaya neden olmadığını, sadece konuşma bozukluğu şeklinde fenotipe yansıdığını tespit etmişlerdir (50, 84).

Çalışılan hasta sayısının artması ve subtelomerik bölge çalışmalarının yaygınlaşması, bu kritik subtelomerik bölgedeki değişikliklerin genotip-fenotip ilişkisini daha fazla aydınlatacak ve belki de yeni mikrolelesyon sendromları tanımlanacak ve hasta seçimi kolaylaşacaktır.

Subtelomerik bölge analizi için hasta seçiminde henüz herkes tarafından kabul edilmiş seçim kriterleri yoktur. Günümüzde de en sık kullanılan kriterler De Vries ve arkadaşlarının yapmış olduğu skorumadır.

De vries ve arkadaşları, 29 subtelomerik düzensizliğe sahip mental retardasyonu olan hasta ile 110 mental retarde ancak subtelomerik bölge düzensizliği bulunmayan hastayı incelemişler ve hastaları, ailede mental retardasyon öyküsü, fasiyal dismorfizm, konjenital malformasyon ve doğum öyküsü açısından karşılaştırmışlardır. Düşük doğum ağırlığına sahip olmanın ve ailede mental retardasyon öyküsünün olmasının subtelomerik düzensizlik saptanan grupta saptanmayana göre anlamlı oranda fazla olduğunu saptamışlardır (70). Otorler mental retardasyon ve dismorfizm yanında, büyüme geriliği, el anomalileri, inmemiş testis gibi özelliklerin de subtelomerik hasta seçiminde yararlı olabileceğine değinmişlerdir.

Kromozomal subtelomerik bölgelerin tanınmasında ise halen en sık kullanılan iki yöntem yüksek rezolüsyon bantlama ve subtelomer FISH analizidir.

Bizim çalışmamızın 1. bölümünde subtelomerik FISH tarama için, özgün bir skorum yöntemi kullanılmamış, dismorfik, mental retardasyonu olan, karyotipi normal, belirli bir mikrolelesyon sendromuna ve belirgin bir metabolik ya da nörojenetik hastalığa uymayan hastalar çalışmaya dahil edilmişlerdir. Çalışılan toplam 25 olgudan, subtelomerik bölge değişikliği saptadığımız tek hastamızın, DeVries ve arkadaşlarının yaptığı skorum sisteminden aldığı puan, düşük olarak değerlendirilen bir skor, (3) idi. De Vries ve arkadaşları kontrol listesinde “3” skorunu sınır değer olarak kabul etmişler; ancak skorun sınır değerinin 3 olması halinde, hastaların %20’ sinin atlanacağını belirtmişlerdir (70).

Bizim çalışmamız da, skorumunun düşük olduğu olgularda bile, subtelomerik FISH uygulamalarının patolojiyi saptayabileceğini göstermiştir. Ayrıca çalışmamızda daha yüksek değer alan hastalarda patoloji tespit etmiş olmamız, kriterlerin hasta seçiminde oldukça yararlı olmasına karşın patolojik vakaların tespitinde, yüksek skorun tartışılabilir bir parametre olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, subtelomerik FISH taramasında **parsiyel trisomi 16q** saptadığımız hastamız ağır mental retardasyon göstermekte idi. Subtelomerik bölge düzensizliklerinin ağır MR ile birlikte olabileceği literatürde sık bildirilen bir durumdur (66). Bu nedenle pek çok çalışmada subtelomerik analiz için önşartın mental retardasyon olduğu öne sürülmüştür (50,70). Bizim vakamızın da ağır mental retarde olması literatürdeki bu görüşleri desteklemekte idi.

Erkek mental retardasyonun bilinen en sık nedenlerinden biri Frajil X sendromudur. İngiltere’ de Ahn ve arkadaşları, gelişme geriliği ve/veya dismorfizmi olan ve genetik merkezine Frajil X ve karyotip analizi için gönderilen 403 hastayı incelemişler, ancak hiçbir hastada Frajil X sendromu tespit etmemişlerdir. Oysa subtelomerik bölge için karyotip analizinde %2.5 oranında, subtelomerik testlerle ise %5,5 oranında patoloji saptamışlardır (85).

Çalışmamızda subtelomerik FISH ile parsiyel trizomi 16q tespit ettiğimiz hastamız, birimimize aynı zamanda Frajil-X analizi için de refere edilmiş bir hasta idi. Birim içi değerlendirmesinde Frajil-X skorlaması 8 olarak tesbit edilmişti. Frajil-X sendromunun moleküler tanısı uzun zaman alan ve iş yükü fazla olan bir yaklaşım olduğundan, hastaya öncelikle subtelomerik FISH tarama uygulanmış ve kromozomal patoloji saptanmıştı. Frajil X skorlamasından bağımsız olarak subtelomerik FISH çalışmasına, Frajil X için DNA analiz çalışmalarına göre öncelik vermenin önemi, Frajil X sendromunu düşündüren bulgulara sahip hastamızda parsiyel trizomi 16q tespit etmemiz ile desteklenmiştir.

Mental retarde hastalarda farklı yöntemler kullanarak subtelomerik bölge patolojisi saptanan pek çok hasta bildirilmiştir (50). De Vries ve arkadaşları yaklaşık olarak literatürde yayınlanan 2500 mental retardasyon etyolojisi araştırılan hastalara bakıldığında subtelomerik yeniden düzenlenme sıklığının ortalama %4,8 olarak bulunduğunu belirtmişlerdir (50). Mental retardasyonda Frajil X sendromunun sıklığı ise %0,1-3 arasında bildirilmektedir (86,87,88). Bu veriler, mental retarde bireylerin, rutin karyotip analizini takiben öncelikle subtelomerik delesyonlar açısından incelenmesinin uygun olacağını düşündürmektedir.

MR popülasyonunda subtelomerik bölgede düzensizliklerinin oranı, literatürde geniş bir aralıkta değişmektedir. Çeşitli çalışmalarda hafif mental retardasyonda sıklık %0,5-1,1, orta-ağır mental retardasyonda ise %6,8-7,4 olarak bildirilmektedir (64).

Ayrıca subtelomerik kromozomal düzensizliklerin saptanmasında FISH tarama yöntemi ve yüksek rezolüsyon bantlama dışında, farklı moleküler yaklaşımlar (MLPA, mikrosatellit marker tarama, array CGH gibi) da söz konusudur.

Çin'de Ye Wu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 451 gelişme geriliği/mental retardasyonu olan çocuğu, moleküler yaklaşımların son yıllarda tanımlanmış bir modeli olan MLPA yöntemi ile incelemişler, 23 hastada submikroskopik subtelomerik bölgede anomali saptamışlar ve Çinli çocuklarda sıklığın %5,1 olduğunu belirtmişlerdir (89). Zhejiang ve arkadaşları yine Çin'de nedeni belli olmayan 46 MR' li çocukta subtelomer FISH analizi yapmışlar ve sıklığı orta ve ağır MR'da %7,6, hafif MR'da %3 olarak bulmuşlardır (90). Çin' de Li ve arkadaşları 180 mental retarde hastada subtelomerik kromozomal değişiklikleri yine MLPA yöntemiyle araştırmışlar, 12 hastada patoloji saptamışlar ve sıklığın %7 olduğunu bulmuşlardır. Böylece subtelomerik değişikliklerin mental retardasyonun sık nedeni olduğunu belirtmişlerdir (91).

Slavotinek ve arkadaşları İngiltere'de bir başka moleküler tanı yaklaşımı olan mikrosatellit marker kullanarak, idiopatik ve mental retarde 27 hastayı incelemişler ve patoloji sıklığını %7,5 olarak tespit etmişlerdir (92).

Hollanda'da ise Emma ve arkadaşları, yüksek rezolüsyonda karyotip analizi normal olan 51 mental retarde, dismorfik çocuğu MLPA ile incelemişler ve 3 hastada subtelomerik bölge değişikliği saptamışlardır (93). Belçika'da ise Rooms ve arkadaşları, 75 mental retarde, dismorfik ve/veya mental retardasyon aile öyküsüne sahip çocukta, yine MLPA ile subtelomerik bölgeleri değerlendirmişler, 4 hastada değişiklik saptamışlar ve sıklığı %5,3 olarak belirlemişlerdir (51).

Tunus'ta Hila ve arkadaşları konvansiyonel karyotip analizleri normal olan 30 mental retarde çocuğu, MLPA yöntemiyle değerlendirmişler, 4 vakada subtelomerik düzensizlik saptamışlar ve patoloji oranının %13 olduğunu belirtmişlerdir (52).

Hindistan'da Kausik Mandal ve arkadaşları, mental retardasyonu, gelişme geriliği bulunan 65 hastada, MLPA yöntemiyle subtelomerik bölgeleri araştırmışlar ve 2 vakada delesyon, 1 vakada duplikasyon saptamışlardır. Sıklık Hindistan'da %4,6 olarak belirtilmiştir. Ayrıca çalışmada konvansiyonel sitogenetik analizle terminal açık banda sahip subtelomerik bölge değişikliklerini saptamanın mümkün olmadığını, bu nedenle subtelomerik bölgeye yönelik analiz yöntemlerinin önemi vurgulanmış ve nedeni

belirlenemeyen mental retarde hastalara subtelomerik bölgeye yönelik analizlerin uygulanması gerektiği belirtilmiştir (94).

İsveç'te Marie ve arkadaşları 111 mental retarde hastada ise FISH yöntemiyle subtelomerik bölge düzensizliği araştırmışlar ve 10 hastada patoloji saptamışlardır. İsveç'teki patoloji sıklığı %9 olarak belirtilmiştir. Almanya'da Sabine ve arkadaşları mental retarde ve minör anomalileri olan 50 çocuğa subtelomer FISH yöntemi uygulamışlar, 1 tane dengeli translokasyon olmak üzere 10 patoloji saptamışlardır. Bu nedenle subtelomerik düzensizliklerin orta-ağır mental retardasyonda Down Sendromu'ndan sonra en sık 2. neden olabileceğini öne sürmüşlerdir (95).

Hindistan'da Esperanza ve arkadaşları, 43 gelişme geriliği ve dismorfizmi olan çocuğu subtelomer FISH yöntemiyle incelemişler ve 6 (%14) hastada subtelomerik bölge değişikliği saptamışlardır. Hastaları çalışmaya dahil etme kriteri olarak, dismorfizm ve mental gerilik ve daha önce yapılan araştırmalara rağmen etyolojisi bulunamayan otizm ve benzeri davranışlar alınmıştır.

Danimarka'da Sogaard ve arkadaşları, 132 mental retarde hastada subtelomerik bölge anormalliklerini incelemişler, ve 9 hastada kromozomal anomali tespit etmişler, sıklığı %7 olarak bulmuşlardır (96). Kanada'da Jonathan Flint ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada 99 idiopatik mental retarde vakayı incelemişler ve sıklığı %6 olarak belirtmişlerdir (18).

Esperanza ve arkadaşları normal karyotipe sahip mental retarde dismorfik çocukların izleminde erken dönemde subtelomerik FISH yöntemiyle bu çocukların incelenmesi gerektiğini belirtmişlerdir ve gelişme geriliği olan çocuğu değerlendirirken, standart karyotip analizi ve subtelomerik FISH analizinin, rutin olarak uygulanması gerektiğini raporlamışlardır (97). Benzer biçimde Shevell ve arkadaşları yapılan çalışmalar sonucu telomerik bölgelere yönelik FISH yönteminin önemini, karyotipi normal saptanan çocuklara sonraki standart test olarak uygulanması gerektiğinin öne sürerek vurgulamışlardır (98).

Hong Kong'da Albert ve arkadaşları mental retarde 20 hastada subtelomerik düzensizliklere FISH ve MLPA yöntemleriyle bakmışlar, 3 hastada subtelomerik delesyon saptamışlardır. Orta-ağır mental retardasyonda sıklığın %10 olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada ayrıca konvensiyonel karyotip analizleri normal olan

hastaların, yüksek rezolüsyon ile incelenmeleri halinde, subtelomer FISH de saptanan kimi delesyonların saptanabileceğini belirtmişlerdir (99).

Subtelomerik bölge değişikliklerinin saptanması için kimi durumlarda daha ileri tekniklerin uygulanması gerekmektedir. Kimi subtelomerik bölge düzensizliklerinin tespiti ancak özgün araştırmalarla mümkündür ve bu değişikliklerin tespitinde yüksek rezolüsyon bantlamanın, subtelomerik FISH taramanın, ve MLPA' nın gücü sınırlıdır. Array CGH bu alandaki en yeni teknoloji olarak bilinmektedir. Japonya'da Harada ve arkadaşları, karyotip analizi normal olan 69 idiopatik mental retarde hastada array-CGH ile subtelomerik bölgeleri incelemişler, 4 hastada patoloji saptamışlar ve sıklığı %5,8 olarak bildirmişlerdir (100). Amerika' da, Lina Shao ve arkadaşları, 5380 gelişme geriliği/mental retardasyon, dismorfik bulgular, multipl konjenital anomali, nöbet, otizm ve benzeri davranışlar nedeniyle refere edilen hastada, array-CGH yöntemi ile subtelomerik bölgeleri incelemişler, 236 hastada patolojik değişiklik saptamışlardır. Sıklığın %4,4 olduğunu belirtilmiştir. Ayrıca konvansiyonel sitogenetikte subtelomerik bölge anomalilerini saptanmasında sınırlayıcı faktörlerden birinin de çözünürlük olduğu belirtilmiş ve array-CGH'in, dengeli translokasyonları ve inversiyonları saptamada sınırlı olduğu raporlanmıştır. Bu nedenle array CGH sonucu normal saptanan hastalarda kromozomal hastalık ağırlıklı olarak düşünülüyorsa karyotip analizinin de uygulanması gerektiği belirtilmiştir (101).

Ravnan ve arkadaşları Atlanta'da 11688 gelişme geriliği olan hastaya subtelomer FISH yöntemi uygulamış ve sıklığı %2,6 olarak bulmuşlardır (102,103). Sıklığın daha önce yapılan geniş çaplı çalışmalara göre daha düşük bulunmasının nedeni, dismorfizm ve mental retardasyon derecesine göre seçim yapmadan, gelişme geriliği nedeniyle genetik kliniğine yönlendirilen tüm hastaların çalışmaya dahil edilmesine bağlanmıştır. Subtelomerik bölge değişikliklerinin hafif mental retarde ve hafif dismorfik hastalarda da saptandığı vurgulanmıştır. Bu nedenle Ravnan ve arkadaşları kendi çalışmalarının gerçek insidansı daha iyi yansıttığını öne sürmektedirler.

De vries ve arkadaşlarının meta-analizinde de patoloji saptama oranının yüksek oluşu değişik zeminlerde tartışılmıştır. Araştırmacılar yüksek oranların aslında gerçek sıklığı yansıtmayacağını belirtmişlerdir. Açıklama olarak da hastaların klinik genetik bölümüne yönlendirilirken zaten kromozomal fenotipe bakılarak yönlendirildiğini vurgulamışlardır (70).

Bizim çalışmamızda subtelomerik FISH yönteminin MR/dismorfizm popülasyonunda patoloji saptama oranı %4' tür. Bizim çalışmamızda da hasta seçimimizde MR derecesi göz önüne alınmamış ve eşlik eden klinik bulgular ve sistem anomalileri temelinde seçici bir çalışma grubu oluşturulmamıştır. Bu nedenle elde edilen %4 lük sıklığın gerçekçi olduğu düşünülebilir. Artan hasta sayısının artması ile bu durum daha net olarak değerlendirilecektir.

Yukarıda sözü edilen tartışmalara benzer biçimde, Palomares ve arkadaşları da sıklıklar arasında farklılığı, seçilme kriterlerinin farklılığına ve laboratuarda kullanılan sitogenetik analiz yöntemlerinin rezolüsyonundaki farklılığa bağlamışlardır (54). Ayrıca ailede mental retardasyon hikayesinin bulunmasının subtelomerik değişiklikler açısından güçlü bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Karşıt bir veri olarak da hastalarda saptanan değişikliğin %80 denove saptandığını vurgulamışlardır.

Polonya'da Ewa Bocian ve arkadaşları, idiopatik mental retardasyonu olan 84 ailede subtelomerik düzensizliğini, FISH yöntemiyle değerlendirmişler, 10 (%10,7) hastada subtelomerik düzensizlik saptamışlardır. Retrospektif olarak karyotip analizlerine baktıklarında 6 değişikliğin karyotip analizi ile de saptanabileceğini tespit etmişlerdir. Bu nedenle yüksek rezolüsyon G-bantlamanın subtelomerik anormallikleri değerlendirme öncelikli olarak yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (104). Yine Polonya' da Bogdanowicz ve arkadaşları, 76 gelişme gerilikli ve mental retarde çocuğu incelemişler, 4 hastada subtelomerik bölge düzensizliği saptamışlardır. Sıklığı %5,3 olarak belirtmişlerdir (105).

Yine Ewa ve arkadaşları, yüksek rezolüsyon G-bantlamanın deneyimli sitogenetikçiler tarafından uygulandığında subtelomerik bölgedeki değişikliklere büyük oranda ışık tuttuğunu ancak FISH yönteminin yüksek rezolüsyon G-bantlamaya göre kimi subtelomerik patolojilerin saptanmasında daha duyarlı ve güvenilir olduğunu, göreceli olarak pahalı ve zaman alıcı bir metod olmasına rağmen yüksek rezolüsyon G bantlama sonucu normal olan ya da şüpheli sonucu bulunan her hastaya, subtelomer FISH tarma yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (104).

İtalya'da Baroncini ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, idiopatik mental retarde ve normal karyotipe sahip 219 hastaya subtelomer FISH yöntemi uygulamışlar ve 12 vakada patoloji tespit etmişler ve sıklığı %5,5 olarak belirlemişlerdir. Subtelomerik

bölgede değişiklik saptanan hastalardan ikisinde derivatif kromozomun yüksek rezolüsyon bantlama ile de saptandığını belirtmişlerdir (106).

Kore’de yapılan çalışmada, Park ve arkadaşları 100 mental retarde ve anomalili çocuğu incelemişler 1 hastada kromozom 4p’de subtelomerik delesyon saptamışlardır. Koreli çocuklarda sıklığı %1,1 olarak belirlemişlerdir (62). Bu çalışmada da subtelomer FISH yöntemi öncesi, yüksek rezolüsyon G bantlama uygulanmış, patoloji saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Yüksek rezolüsyon bantlamanın pek çok subtelomerik bölge değişikliğini saptadığı ve sıklığın bu nedenle Koreli çocuklarda düşük çıkmasının açıklanabileceği belirtilmiştir.

Çalışmamızda da yüksek rezolüsyon G-bantlama yöntemi ile subtelomerik kromozomal anomali saptanan hastalar, ayrı bir grup olarak değerlendirilmiştir (grup 2). Bu grupta subtelomerik patoloji saptama oranı tüm kromozomal anomaliler içinde %9 olarak belirlenmiştir. Yüksek rezolüsyon çalışma grubu dışlandığında ise, subtelomer FISH tarama yönteminin çalışmamızdaki patoloji saptama sıklığı %4 bulunmuştur. Bizim de 1. Çalışma grubumuz da yüksek rezolüsyon bantlama ile karyotip analizi normal olan hastaları çalışmaya almamız sıklığı azaltmış olabilir.

Ülkemizde subtelomerik bölge değişikliklerine yönelik az sayıda çalışma mevcuttur. Mihçi ve arkadaşları, idiopatik mental retarde 107 hastada yaptıkları multiprob FISH analizi sonucu, 5 hastada de novo delesyon, 4 hastada dengesiz yeniden düzenlenme saptamışlardır. Çalışkan ve arkadaşları, 10 idiopatik mental retarde ve dismorfik çocuğa subtelomerik FISH uygulamışlar ve 2 vakada subtelomerik bölgede patoloji saptamışlar (69). Utine ve arkadaşları ise 130 mental retarde çocukta subtelomer FISH çalışmışlar, 3 hastada patoloji saptamışlar ve oranı %2,3 olarak raporlamışlardır (107).

Bizim çalışmamızda bulduğumuz %4 sıklık, Belçika, Hollanda, Amerika, Kore, Hindistan ve Türkiye’den Utine ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile oldukça uyumludur. Diğer pek çok çalışmalaya göre ise, elde edilen oran düşük kalmaktadır. Bu sayısal farklılık, hasta popülasyonunun seçimi, hasta sayısının azlığı, ve laboratuvarlarımızda yüksek rezolüsyon bantlama ile saptanan patoloji oranının ortalamasının oldukça üzerinde oluşu ile açıklanabilir

Çalışmamız da eklendiğinde ülkemizle ilgili verilen halen son derec sınırlı kalmaktadır. Yapılan çalışmalar arttıkça ülkemizde de mental retardasyon ve

dismorfizmin önemli nedenlerinden biri olan subtelomerik bölge değişikliklerinin gerçek sıklığını bilmek ve genotip-fenotip ilişkisini kurmak mümkün olacaktır.

Subtelomer FISH yöntemi, subtelomerik bölge değişikliklerini saptamada oldukça duyarlı bir yöntem olmasına karşın, zaman alıcı ve pahalı bir yöntemdir. MR olan dismorfik hastalarda kromozomların öncelikle **yüksek rezolüyon bantlama** ile deneyimli uzmanlar tarafından değerlendirilmesi ve bu temelde tesbit edilemeyen subtelomerik bölge değişiklikleri için, subtelomerik FISH tarama uygulanması önerilmektedir.

Yüksek rezolüyon karyotip analizlerinin önemini vurgulayan pek çok rapor söz konusudur. David ve arkadaşları, kriptik telomerik değişikliklerle ilgili 15 yıllık derlemede, klasik karyotip analizinde rezolüyon farklılıklarının önemine değinmiş, 550-650 rezolüsyonda karyotip analizlerinin yaklaşık 5 Mb lik bir kromozomal değişikliği, 850 rezolüsyonun ise 3-4 Mb'ye kadar olan değişiklikleri saptayabileceğini belirtmişlerdir (98).

Yüksek rezolüyon bantlamanın subtelomerik bölge değişikliklerini tanımlama gücü Joyce ve arkadaşlarının çalışmalarında da vurgulanmıştır. Otorler, subtelomerik değişikliklerin mental retarde hastalarda ve toplumdaki sıklığını saptamak için, multi-telomer FISH yöntemi uygulamışlar. 13 hasta subtelomerik değişiklik bildirmişler ancak hastaların 7' sinde yüksek rezolüyon bantlama ile de patoloji saptadıklarını belirtmişlerdir. Yüksek rezolüyon ile saptanan kromozomal değişikliklerin konvensiyonel analizle normal olarak değerlendirildiğine değinmişlerdir (108).

Çalışmamızın 2. hasta popülasyonu, MR ve dismorfik çocuklarda yüksek rezolüyon bantlama yöntemi ile subtelomerik kromozomal düzensizliklerin saptanmasına yönelik gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız Çocuk Genetik Bilim Dalı polikliniği dökümantasyonları temelinde değerlendirildiğinde, son 5 yıl içinde (2005-2009), hasta seçimi yapılmaksızın tüm karyotip analiz raporları incelendiğinde, MR ve dismorfik çocuk popülasyonunda yüksek rezolüyon bantlama ile subtelomerik bölge değişikliklerini saptama oranı %2,68, kromozomal anomali saptanan MR ve dismorfik çocuk popülasyonunda ise %9 olarak bulunmuştur.

Subtelomerik değişiklikler sıklıkla denovo oluşurlar (50). Maternal ya da paternal dengeli translokasyon kaynaklı bir subtelomerik değişiklikte ise, patolojinin aile içinde tekrarlama olasılığı yüksektir. Aileye bu konuda genetik danışma verilmelidir. Ravnan

ve arkadaşları yaptıkları çalışmada subtelomerik bölgede dengesiz translokasyon tespit ettikleri hastaların ailelerinin %60'ında dengeli translokasyon saptamışlardır. Bu nedenle patoloji tespit edilen hastaların ailelerine genetik danışma vermenin önemi bir kez daha vurgulamışlardır. Biz de parsiyel trizomi 16q tespit ettiğimiz hastanın anne ve babasından genetik danışma verdikten sonra gerekli analizleri yaptık.

Biz çalışmamızın 1. grubunda subtelomerik değişiklikleri saptamak için subtelomer FISH yöntemini kullandık. Subtelomer yöntemi en yaygın kullanılan yöntem olmasına rağmen daha kolay uygulanabilir ve daha ucuz tekniklerin gelişmesiyle yerini yeni yöntemlere bırakmaya başlamıştır. MLPA bu yöntemlerden biridir. MLPA ve FISH yöntemleri çeşitli çalışmalarda karşılaştırılmıştır. Palmores ve arkadaşları İspanya'da 50 idiopatik mental retarde çocukta subtelomer FISH ve MLPA yöntemlerini karşılaştırmışlardır. İki tekniğin yüksek oranda uyum gösterdiğini, subtelomer FISH'in 5 hastayı saptadığını, MLPA'nın ise 15q monozomi ve 17p trizomisi olan hastada sadece 17p trizomisini saptayabildiğini belirtmişlerdir. Ayrıca Palmores ve arkadaşları MLPA'nın henüz yeni bir teknik olduğunu, bu nedenle anormal bir sonuç saptandığında sonucun subtelomer FISH gibi alternatif tekniklerle doğrulanması gerektiğinin vurgulamışlardır (54).

Mental retardasyon sadece toplum için değil, aile için de büyük yük oluşturmaktadır. Nedenin tespit edilememesi ailelerin kaygısını daha fazla artırmaktadır. Nedenin belirlenememesi, tedavisi var mı, yeni gebeliğinde de tekrarlar mı, erken tanı şansı var mı, yeni kuşaklarda da olur mu gibi soruları beraberinde getirir. Etiyolojide bu kadar önemli bir orana sahip olan subtelomerik yeniden düzenlemelere yönelik analiz yöntemlerinin uygulanımının yaygınlaşması, hem pek çok vakanın etiyojisinin aydınlatılmasına imkan sağlayacak hem de belki de ileride ailelerin prenatal tanı şansına sahip olmalarını sağlayacaktır.

Subtelomerik bölgelerin mental retardasyon etiyojisindeki yeri aşıkardır. Ancak geniş prospektif çalışmalara gerçek prevalansı bulmak için ihtiyaç vardır. Daha ucuz ve hızlı tekniklerin kullanıma girmesi ve yaygınlaşması ile bu durumun sağlanabileceği düşünülmektedir.

Tartışmamızın bu bölümünde subtelomerik bölgede patoloji tespit ettiğimiz hastaların bir kısmı literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

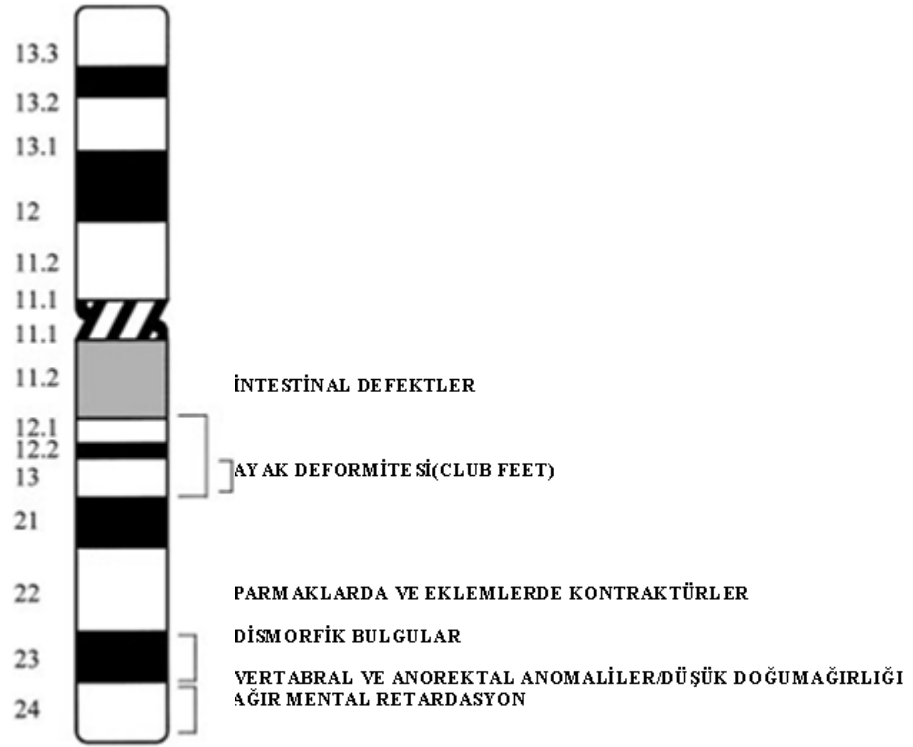
OLGU 18: OH

Olgumuz, de novo parsiyel trizomi 16q tespit ettiğimiz hastaydı.

16. kromozomun uzun kolunu ilgilendiren parsiyel trizomili vaka ilk kez Schmickel ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Parsiyel trizomi 16q' ya sahip hasta sayısı literatürde oldukça az sayıdadır.

Daha sonraki çalışmalarda, Brisset ve arkadaşları, Fransa'da parsiyel trizomi 16q24.1-qter de novo taşıyan 3,5 yaşında Türk kız çocuğunu tanımlamışlardır. Hastanın karyotip analizi normal olarak değerlendirilmiş, CGH ve FISH yöntemleri uygulandığında hastanın 16q24.1-qter trizomi ve 7p22.3-pter delesyonuna sahip olduğu görülmüştür. Klinik özellikleri olarak; psikomotor ve mental retardasyon, hipotoni, daralmış bitemporal çap, geniş alın, geniş nazal köprü, down slanting palpebral fissürler, anormal kulak yapısı, yüksek damak, mikrognati, kısa boyun, uzun parmaklar ve dar tırnak yapısı, 5. Parmağın ayakta anormal yerleşimi, klinobrakidaktili, vertebral anomaliler, kardiyak defekt (anormal pulmoner venöz dönüş), genital hipoplazi, anal anomaliler (öne yerleşimli anüs) tanımlanmıştır (109).

Parsiyel trizomi 16q' ya sahip literatürdeki vakalarla karşılaştırıldığında; geniş ve belirgin alın, bitemporal çapta azalma, yenidoğan döneminde periorbital ödem, ağır mental retardasyon, düşük doğum ağırlığı, hipotoni, down-slanting ve kısa palpabrel fissürler, geniş burun köprüsü, displastik kulaklar, yüksek damak, mikrognatinin ortak olduğu gözlenmiştir.



Şekil 34. Kromozom 16' nın fenotipik haritası (109)

Literatürde yapılan çeşitli çalışmalar sonucu;

16q24; düşük doğum ağırlığı, hipotoni, ağır mental retardasyon, yenidoğan döneminde periorbital ödem, geniş ve belirgin alın, bitemporal darlık, multipl vertebral anomaliler, beslenme güçlüğü, anormal genitalya ve malpozisyonla,

16q23; distal eklem kontraktürleri, kamptodaktili,

16q22; yarı damak ve renal anomaliler,

16q21; gaga burun, safra kesesi agenezisi,

16q13; akciğer ve karaciğer anomalileri, sindirim sistemi malrotasyonları,

16q11-q13; davranış anomalileri ile ilişkilendirilmiştir.

Sousa ve arkadaşları Portekiz'de yaptıkları çalışmada, Kafkas bir yenidoğanda parsiyel trizomi 16q22-qter tanımlamışlardır. Hastanın özellikleri; dolikosefali, parsiyel kollasal agenezi, hafif bilateral oksipital lob hipoplazisi, geniş alın, yüksek frontal saç çizgisi, down-slanting palpebral fissürler, hipertelorizm, bilateral megalokornea, düşük kulaklar, yüksek damak, mikrognati, kısa boyun, parmakların ulnar deviyasyonu, patent

duktus arteriozus, aort koarktasyonu olarak tanımlanmıştır. Bu vaka 128 günlükken exitus olmuştur. Parsiyel trizomi 16q olan hastalarda tanımlanan özelliklerden farklı olarak çalışmada, bu hastada ilk defa megalokornea, parsiyel kollasal agenezi, oksipital lob hipoplazisi tanımlandığı belirtilmiştir. Parsiyel trizomi 16q ile ilişkilendirilen anomaliler listesine bu özelliklerin de eklenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca daha önce literatürde 16q22 ile ilişkilendirilen yarık damak ve renal anomalilerin; 16q24 ile ilişkilendirilen vertebral ve genital anomalilerin gözlenmediği belirtilmiştir (110). Hastalarda etkilenen bölgenin büyüklüğüne ve bu bölgedeki genlerin etkileşimine bağlı olarak farklı klinik özellikler ortaya çıktığı vurgulanmıştır.

Bizim çalışmamızda parsiyel trizomi 16q tespit ettiğimiz hastamızın; ağır mental retarde olması, yüksek damak, displastik ve antevort kulaklarının olması, down-slanting ve kısa dış palpebral fissürlerin olması, geniş, belirgin alın, bitemporal çapının dar olması, mikrognatisinin olması literatür ile uyumlu özelliklerdir.

Parsiyel trizomi 16q, literatürde çok az sayıda tanımlanan kromozomal düzensizliklerdendir. Bu nedenle genotip-fenotip ilişkisi kurulamamaktadır. Moleküler tekniklerin gelişmesi ve yaygınlaşması ile yeni vakaların tanınması sağlanacaktır.

OLGU 01: YSK

Olgumuz, babasında dengeli translokasyon taşıyıcılığı olduğu için, paternal kaynaklı parsiyel monozomi 9p, parsiyel trizomi 8q tespit ettiğimiz hastaydı.

Parsiyel monozomi 9p sendromu, Alfı ve arkadaşları tarafından 1973 yılında tanımlanmıştır (111). Oldukça nadir görülen bir sendromdur. 4,5 milyon doğumda bir görülür (112). Klinik bulguları mental retardasyon, trigonosefali, uzun fitrum, hipertelorizm, epikantus, kısa palpebral fissürler, antevort burun delikleri, düz burun köprüsü, düşük, posterior yerleşimli kulaklar, mikrognati, kısa boyun, kare hiperkonveks tırnak yatakları, hipotoni ile karakterizedir (111).

Bizim vakamızda da parsiyel monozomi 9p' nin major bulgularından; trigonosefali, öne çıkık, belirgin alın, düz oksiput, retromikrognati, düşük ve displastik kulak kepçesi, yukarı açılı palpebral fissürler, hipertelorizm, düz nazal köprü, antevort burun delikleri, uzun filtrum, epikantus, kısa boyun, umbilikal herni, gelişme geriliği, kardiyak problemler bulunmaktadır.

Taccone ve arkadaşları major morfolojik anomalilerin Down sendromuyla benzerlik göstermesi nedeniyle özellikle yenidoğan döneminde Down sendromu ile karışabileceğine belirtmişlerdir (113).

Boby ve arkadaşları parsiyel 9p delesyonu olan tanımladıkları bir hastada farklı olarak bilateral korneal opasite, Shashi ve arkadaşları koanal atrezi, Burton ve arkadaşları gastroösefageal reflü ve non-ketotik hipergilinemi tespit etmişlerdir. Bizim hastamızda literatürde tanımlanan bu bulgular gözlenmemektedir (112, 114, 115)

Parsiyel trizomi 8q ise oldukça nadir görülen bir kromozomal anomalidir. Hastamızda hipotoni, geniş ağız, hirsutizm, göğüs deformitesi, klinodaktili gibi bulgular gözlenmemekte, hastanın klinik bulguları daha çok parsiyel 9p monozomisi ile uyumlu görülmektedir.

Oldukça nadir görülen ve fenotipik özellikleri delesyonu ilgilendiren bölgeye göre değişen parsiyel monozomi 9p diğer parsiyel monozomi sendromları gibi zor tanınır. Tanımladığımız vakada yüksek rezolüsyon G bantlamanın olası hastalığa yönelmekte önemli bir yol gösterici olduğu gözlenmiştir.

OLGU 05: AT

Olgumuz, denovo parsiyel monozomi 2q tespit ettiğimiz hastaydı.

2. kromozomun uzun kolundaki terminal delesyon, subtelomerik kromozomal bölgeye ait en sık rastlanılan yapısal değişikliklerdendir (116). Literatürde tanımlanan vaka sayısı oldukça azdır.

Casas ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 6 vakada 2q terminal bölgesine ait delesyon saptamışlar ve kliniklerini literatürdeki hastalar ile karşılaştırmışlardır. Sitogenetik analiz sonucu bir vakada terminal delesyon 2q36, dört vakada 2q37.1, bir vakada 2q37.3 bölgesinde saptanmış, 2q37.3 bölgesindeki delesyon subtelomerik prob kullanarak FISH yöntemiyle doğrulanmıştır. Çalışmada 2q37'den daha proximaldeki tanımlanan delesyonların azlığı, erken embriyonik dönemde bu delesyonların lethal seyretmesinden kaynaklanabileceğine bağlanmıştır. Literatürde tanımlanan vakaların sıklıkla gelişme geriliği, dismorfik bulgular, konjenital anomalilerle başvurularına karşın tanımlanan delesyonların fenotipik olarak normal aile bireylerinde de saptanması genomik imprintinge bağlanmıştır (117, 118). Literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında bir vakada 2q37.3 (0,3-1,9 Mb) bölgesindeki delesyon kısa el ve ayak boyu, ince saçlar,

belirgin alın, gelişme geriliği/mental retardasyonla, bir erişkin vakada 2q37.3 (0,3-1,9 Mb) bölgesindeki delesyon mental retardasyonla, 2q37.3 (0,3-6 Mb) bölgesindeki delesyon 3 yaş 11 aylık bir çocukta gelişme geriliği/mental retardasyon ve otistik davranışlarla, 2q37.3 (5,6 Mb) erişkin bir hastada kısa el ve ayaklar, belirgin alın, düz nazal köprü, dismorfik burun yapısı, yüksek damak, gelişme geriliği/mental retardasyon ve otistik davranışlarla, 2q37.3 (6Mb) 15 yaşında bir kız hastada kısa el ve ayak boyu, belirgin alın, düz nazal köprü, gelişme geriliği/mental retardasyon ve otistik davranışlarla ilişkilendirilmiştir(117).

Batstone ve arkadaşları 2q37.3 bölgesinde delesyon tanımladıkları 6 hastanın tümünde gelişme geriliği/mental retardasyon, dismorfik bulgu olarak da en sık kısa el ve ayak, yüksek alın saptamışlardır. Bijlsma ve arkadaşları ise yine aynı bölgede delesyon tanımladıkları 5 hastanın tümünde mental retardasyon/gelişme geriliği, dismorfik bulgu olarak en sık dismorfik kulak kepçesi, kısa el ve ayak boyunu tanımlamışlardır. Reddy ve arkadaşları aynı bölgeye ait delesyon tanımladıkları iki hastada mental retardasyon/gelişme geriliği, bir hastada otistik davranışlar tespit etmişlerdir. Phelan ve arkadaşları 6 yaşındaki mental retarde, kısa el ve ayakları, yüksek damağı ve dismorfik kulak kepçesi olan kız çocuğunda aynı bölgeye ait delesyon saptamışlardır (116, 117). Yapılan çalışmalarda literatürde tanımlanan major malformasyonlar; bir vakada küçük böbrek, bir vakada hiatal herni, bir vakada dektrokardi, ince barsaklarda duodenal ve jejunal atrezi, bir vakada hipoplastik diyafragma, ince barsakta malrotasyon, mikrofallus ve mikroorşidizmdir (117).

Bizim hastamızın fizik muayenesinde saptadığımız dismorfik bulgulardan alın önüne çıkık ve belirgin olması, kulakların antevort ve displastik olması, burun kökünün basık olması, yüksek damağı, küçük el ve ayakları olması literatür ile uyumlu bulgulardı.

Literatürde tanımlanan hastaların pek çoğunda gözlenen otizm bulguları hastamızda da gözlenmekteydi.

Yine hastamızda gözlenen hidrosefali, işitme azlığı, trigonosefali ve diğer dismorfik bulgular literatürde tanımlanmış hastaların bulgularına ek olarak gözlenen bulgulardı. Yapılan çalışmaların ve yeni tanımlanan vaka sayısının artması ve bildirilmesi ile belki de ileride genotip-fenotip ilişkisini daha net kurabilme olanağımız olacaktır.

OLGU 06: BGD

Olgumuz, de novo 11q24' te delesyon saptadığımız ve Jacobsen Sendromu tanısı alan hastaydı.

Jacobsen sendromu 11. kromozomun uzun kolunun parsiyel delesyonu ile karakterize ardışık gen sendromlarından biridir. Literatürde yaklaşık 200' e yakın vaka tanımlanmıştır. Delesyonun kırılma noktası 11q23.3 subbantından distale kadardır. Daha proximaldeki delesyonların muhtemelen letal seyrettiği düşünülmektedir. En sık görülen fizik muayene bulguları; gelişme geriliği, hipertelorizm, ptozis, koloboma, downslanting palpebral fissürler, epikantus, düz burun köprüsü, kısa burun, küçük, düşük ve posterior yerleşimli kulaklardır. Trombosit fonksiyon bozukluğu, trombositopeni veya pansitopeni sıklıkla doğumda mevcuttur. Hastalığa çoğunlukla kalp, böbrek, gastrointestinal sistem, genital sistem, santral sinir sistemi, iskelet sistemi anomalileri eşlik eder. Ayrıca oküler, işitme, immunolojik, hormonal problemler de bulunabilir (119).

Hastalıkta saptanan neonatal trombositopeni ve trombosit disfonksiyonu Paris-Trousseau sendromu olarak da bilinir. Bu sendrom Jacobsen sendromunun bir varyantıdır. Bu sendromda periferik kanda dev plateletler ve büyük alfa granülleri içeren plateletler olmak üzere iki çeşit anormal platelet grubu görülmektedir. Kemik iliğinde ise, mikromegakaryositler, matürasyonu duraklamış megakaryositler gözlenir (119, 120).

Jacobsen Sendromu' unda saptanan genotipik değişikliğin, literatürde %85 oranında de novo, %15 oranında ise ailesel dengeli translokasyon taşıyıcılığı ya da diğer kromozomal değişiklikler sonucu oluştuğu belirtilmektedir. Hastalığa eşlik eden kardiyak malformasyonlar sıklıkla oldukça ciddidir (en sık VSD, hipoplastik sol kalp vs.) ve hastalar sıklıkla yenidoğan ve infansi döneminde kaybedilirler. Prognozu, tanımlanan vaka sayısının az olması nedeniyle bilinmemektedir. Literatürde en fazla 45 yaşında yaşayan Jacobsen Sendromlu erkek hasta bildirilmiştir (119, 120, 121).

11q23-qter genden zengin bir bölgedir. Yaklaşık 342 gen içermektedir. Jacobsen sendromunda delesyonun büyüklüğüne göre farklı klinik prezentasyon ortaya çıktığı saptanmış ve bu bölgedeki genler incelenmiştir.

KCNJ1 (potasyum kanalı) ve ADAMTS15 (zinc-dependent proteaz) fetal karaciğer ve böbrek gelişimiyle ilişkili olduğu,
TECTA; İç kulak tektoriyal membranının non-homojen komponentini kodladığı,
BSX; Erken beyin gelişimiyle ilişkili olduğu,
JAM3; Hipoplastik sol kalp ve trigonosefali,
BARX2; Fasiyel dismorfizm ve kraniyosinostoz ile ilişkili olduğu,
FLI1; Megakaryosit farklılaşmasında rolü olduğu anlaşılmıştır.

Mattina ve arkadaşları prenatal 11q terminal delesyonu olan çok az sayıda vaka olduğunu ve bunların amniosentez ya da koryon villüs örneklerinde G bantlama ve gerektiğinde FISH ile tanı aldıklarını belirtmişlerdir. Bu vakalarda nuchal kalınlaşma, oligohidramnios, böbrek ve kalp anomalilerinin tespit edildiğini ya da kromozomal hastalığı düşündürebilecek prenatal ultrasonografi bulguları olduğunu vurgulamışlardır (119).

Bizim tanımladığımız vakada da belirgin hipertelorizm, düşük kulak, basık burun kökü, ventriküler septal defekt, trombositopeni gibi Jacobsen Sendromu' nun bulguları gözlenmekteydi. Hasta genetik bölümdene atipik yüz görünümü nedeniyle refere edilmiş, yüksek rezolüsyon bantlama ile 11q delesyonundan şüphelenilmiş ve subtelomer FISH yöntemiyle doğrulanmıştı. Burada yine konvansiyonel sitogenetik analiz yöntemiyle saptanamayacak düzeydeki kromozomal değişikliklerin yüksek rezolüsyon bantlama ile saptanabileceğini ve subtelomer FISH yöntemi ile konfirme edilerek kesin tanının konmasındaki önemini görmekteyiz.

OLGU 07: SP

Olgumuz, 5p15.3' te delesyon saptadığımız ve Cri Du Chat Sendromu tanısı alan hastaydı.

İlk kez 1963 yılında Jerome Lejune tarafından tanımlanan Cri Du Chat Sendromu 5 nolu kromozomun kısa kolunda subtelomerik bölgedeki bir delesyondan kaynaklanır. Hastada kedi miyavlaması şeklinde ince tiz, yüksek sesli ağlama, mikrosefali, ciddi mental retardasyon, frontal bossing, epikantus, aşağıya bakan palpebral fissürler, antevort burun kanatları, açık ağız, belirgin üst dudak, yüksek

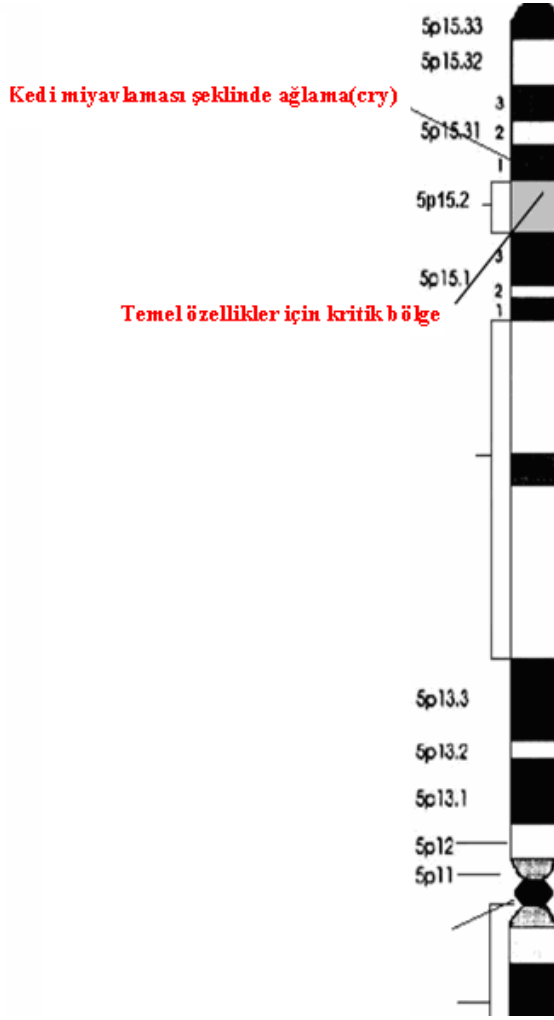
damak, düşük kulak, mikrognati gibi sık görülen bulgular olduğu zaman klinik olarak Cri Du Chat sendromundan şüphelenilebilir.

Ancak yapılan sitogenetik araştırmalar sonucu 5 nolu kromozomun belli bölgelerindeki delesyonların belirli fenotipik özelliklere neden olduğu belirlenmiştir. Belirgin fasiyal dismorfik özelliklerin ve mental retardasyonun 5p 15.2 nolu bölgede, muhtemelen larinks ve epiglotun anomalilerinden kaynaklanan kedi miyavlaması tarzında ağlamanın 5p15.3 nolu bölgede haritalandığı ortaya konmuştur (122). Hastadaki dismorfik bulgular ve mental retardasyon kromozomal hastalığı düşündürse de özellikle delesyon çok küçük bir bölgeyi ilgilendirdiğinde sitogenetik olarak saptanması çok güç olabilir. Daha ileri tekniklerin (FISH, CGH, quantative PCR) uygulanmaya başlaması ile tanımlanan vakalar artmıştır (123).

Yapılan çalışmalar sonucu ardışık (contigi ous) gen sendromlarından olan Cri Du Chat Sendromu' nun karakteristik özellikleri için kritik bölgenin 15.2 olduğu saptanmıştır (şekil 36) (124).

Overhauser ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; konuşma bozukluğu için kritik bölgenin 5p15.3 olduğunu saptamışlardır. Rossi ve arkadaşları; Cri Du Chat Sendromu' nun tipik bulgularını göstermeyen hafif düzey mental retardasyonu ve kedi miyavlaması şeklinde ağlaması olan bir vakada BAC klonları kullanarak yaptıkları FISH analizi sonucu 5p15.31' de delesyon saptamışlar. Wu ve arkadaşları quantative PCR kullanarak bu kritik alanı 640 kb' a kadar daraltmışlar (124).

İtalya' da yapılan 60 vakalık bir çalışmada 7 vakada rutin sitogenetik analizlerle 5p delesyonu saptanamamasına rağmen FISH yöntemiyle 5 hastada interstisiyel delesyon, 1 hastada terminal delesyon, 1 hastada mozaizm saptanmıştır. Subtelomer FISH yönteminin 5p kriptik kromozomal değişikliklerin saptanmasında önemi vurgulanmıştır (124).



Şekil 35. 5 nolu kromozomun kısa kolunun şematik gösterimi (122):

Simmons ve arkadaşları Cri-Du-Chat Sendromu için kritik bölgelerden biri olan 5p15.3 bölgesinde Semaforin F geninin bulunduğunu tespit etmişlerdir. Semaforin F'nin fetal beyinde ifade edildiğini ve aksonların yollarını bulmasında rolü olduğunu saptamışlardır. Semaforin' in eksikliğinde normal beyin gelişimi etkilenir ve bu da Cri-Du-Chat Sendromu' nda bazı bulguların oluşumundan sorumlu tutulmuştur. Delta katekin ise, 5p15.2 bölgesinden ifade edilen nöron spesifik proteindir ve Cri-Du-Chat Sendromu' ndaki ağır mental retardasyonla ilişkilendirilmiştir. 5p15.3 ise telomeraz reverse kriptaz geni bulunmuş ve Cri-Du-Chat Sendromu' nun heterojen fenotipinden sorumlu tutulmuştur(124).

Her ne kadar iyi tanımlanmış bir sendrom olmasına rağmen Cri-Du-Chat Sendromu delesyonun büyüklüğüne göre sitogenetik ve fenotipik varyasyonlar gösterir.

Laczmanska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, üçgen yüzü, küçük üçgen çenesi, düşük kulağı ve kedi miyavlaması şeklinde ağlaması olan 8 yaşındaki kız hastada sitogenetik analiz sonucu 5p delesyonundan şüphelenilmiş ve FISH yöntemiyle 5p 15.3' te delesyon bulunduğu doğrulanmıştır (125).

Bizim çalışmamızda da hastamız, fasyal dismorfik bulguları olmasına rağmen Cri-Du-Chat Sendromu' nun tüm karakteristik bulgularına sahip değildi. Yüksek rezolüsyon bantlama ile 5p delesyonundan şüphelenilip, subtelomer FISH yöntemiyle delesyon doğrulanmıştır.

OLGU 08: GHS

Olgumuz, de novo parsiyel monozomi 10p15.1 saptadığımız hastaydı.

10. kromozomun kısa kolunu ilgilendiren delesyon, DiGeorge benzeri fenotip ile ilişkilendirilmiştir (126). 10p14-pter delesyonu hipoparatiroidizm, sensörinöral sağırılık, renal anomali triadına (HDR Sendromu) neden olur.

Literatürde 10p delesyonu saptanan az sayıda hasta vardır.

İlk kez 10p delesyonunun klinik tanımı Bileous ve arkadaşları tarafından, 10p delesyonu ile ilişkilendirilmesi ise Hasegawa ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Hipoparatiroidizm, sensörinöral sağırılık, renal anomali ile kendini gösteren HDR sendromunu için kritik bölge yapılan çalışmalar sonucu 200kb' lik GATA3 gen bölgesi olarak bulunmuştur. GATA3, paratiroid bezleri, böbrekler, işitme duyusunun embriyogenik gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (126).

Veri ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada 33 yaşında 10p delesyonu saptanan mental retarde, otistik bozukluğu olan dismorfik erkek hasta tanımlamışlardır. 2 aylıkken hipokalsemik nöbet geçirmeye başlayan hastanın fizik muayenesinde; düşük, geniş kulak, kısa palpebral fissürler, fasyal asimetri, pektus ekskavatum, laboratuvar tetkiklerinde hipokalsemi, serum PTH düşüklüğü, yüksek homosistein düzeyi, beyin tomografisinde bazal gangliyonlarda kalsifikasyon, göz değerlendirmesinde bilateral katarakt saptanmıştır. İşitme testi ve ekokardiyografi hasta uyumsuzluğu nedeniyle yapılamamış, renal USG normal olarak değerlendirilmiştir. Hastanın yüksek rezolüsyon bantlama sonucu; 10. kromozomun kısa kolunda parsiyel delesyon saptanmıştır. FISH analizi ile subtelomerik 10 p' de delesyon doğrulanmıştır (126).

Sunada ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, parsiyel monozomi 10p buldukları kız hastada farklı olarak MRG' de frontal kortikal atrofi, bilateral ventrikülomegali saptamışlardır. Çalışmada, 10p delesyonu ile nörogörüntüleme bulgularının ilişkilendirilebileceği ve bu durumun tanımlandığı ilk vaka olduğu belirtilmiştir (127).

Fujimoto ve arkadaşları, HDR sendromunun özelliklerini gösteren bir erkek hastada bazal gangliyonlarda tekrarlayan serebral infarktlar saptamışlardır. Hastada bu duruma sebep olabilecek predispozan faktör ya da neden bulunamamış, bu durumun HDR sendromunun yeni tanımlanan klinik bulgularından biri olabileceği vurgulanmıştır (128).

Benetti ve arkadaşları, yüksek rezolüsyon G bantlama ile 10p12.1-pter terminal delesyonu olan, sensörinöral sağırılık, kronik böbrek yetmezliği, bilateral grade 3 VUR, hipodisplastik böbrekleri ve mental retardasyonu bulunan bir kız hasta tanımlamışlardır. Hastada erken dönemde kronik böbrek yetmezliği geliştiği için serum kalsiyum ve PTH düzeylerinin etkilenmiş olabileceğini ve bu nedenle klasik triadda bulunan hipokalseminin olmayabileceğini vurgulamışlardır (129).

Bizim vakamızda da dismorfik bulguları, mental retardasyonu nedeniyle kromozomal hastalıktan şüphelenilmişti. Hipokalsemi ve konjenital kalp hastalığının da eşlik etmesiyle DiGeorge Sendromu ön tanısıyla hastaya 22q11 lokusuna yönelik FISH analizi yapıldı. Hastada delesyon saptanmadı. Ancak yüksek rezolüsyon G bantlama yapıldığında, 10. kromozomun kısa kolunda delesyon saptandı. Hastaya subtelomer FISH analizi yapılarak del (10)(p15.1) doğrulandı. Hastamızda da literatür ile uyumlu şekilde Di George like fenotip olarak bilinen HDR sendromunun klasik triadını görmekteyiz. Hastamız da hastaneye hipokalsemiye bağlı dirençli nöbetler ile başvurmuştu, işitme azlığı ve sağ böbrek agenezisi, sol böbrek Grade 2 reflüsü saptanmıştı. Hastamızın kraniyal MR' ında bilateral lateral ventriküllerde, sağda daha geniş dilatasyonlar gözlenmişti. Bu bulgu, literatürde 10p delesyonu saptanan hastaların özelliklerinden farklı olarak hastamızda saptadığımız bir bulguydu.

Literatürde tanımlanan vaka sayısı çok az olduğu için genotip-fenotip ilişkisi henüz yeterince kurulamamıştır. Bildirilen vaka sayısı arttıkça daha fenotip-genotip ilişkisi tanımlanabilecek ve daha fazla sayıda hasta tanınabilecektir.

OLGU 09: BÇ

Olgumuz, de novo parsiyel monozomi 1p, parsiyel trizomi 18q saptadığımız hastaydı.

Parsiyel monozomi 1p en sık rastlanan subtelomerik mikrodelesyon sendromlarından biridir. Mikrosefali, hipotoni, gelişme geriliği ile karakterizedir. Dismorfik bulgular olarak, belirgin alın, derin yerleşimli gözler, düz burun köprüsü, orta yüz bölgesi hipoplazisi belirtilmiştir. Sendromda ayrıca kardiyomiyopati, sensorinöral sağırılık, çeşitli oküler anomaliler, nöbet tarif edilmiştir.

Wolf ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada 18q22-qter duplikasyonu olan 8 hasta tanımlamışlardır. Hastalarda ortak olarak ağır mental retardasyon, kısa boyun, düşük malforme kulaklar, mikrognati, klinodaktili saptamışlar, bir hastada konjenital kalp hastalığı tespit etmişlerdir (130).

Pater ve arkadaşları parsiyel monozomi 1p.36 ve parsiyel trizomi 18q.22 olan fasiyal dismorfik özellikleri, mental retardasyonu, klitoris hipertrofisi olan bir kız hasta tanımlamışlar ve hastanın özelliklerini parsiyel monozomi 1p' si olan ve parsiyel trizomi 18q' su olan literatürde tanımlanmış vakalarla karşılaştırmışlardır.

Hastada yapılan karyotip analizi sonucu 1. kromozomun kısa kolunda ekstra bir bant saptanmış, yapılan subtelomerik FISH analizi sonucu 1. kromozomun kısa kolunda delesyon olduğu ve fazladan saptanan bantın ise 18q' ya ait olduğu tespit edilmiştir. Gen kopya sayısı değişiklikleri ise CGH yöntemiyle belirlenmiştir. 1. kromozomun kısa kolunda saptanan delesyon ve 18. kromozomun uzun kolunda saptanan parsiyel trizominin etkilediği bölgelerdeki genlerle fenotipik etkileri literatür eşliğinde karşılaştırılmıştır. Hastada gözlenen geniş fontanelin, delesyonun, enkontral kemikleşme için kritik bölge olan 2,5 Mb büyüklüğünde MMP23A ve MMP23B genlerini içerdiği için uyumlu olduğunu, ancak epilepsisi olan hastanın, monozomi 1p' de saptanan epileptik nöbetlerin kaynağı olduğu düşünülen KCNAB2 genini içermediği için literatürle uyumsuz olduğu belirtilmiştir. Hastadaki saptanan mental retardasyonun literatürde tanımlanan sadece monozomi 1p' ye sahip hastalara göre çok daha ağır olduğu görülmüştür. Bu durumun 18q' nun trizomik bölgesindeki genlerin etkileşimiyle oluşmuş olabileceği vurgulanmıştır. Diğer endokrinolojik ve olası genetik nedenlerin dışlanmasıyla klitoris hipertrofisinin literatürde ilk kez parsiyel monozomi 1p ve parsiyel trizomi 18q için tanımlanmadığı belirtilmiştir. Yapılan çalışmada, literatürde

dengesiz 1;18 translokasyonu gözlenen ilk vaka olarak tanımlanmış, fenotipik özelliklerinin değişkenliği vurgulanmıştır (130).

Lennon ve arkadaşları dismorfik mental retarde, 8 yaşındaki bir kız hastada karyotip analizi sonucu derivativ 1. kromozom saptamışlar, FISH analizi ve CGH yöntemiyle 1p36 delesyonu yanında 18q23 trizomisi olduğunu doğrulamışlardır. Hastanın belirgin klinik ve dismorfik özelliklerini; geniş ön fontanel, epilepsi, sensörinöral sağırılık, gelişme geriliği, otistik bulgular, hipertelorizm, 5. Parmakta klinodaktili, düz burun köprüsü, derin yerleşimli gözler olarak tanımlamışlardır (131).

Bizim çalışmamızda da hastada yüksek rezolüsyon G bantlama sonucu derivativ 1. kromozom saptanmıştı. Subtelomer FISH analizi sonucu hastada, parsiyel monozomi 1p ve parsiyel trizomi 18q tespit ettik. Literatürdeki monozomi 1p36 saptanan hastalar ile karşılaştırdığımızda; mikrosefali, gelişme geriliği, belirgin alın, küçük ve derin yerleşimli gözler, düz burun köprüsü, yüksek damak, düşük ve antevort kulakların ortak bulgular olduğunu, parsiyel trizomi 18q tespit edilen vakalarla karşılaştırdığımızda ise; mikrosefali, gelişme geriliği, belirgin alın, düşük ve antevort kulaklar, retromikrognati, yüksek damak, kısa boyunun ortak bulgular olduğunu gördük.

Subtelomerik bölge değişikliği saptanan hasta sayısının az olması, genlerin birbiri ile etkileşiminin tümü ile detaylandırılmamış olması, delesyonun etkilediği bölgenin büyüklüğünün farklı olmasına göre subtelomerik düzensizliklerde fenotip farklı olarak etkilenmektedir. Bu nedenle yüksek rezolüsyonla saptanan subtelomerik kromozomal düzensizliklerde FISH ile tamamlayıcı testler yapılması önem kazanmaktadır. Çalışmamız da bu fikri destekleyici olmuştur.

6.SONUÇLAR:

Bu çalışma mental retardasyonu ve dismorfizmi olan iki hasta popülasyonunda iki farklı yöntemle subtelomerik kromozomal düzensizliklerin saptanması temelinde yürütülmüştür.

Birinci grup çalışmada, yüksek rezolüsyon bantlama ile karyotip analizi normal olan mental retarde ve dismorfik 25 hasta değerlendirilmiş ve subtelomerik FISH yöntemi uygulanmıştır.

1. 25 hastadan birinde subtelomerik bölge düzensizliği bulunmuş ve sıklık % 4 olarak saptanmıştır.
2. Subtelomerik bölge değişikliği saptanan tek olgu, parsiyel trizomi 16q olarak tanımlanmıştır.
3. Çalışmamızda, subtelomerik bölge değişikliklerini saptamak için, hasta seçiminde De Vries ve arkadaşlarının skorlama sistemini kullanmanın ve barajı 3' ün üzerinde tutmanın subtelomerik bölge değişikliklerinin saptamada çok önemli bir parametre olmadığı görüşüne varılmıştır.
4. Yüksek rezolüsyonla karyotip analizi normal bulunan hastalara, subtelomerik FISH analizinin yapılmasının gerekliliği, yoksa önemli bir hasta popülasyonda patolojinin saptanamayabileceği görülmüştür.
5. Frajil X skorlamasından bağımsız olarak subtelomerik FISH çalışmasına, Frajil X için DNA analiz çalışmalarına göre öncelik vermenin önemi, Frajil X sendromunu düşündüren bulgulara sahip hastamızda parsiyel trizomi 16q tespit etmemiz ile desteklenmiştir.
6. Parsiyel trizomi 16q tespit ettiğimiz hastamızın literatürdeki bildirilen hastalarla benzer ve farklı özellikleri olduğundan ve hasta sayısı yeterli olmadığı için genotip-fenotip ilişkisi kurulamamıştır.
7. Mental retardasyon ve dismorfizm etyolojisinde önemli bir role sahip olduğu artık belirlenen subtelomerik bölge değişikliklerinin Türk çocuklarında gerçek sıklığını tespit etmek için daha fazla sayıda prospektif çalışmaya ve hasta sayısına ihtiyaç olduğu literatürle uyumlu şekilde görülmüştür.

İkinci grup çalışma, yüksek rezolüsyon G bantlama ile yapılan karyotip analizinde subtelomerik bölge değişikliği saptanan hastaları kapsıyordu.

1. Mental retardasyon ve dismorfizmi olan hasta grubunda yüksek rezolüsyon bantlama yöntemi uygulamalarıyla saptanan subtelomerik bölge düzensizliklerinin kromozom anomalilerinin %9,14' ünü (17/186) oluşturduğu gözlenmiştir.

2. Yüksek rezolüsyon bantlama ile patoloji tespit ettiğimiz ya da şüphe uyandıran hastalara subtelomer FISH yöntemi uygulanmış ve tespit ettiğimiz sonuçlar, yüksek rezolüsyon bantlama ile elde ettiğimiz sonuçlarla karşılaştırıldığında uyumlu olduğu görülmüştür.

3. Yüksek rezolüsyon G bantlamanın, literatür ile uyumlu şekilde deneyimli genetikçiler tarafından değerlendirildiğinde, subtelomerik bölge değişikliklerini saptamada ve şüphe uyandırmada oldukça yararlı olduğunun görülmesine rağmen, parsiyel monozomi 1p, parsiyel trizomi 18q tespit ettiğimiz hastamızda yüksek rezolüsyon G bantlama ile yalnızca derive 1. kromozomun saptanabilmesi ile yüksek rezolüsyon G bantlamanın kısıtlılığı ve gerektiğinde subtelomer FISH yöntemi ile desteklenmesi gerektiği belirlenmiştir.

4. Yüksek rezolüsyon bantlama ile subtelomerik bölgede değişiklik tespit ettiğimiz hastaların klinik bulguları literatür ile karşılaştırılmıştır. Hastalarımızın literatür ile uyumlu klinik bulguları olduğu görülmüştür. Saptanan düzensizliklerin bir kısmının bilinen sendromlarla uyumlu olduğu gözlenmiş, (Jacobsen Sendromu, Cri Du Chat Sendromu, 9p...) 10p, 2q gibi düzensizliklerin ise literatürde az sayıda tanımlandığı tespit edilmiştir. Ancak etkilenen bölgedeki gen değişikliği ve büyüklüğü ile fenotipik etkilerin belirgin derecede değişebileceği gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Çoğulu ., Karaca E., Özkinay F., Mental Retardasyon ve Kromozomlarda Subtelomerik Bölge, Bakırköy Tıp Dergisi 2006;2:73-81
2. De Vries BB, Winter R, Schinzel A, van Ravenswaaij-Arts C. Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. J Med Genet. 2003;40(6):385-98
3. Knight SJ, Regan R, Nicod A, Horsley SW, Kearney L, Homfray T, Winter RM, Bolton P, Flint J. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. Lancet. 1999;354(9191):1676-81
4. C. A. Joyce, N. R. Dennis, S. Cooper, C. E. Browne. Subtelomeric rearrangements: results from a study of selected and unselected probands with idiopathic mental retardation and control individuals by using high-resolution G-banding and FISH. Hum Genet (2001) 109 :440–451
5. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision ,DSM-IV-TR.Washington,DC:APA Press;2000:41-9.
6. Peterson M.C, Kube D.A, Palmer F.B. Classification of developmental delays, Seminars in Pediatric Neurology, 1998;5:2-14.
7. Daily DK, Ardinger HH, Holmes GE. Identification and evaluation of mental retardation. University of Kansas Medical Center, Kansas City Am Fam Physician. 2000;61(4):1059-67, 1070.
8. Chiurazzi, Pietro MD; Oostra, Ben A. PhD. Neurology Genetics of mental retardation Current Opinion in Pediatrics: 2000 - Volume 12 - Issue 6 - 529-535.
9. Robert M. Kliegman, MD, Richard E. Behrman, MD, Hal B. Jenson, MD and Bonita F. Stanton, MD. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Edition.
10. Taşdemir H. A: Motor-Mental Gerilik. ocuk Nrolojisi, Türkiye ocuk Nrolojisi Derneği. Ankara:2006;159-16

- 11.**Sebastian CS. Mental Retardation, Author: C Simon Sebastian, MD, Professor of Psychiatry and Health Behavior, Director of Schizophrenia and Mood Disorders and Director of MHMR Clinic, Medical College of Georgia(www.emedicine.medscape.com/article/289117-overview)
- 12.** Anlar B, Uysal S: Motor-mental gelişme. Çocuk nörolojisi,Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği. Ankara: 2006; 151-8.
- 13.** Anlar B, Uysal S: Motor-mental gelişme ve Denver Testi. Katkı Pediatri Dergisi. Ankara: 2003; 25(1): 63-9
- 14.** Öztürk MO. Zeka Gerilikleri, ‘Ruh Sağlığı ve Bozuklukları’, 7. Basım, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1997, s. 446-450.
- 15.** Chechlacz M, Gleeson JG. Is mental retardation a defect of synapse structure and function? *Pediatr Neurol* 2003; 29: 11-17
- 16.** Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, et al. Evaluation of mental retardation: Recommendations of a consensus conference. *Am. J. Med. Genet.* 72:468-477, 1997
- 17.** G Borck, M Rio, D Sanlaville, R Redon, F Molinari, D Bacq, O Raoul, V Cormier-Daire, S Lyonnet, J Amiel, M Le Merrer, M-C de Blois, M Prieur, M Vekemans, NP Carte, A Munnich and L Colleaux. Genome-wide screening using automated fluorescent genotyping to detect cryptic cytogenetic abnormalities in children with idiopathic syndromic mental retardation. *Clinical Genetics*. Volume 66 Issue 2, Pages 122 – 127.
- 18.** Jonathan Flint, Andrew O.M. Wilkie, Veronica J. Buckle, Robin M. Winter, Anthony J. Holland & Heather E. McDermid. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nature Genetics* 9, 132 - 140 (1995).
- 19.** Alenka Erjavec-Škerget, Špela Stangler-Herodež, Andreja Zagorac, Boris Zagradišnik, and Nadja Kokalj-Vokač. Subtelomeric Chromosome Rearrangements in Children with Idiopathic Mental Retardation: Applicability of Three Molecular-cytogenetic Methods. *Croat Med J.* 2006; 47(6): 841–850.
- 20.** Battaglia A, Carey JC. Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation: An overview. *American Journal of Medical Genetics*, 2003; 117C: 3-14.

- 21.** Cora T, Demirel S, Acar A. Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Selcuk University, Konya, Turkiye. Chromosomal abnormalities in mentally retarded children in the Konya region--Turkey. *Genet Couns.* 2000;11(1):53-5.
- 22.** Curry J.C, Stevenson R.E, Aughton D, et al. Evaluation of mental retardation: Recommendation of a consensus conference. *American Journal of Medical Genetics*, 1997;72:468-477.
- 23.** Shevell M, Majnemer A, Rosenbaum P, et al. Etiologic yield of subspecialista' evaluation of young children with global developmental delay. *Journal of Pediatrics*, 2000a;136:593-598.
- 24.** John B., Moeschler, MD, Michael Shevell, MD and the Committee on Genetics, *Clinical Genetic Evaluation of the Child With Mental Retardation or Developmental Delays*, *pediatrics* Vol. 117, No. 6, 2006, pp. 2304-2316.
- 25.** Accardo J, Kammann H, Hoon A. H. Neuroimaging in cerebral palsy. *J Pediatr.*, 2004;145:19-27.
- 26.** Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C, Zenker M, Hüffmeier U, Thiel C, Rüschen-dorf F, Nürnberg P, Reis A, Trautmann U. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet Part A* 2006. 140A:2063-2074.
- 27.** Nussbaum, RR McInnes, HF Willard, MW. Thompson Thompson & Thompson *Genetics in Medicine*, Sixth Edition
- 28.** Strachan Tom and Read Andrew. *Human Molecular Genetics*. Third Edition.
- 29.** NCBI, Bookshelf, *Human Molecular Genetics*, Chromosomes in cells
- 30.** Alikashifoğlu M. Moleküler sitogenetik. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1997;5;604-616
- 31.** Tepperberg J, Pettenati MJ, Rao PN, Lese CM, Rita D, Wyandt H, Gersen S, White B, Schoonmaker MM. Prenatal diagnosis using interphase fluorescence in situ hybridization (FISH): 2-year multi-center retrospective study and review of the literature. *Prenat Diagn.* 2001;21(4):293-301
- 32.** Swaiman KF. Neurologic Examination of the children. *Pediatric Neurology*, 1994;1:58-63

- 33.** Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, Cunniff C, Graham JM Jr, Jones MC, Kaback MM, Moeschler J, Schaefer GB, Schwartz S, Tarleton J, Opitz J Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet.* 1997;72(4):468-77.
- 34.** Mihçi Ercan, Taçoy Şükran, Bilgen Türker, Keser İbrahim, Duman Özgür, Lüleci Güven. :
Frajil x sendromlu olguların klinik bulgularının değerlendirilmesi.
<http://www.millipediatri.org.tr/bildiriler>.
- 35.** Tunçbilek E ve ark. Frajil X sendromlu 12 vakanın klinik bulguları *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1998; 41: 31-38.
- 36.** Kooy RF et al. The fragile X syndrome and other fragile site disorders. *Results Probl Cell Differ.* 1998; 21: 1-46.
- 37.** Merlin G. Butler, Tim Mangrum, Rishi Gupta, Dharmdeo N. Singh. A 15-item checklist for screening mentally retarded males for the fragile X syndrome. *Clinical Genetics.* Volume 39 Issue 5, Pages 347 – 354
- 38.** Moeschler John B. , Shevell Michael, MD; Clinical Genetic Evaluation of the Child With Mental Retardation or Developmental Delays. *Pediatrics*, 2006, 117(6):2304-16
- 39.** www.subtelomeres.com. Department of human Genetics, Emory University School of Medicine Atlanta, USA
- 40.** Jacqueline Schoumans: gene dose imbalances in children with mental retardation. Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. Karolinska University pres, 2005
- 41.** Carpenter N. Molecular cytogenetics. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2001; 8:135-146.
- 42.** Baralle D. Chromosomal aberrations, subtelomeric defects, and mental retardation. *Lancet.* 2001;358:7-8.

- 43.** Barlow AL, Hultén MA. Combined immunocytogenetic and molecular cytogenetic analysis of meiosis I human spermatocytes. *Chromosome Res.* 1996;4(8):562-73.
- 44.** Scherthan H, Weich S, Schwegler H, Heyting C, Härle M, Cremer T. Centromere and telomere movements during early meiotic prophase of mouse and man are associated with the onset of chromosome pairing. *J Cell Biol.* 1996;134(5):1109-25.
- 45.** Blouin JL, Christie DH, Gos A, Lynn A, Morris MA, Ledbetter DH, Chakravarti A, Antonarakis SE. A new dinucleotide repeat polymorphism at the telomere of chromosome 21q reveals a significant difference between male and female rates of recombination. *Am J Hum Genet.* 1995;57(2):388-94.
- 46.** Knight SJ, Flint J. Perfect endings: a review of subtelomeric probes and their use in clinical diagnosis. *J Med Genet* 2000;37:401-409.
- 47.** Yıldızlı Merve Güneri, Araslı Sümer, Duman Demet Cansaran. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 2009; 66 (4): 187-195. Telomerlerin Yaşlanma Ve Kanser İlişkisindeki Rolü. The Role Of Telomeres In Aging And Cancer Relationships
- 48.** Olovnikov A. Theory of Marginotomy. *J. Theor. Biol.* 1973; 41:181-90.
- 49.** Atlı K, Bozcuk AN. Telomerler ve Hücresel Yaşlanma. *Geriatrici* 2002; 5: 111-4
- 50.** de Vries BBA, Winter R, Schinzel A, van Ravenswaaij C, Telomeres: A diagnosis at the end of the chromosomes. *J Med Genet* 2003;40:385-398.
51. Liesbeth Rooms, Edwin Reyniers, R. Frank Kooy. Subtelomeric rearrangements in the mentally retarded: A comparison of detection methods. *Human Mutation* Volume 25 Issue 6, Pages 513 – 524.
52. Lamia Hila, Hédia Tébourbi, Leila Abaied, Imène Rejeb, Lamia Ben Jemaa and Habiba Chaabouni, MLPA Subtelomere Analysis in Tunisian Mentally Retarded Patients. *Biochemical Genetics*, 2009 47:727-733.
53. www.MRC.holland.com

- 54.** Palomares M, Delicado A, Lapunzina P, Arjona D, Amiñoso C, Arcas J, Martinez Bermejo A, Fernández L, López Pajares I. MLPA vs multiprobe FISH: comparison of two methods for the screening of subtelomeric rearrangements in 50 patients with idiopathic mental retardation. *Clin Genet.* 2006;69(3):228-33.
- 55.** Tunçbilek Ergül, *Pediatric Genetik, Temel Pediatri, Türkiye Milli Pediatri Derneği,* 2006; 185-197.
- 56.** Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, Pinkel D. *Science.* Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. 1992;258(5083):818-21
- 57.** Veltman JA, Schoenmakers EF, Eussen BH, Janssen I, Merckx G, van Cleef B, van Ravenswaaij CM, Brunner HG, Smeets D, van Kessel AG. High-throughput analysis of subtelomeric chromosome rearrangements by use of array-based comparative genomic hybridization. *Am J Hum Genet.* 2002;70(5):1269-76. Epub 2002 Apr 9.
- 58.** Bert B.A. de Vries, Rolph Pfundt, Martijn Leisink, David A. Koolen, Lisenka E.L.M. Vissers, Irene M. Janssen, Simon van Reijmersdal, Willy M. Nillesen, Erik H.L.P.G. Huys, Nicole de Leeuw, Dominique Smeets, Erik A. Sistermans, Ton Feuth, Conny M.A. van Ravenswaaij-Arts, Ad Geurts van Kesse, Eric F.P.M. Schoenmakers, Han G. Brunner and Joris A. Veltman. *Diagnostic Genome Profiling in Mental Retardation.* The American Journal of Human Genetics, Volume 77, Issue 4, 606-616,
- 59.** B Menten, N Maas², B Thienpont, K Buysse, J Vandesompele, C Melotte, T de Ravel, S Van Vooren, I Balikova, L Backx, S Janssens, A De Paepe, B De Moor, Y Moreau, P Marynen, J-P Fryns, G Mortier, K Devriendt, F Speleman, J R Vermeesch. Emerging patterns of cryptic chromosomal imbalance in patients with idiopathic mental retardation and multiple congenital anomalies: a new series of 140 patients and review of published reports *J Med Genet* 2006;43:625-633.
- 60.** Lars Feuk, Andrew R. Carson & Stephen W. Scherer. Structural variation in the human genome. *Nature Reviews Genetics* 7, 85-97.

61. Nussbaum, RR McInnes, HF Willard, MW. Thompson Thompson & Thompson Genetics in Medicine, Sixth Edition,33-50
62. Hyun-Kyung Park, Hee-Jin Kim, Hyun-Jun Kim, Sung-Hee Han, Young-Jae Kim and Sun-Hee Kim. Screening of Subtelomeric Rearrangements in 100 Korean Pediatric Patients with Unexplained Mental Retardation and Anomalies Using Subtelomeric FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) J Korean Med Sci. 2008; 23(4): 573–578.
63. www.genome.gov, national human genome research institute
64. Utine GE, Celik T, Alanay Y, Alikasıfoğlu M, Boduroğlu K, Tunçbilek E, Aktaş D. Subtelomeric rearrangements in mental retardation: Hacettepe University experience in 130 patients. Turk J Pediatr. 2009;51(3):199-206.
65. Riegel M, Baumer A, Jamar M, Delbecque K, Herens C, Verloes A, Schinzel A. Submicroscopic terminal deletions and duplications in retarded patients with unclassified malformation syndromes, Human genetics, 2001;109: 286-294
66. Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ, Winter RM, Holland AJ, McDermid HE. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation, Nat Genet. 1995;9(2):132-40.
67. Knight SJ, Regan R, Nicod A, Horsley SW, Kearney L, Homfray T, Winter RM, Bolton P, Flint J. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. Lancet. 1999;354(9191):1676-81.
68. Apak M. Yüksel , Semerci Nur; Tek Gen Hastalıkları Ve Genetik Danışma. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2005, 1(2):24-29.
69. Caliskan MO, Karauzum SB, Mihci E, Tacoy S, Luleci G. Subtelomeric chromosomal rearrangements detected in patients with idiopathic mental retardation and dysmorphic features. Genet Couns. 2005;16(2):129-38.
70. de Vries BB, White SM, Knight SJ, Regan R, Homfray T, Young ID, Super M, McKeown C, Splitt M, Quarrell OW, Trainer AH, Niermeijer MF, Malcolm S, Flint J, Hurst JA, Winter RM, Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist, J Med Genet. 2001;38(3):145-50.

71. Rio M, Molinari F, Heuertz S, Ozilou C, Gosset P, Raoul O, Cormier-Daire V, Amiel J, Lyonnet S, Le Merrer M, Turleau C, de Blois MC, Prieur M, Romana S, Vekemans M, Munnich A, Colleaux L. Automated fluorescent genotyping detects 10% of cryptic subtelomeric rearrangements in idiopathic syndromic mental retardation. *J Med Genet.* 2002 ;39(4):266-70.
72. Riegel M, Baumer A, Jamar M, Delbecq K, Herens C, Verloes A, Schinzel A. Submicroscopic terminal deletions and duplications in retarded patients with unclassified malformation syndromes. *Hum Genet.* 2001;109(3):286-94.
73. Orellana C, Monfort S, Roselló M, Oltra S, Martínez F. Clinical findings and molecular characterization of six subtelomeric imbalances. *Clin Genet.* 2007;71(5):474-9.
74. Balikova I, Menten B, de Ravel T, Le Caignec C, Thienpont B, Urbina M, Doco-Fenzy M, de Rademaeker M, Mortier G, Kooy F, van den Ende J, Devriendt K, Fryns JP, Speleman F, Vermeesch JR. Subtelomeric imbalances in phenotypically normal individuals. *Hum Mutat.* 2007;28(10):958-67.
75. Oğur Gönül M., Alanay Y., Utine E., Aktaş D., Kromozom Hastalıkları, Temel Pediatri, Türkiye Milli Pediatri Derneği, 2006; 212-240.
76. Akın H., Özkınay F, Genomik İmprinting, Uniparenteral Dizomi, Mikrodelesyon Sendromları, Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2005,1(2):61-67.
77. Tolga Altuğ Şen, Hamide Melek, Reşit Köken, Necat İmirzalıoğlu. Cri du Chat Sendromu, 5P Delesyonu Saptanan Beş Aylık Kız Olgu. *Güncel Pediatri* 2008; 6: 86-8.
78. Holly Ann Ishmael, A world of health at your fingertips Gale. *Encyclopedia of Medicine*, 2002 by the Gale Group; 2006
79. Wilkins LE, Brown JA, Nance WE et al. Clinical heterogeneity in 80 home reared children with Cri du chat syndrome. *J Pediatr* 1983; 102: 528-33.
80. Van Buggenhout GJ, Pijkels E, Holvoet M et al. Cri du chat syndrome: changing phenotype in older patients. *Am J Med Genet*: 2000 31; 90: 203-15.
81. Niebuhr E. The cri du chat syndrome: epidemiology, cytogenetics and clinical features. *Hum Genet* 1978; 44: 227-75.

82. Rooney D, E. Czepulkowski, B.H. (1986). Human cytogenetics a practical approach (modified)
83. Anderlid BM, Schoumans J, Annerén G, Sahlén S, Kyllerman M, Vujic M, Hagberg B, Blennow E, Nordenskjöld M. Subtelomeric rearrangements detected in patients with idiopathic mental retardation. *Am J Med Genet.* 2002;107(4):275-84.
- 84.** P Cerruti Mainardia, C Perfumob, A Calia,b, G Coucourdea, G Pastorea, Cavanib, F Zarab, J Overhauserc, M Pierluigib, F Dagna Bricarellib. Clinical and molecular characterisation of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation. *J Med Genet* 2001;38:151-158.
85. Ahn JW, Mann K, Docherty Z, Mackie Ogilvie C. Submicroscopic chromosome imbalance in patients with developmental delay and/or dysmorphism referred specifically for Fragile X testing and karyotype analysis. *Mol Cytogenet.* 2008;1:2.
86. Phadke SR. Fragile x syndrome. *Orphanet encyclopedia*, 2005.
- 87.** Anna Murray, Sheila Youngs, Nick Dennis, Lorinda Latsky, Paul Linehan, Nicky McKechnie, James Macpherson, Michelle Pound and Patricia Jacobs. Population screening at the FRAXA and FRAXE loci: molecular analyses of boys with learning difficulties and their mothers. *Human Molecular Genetics*, 1996, Vol. 5, No. 6 727–735.
88. G. Turner, T. Webb, S. Wake, H. Robinson. FRAXA-Population Studies: Prevalence and Founder Effect Prevalence of fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. Volume 64 Issue 1, Pages 196 – 197
89. Wu Y, Ji T, Wang J, Xiao J, Wang H, Li J, Gao Z, Yang Y, Cai B, Wang L, Zhou Z, Tian L, Wang X, Zhong N, Qin J, Wu X, Jiang Y. Submicroscopic subtelomeric aberrations in Chinese patients with unexplained developmental delay/ mental retardation. *BMC Med Genet.* 2010;11(1):72.
- 90.** Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. Chromosome subtelomeric analysis by FISH in patients with mental retardation. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2004;33(4):349-52.

- 91.** Li MR, Wang XZ, Yang YL, Zhang YH, Xiong H, Bao XH, Zhong N, Wu XR, Pan H. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis of subtelomeric chromosome rearrangements in children with idiopathic mental retardation. 2009;89(40):2839-42.
- 92.** Slavotineka A, Rosenbergb M, Knightc S, Gaunt L, Fergusson W, Killoranb C, Clayton-Smitha H, Kingstona R, Campbelld R H A, Flintc J, Donnaia D, Bieseckerb L. Screening for submicroscopic chromosome rearrangements in children with idiopathic mental retardation using microsatellite markers for the chromosome telomeres. *J Med Genet* 1999;36:405-411.
- 93.** Koolen D A, Nillesen W M, Versteeg M H A, Merkx G F M, Knoers N V A M, Kets M, Vermeer C M A, Ravenswaaij C G de, Brunner H G, Smeets D, Vries B B A de, Sistermans A. Screening for subtelomeric rearrangements in 210 patients with unexplained mental retardation using multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA). *J Med Genet* 2004;41:892-899.
- 94.** Kausik Mandal, Vijay R. Boggula, Minal Borkar, Suraksha Agarwal and Shubha R. Phadke. Use of Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) in screening of subtelomeric regions in children with idiopathic mental retardation. *Indian Journal of Pediatrics*. Volume 76, Number 10, 2009. Pages 1027 -1031.
- 95.** Sabine Walter, Klaus Sandig, Georg K. Hinkel, Beate Mitulla, Katrin Ounap, Giles Sims, Mari Sitska, Barbara Utermann, Petra Viertel, Vera Kalscheuer, Oliver Bartsch. Subtelomere FISH in 50 children with mental retardation and minor anomalies, identified by a checklist, detects 10 rearrangements including a de novo balanced translocation of chromosomes 17p13.3 and 20q13.33. Volume 128A Issue 4, Pages 364 – 373.
- 96.** Marie Sogaard, Zeynep Tümer, Helle Hjalgrim, Johanne Hahnemann, Birgitte Friis, Paal Ledaal, Vibeke Faurholt Pedersen, Peter Baekgaard, Niels Tommerup, Sultan Cingöz, Morten Duno and Karen Brondum-Nielsen. Subtelomeric study of 132 patients with mental retardation reveals 9 chromosomal anomalies and contributes to the delineation of submicroscopic deletions of 1pter, 2qter, 4pter, 5qter and 9qter. *BMC Med Genet*. 2005; 6: 21. 2005.

- 97.**Esperanza Font-Montgomery, David D. Weaver, Laurence Walsh , Celanie Christensen, Virginia C. Thursto. Clinical and cytogenetic manifestations of subtelomeric aberrations: Report of six cases' Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. Volume 70 Issue 6, Pages 408 – 415.
- 98.** David H., Ledbetter, Christa Lese, Martin. Cryptic telomere imbalance: A15-year update. Volume 145C Issue 4,Pages 327-334.
- 99.** Albert C.F. Lam, Stephen T.S. Lam, Kent K.S. Lai, Tony M.F. Tong and T.C. Chau. High rate of detection of subtelomeric aberration by using combined MLPA and subtelomeric FISH approach in patients with moderate to severe mental retardation. Clinical Biochemistry. Volume 39, Issue 3, 2006, Pages 196-202
- 100.** N Harada, E Hatchwell, N Okamoto, M Tsukahara, K Kurosawa, H Kawame, T Kondoh, H Ohashi, R Tsukino, Y Kondoh, O Shimokawa, T Ida, T Nagai, Y Fukushima, K Yoshiura,N Niikawa, N Matsumoto. Subtelomere specific microarray based comparative genomic hybridisation: a rapid detection system for cryptic rearrangements in idiopathic mental retardation J Med Genet 2004;41:130–136.
- 101.** Shao L, Shaw CA, Lu XY, Sahoo T, Bacino CA, Lalani SR, Stankiewicz P, Yatsenko SA, Li Y, Neill S, Pursley AN, Chinault AC, Patel A, Beaudet AL, Lupski JR, Cheung SW. Identification of chromosome abnormalities in subtelomeric regions by microarray analysis: a study of 5,380 cases. Am J Med Genet A. 2008;146A(17):2242-51.
- 102.** J B Ravnan, J H Tepperberg, P Papenhausen, A N Lamb, J Hedrick, D Eash, D H Ledbetter, and C L Martin. Subtelomere FISH analysis of 11 688 cases: an evaluation of the frequency and pattern of subtelomere rearrangements in individuals with developmental disabilities. J Med Genet. 2006; 43(6): 478–489.
- 103.** Dmitriy M. Niyazov, Zafar Nawaz, April N., Justice, Helga V., Toriello, Christa Lese Martin, and Margaret P. Adam. Genotype/Phenotype Correlations in Two Patients With 12q Subtelomere Deletions. American Journal of Medical Genetics Part A 143A:2700–2705 (2007).

- 104.** Bocian E, Hélias-Rodzewicz Z, Suchenek K, Obersztyn E, Kutkowska-Każmierczak A, Stankiewicz P, Kostyk E, Mazurczak T. Subtelomeric rearrangements: results from FISH studies in 84 families with idiopathic mental retardation. *Med Sci Monit.* 2004;10(4):CR143-51
- 105.** Bogdanowicz J, Pawlowska B, Ilnicka A, Gawlik-Zawislak S, Jozwiak A, Sobiczewska B, Zdzienicka E, Korniszewski L, Zaremba J. Subtelomeric rearrangements in Polish subjects with intellectual disability and dysmorphic features. *J. Appl Genet.* 2010;51(2):215-217.
- 106.** Baroncini A, Rivieri F, Capucci A, Croci G, Franchi F, Sensi A, Battaglia P, Aiello V, Calzolari E. FISH screening for subtelomeric rearrangements in 219 patients with idiopathic mental retardation and normal karyotype. *Eur J Med Genet.* 2005;48(4):388-96.
- 107.** Utine GE, Celik T, Alanay Y, Alikasıfoğlu M, Boduroğlu K, Tunçbilek E, Aktaş D. Subtelomeric rearrangements in mental retardation: Hacettepe University experience in 130 patients. *Turk J Pediatr.* 2009;51(3):199-206.
- 108.** Joyce C.A., Dennis N.R., Cooper S., Browne C.E. Subtelomeric Rearrangements: Results From A Study Of Selected And Unselected Probands With Idiopathic Mental Retardation And Control Individuals By Using High-Resolution G-Banding And FISH. *Hum Genetics*(2001) 109: 440 - 451.
- 109.** S. Brisset, G. Joly, C. Ozilou, J.-M. Lapierre, Ph. Gosset, M. LeLorc'h, O. Raoul, C. Turleau, M. Vekemans, and S.P. Romana. Molecular Characterization of Partial Trisomy 16q24.1-qter: Clinical Report and Review of the Literature *American Journal of Medical Genetics* 113:339–345 (2002).
- 110.** B. Sousa; G. Rocha; S. Doria; JR Alves; B. Guedes; H. Guimarães. New findings in partial trisomy 16q: clinical report. *Acta Paediatrica*, 1651-2227, Volume 93, Issue 6, 2004, Pages852-854.
- 111.** _Alfi, O., Donnell, G. N., Crandall, B. F., Derencsenyi, A., Menon, R. Deletion of the short arm of chromosome 9 (46,9p-): a new deletion syndrome. *Ann. Genet.* 16: 17-22, 1973

- 112.** Boby J, Karande SC, Lahiri KR, Jain MK, Kanade S. 9p-Syndrome. *J Postgrad Med.* 1994;40(1):40-1.
- 113.** 120. Taccone F, Fuhrman Conti AM, Magnani I, De Luca L. Monosomy 9p. Clinical and cytogenetic aspects. *Pediatr Med Chir.* 1985; 7(4): 583-6.
- 114.** Shashi V, Golden WL, Fryburg JS. Choanal atresia in a patient with the deletion (9p) syndrome. *Am J Med Genet.* 1994; 49(1): 88-90.
- 115.** Burton BK, Pettenati MJ, Block SM, Bensen J, Roach ES. Nonketotic hyperglycinemia in a patient with the 9p- syndrome. *Am J Med Genet.* 1989;32(4):504-5.
- 116.** Szczałuba K, Obersztyn E, Ziemkiewicz K, Jamsheer A, Bocian E, Mazurczak T. Clinical manifestation of chromosome 2 long arm terminal deletion--presentation of four cases. *Med Wieku Rozwoj.* 2007;11(1):57-64.
- 117.** Casas KA, Mononen TK, Mikail CN, Hased SJ, Li S, Mulvihill JJ, Lin HJ, Falk RE. Chromosome 2q terminal deletion: report of 6 new patients and review of phenotype-breakpoint correlations in 66 individuals. *Am J Med Genet A.* 2004;130A(4):331-9.
- 118.** M A Aldred, R O C Sanford, N S Thomas, M A Barrow, L C Wilson, L A Brueton, M C Bonaglia, R C M Hennekam, C Eng, N R Dennis, R C Trembath. Molecular analysis of 20 patients with 2q37.3 monosomy: definition of minimum deletion intervals for key phenotypes. *J Med Genet* 2004;41:433-439.
- 119.** **125.** Mattina T, Perrotta CS, Grossfeld P. Jacobsen syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:9.
- 120.** Courtens W, Wauters J, Wojciechowski M, Reyniers E, Scheers S, van Luijk R, Rooms L, Kooy F, Wuyts W. A de novo subtelomeric monosomy 11q (11q24.2-qter) and trisomy 20q (20q13.3-qter) in a girl with findings compatible with Jacobsen syndrome: case report and review. *Clin Dysmorphol.* 2007;16(4):231-9.
- 121.** Manolakos E, Orru S, Neroutsou R, Kefalas K, Louizou E, Papoulidis I, Thomaidis L, Peitsidis P, Sotiriou S, Kitsos G, Tsoplou P, Petersen MB, Metaxotou A. Detailed molecular

and clinical investigation of a child with a partial deletion of chromosome 11 (Jacobsen syndrome). *Mol Cytogenet.* 2009;2:26.

122. Vural Kesik, Sebahattin Vurucu, Mustafa Kul, Erkan Demirkaya, Rıdvan Akın, Davut Gül, Erdal Gökçay. 5 nolu kromozomun kısa kol delesyonu (Cri du Chat) sendromu: olgu sunumu. *Gülhane Tıp Dergisi* 2006; 48: 40-42.

123. Rodriguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Rodriguez-Perez A, Serrera-Figallo MA, Hernández-Guisado JM, Machuca-Portillo G. Cri du chat syndrome: A critical review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15(3):e473-8.

124. Mainardi C. Cri du chat syndrome. *Orphanet journal of rare disease* 2006, 1:33.

125. Laczmanska I, Stembalska A, Gil J, Czermarmazowicz H, Sasiadek M. Cri du chat syndrome determined by the 5p15.3-->pter deletion--diagnostic problems. *Eur J Med Genet.* 2006;49(1):87-92. Epub 2005.

126. Verri A, Maraschio P, Devriendt K, Uggetti C, Spadoni E, Haeusler E, Federico A. Chromosome 10p deletion in a patient with hypoparathyroidism, severe mental retardation, autism and basal ganglia calcifications. *Ann Genet.* 2004;47(3):281-7.

127. Sunada F, Rash FC, Tam DA. MRI findings in a patient with partial monosomy 10p. *J Med Genet.* 1998;35(2):159-61.

128. Shinji Fujimoto, Kenji Yokochi, Haruko Morikawa, Masao Nakano, Hideo Shibata, Hajime Togari, Yoshiro Wada. Recurrent cerebral infarctions and del (10) (p14p15.1) de novo in HDR (hypoparathyroidism, sensorineural deafness, renal dysplasia) syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A Volume 86 Issue 5, Pages 427 – 429.*

129. Elisa Benetti, Luisa Murer, Andrea Bordugo, Barbara Andreetta and Lina Artifoni. 10p12.1 deletion: HDR phenotype without DGS2 features. *Experimental and Molecular Pathology. Volume 86, Issue 1, 2009, Pages 74-76.*

130. de Pater JM, Poot M, Beemer FA, Bijlsma JB, Hack WW, Van Dam WM, Eleveld MJ, Loneus WH, Engelen JJ. Virilization of the external genitalia and severe mental retardation in a girl with an unbalanced translocation 1;18. *Eur J Med Genet.* 2006;49(1):19-27. Epub 2005 Feb 8.

131. Lennon PA, Cooper ML, Curtis MA, Lim C, Ou Z, Patel A, Cheung SW, Bacino CA. Array-based comparative genomic hybridization facilitates identification of breakpoints of a novel der(1)t(1;18)(p36.3;q23)dn in a child presenting with mental retardation. *Am J Med Genet A.* 2006;140(11):1156-63.