

T. C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

# ÜREME PROBLEMİ OLAN HASTALARDA GENETİK ARAŞTIRMALAR

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Araş. Gör. Halit AKBAŞ

118825

118825

DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Turgay BUDAK

**TC YÜKSEKÖĞRETİM KURULU**  
**BOKÜ MANTASYON MERKEZİ**

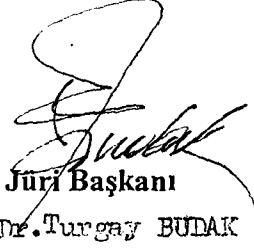
DİYARBAKIR

2002


Halit Akbaş'ın Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı "Üreme Problemi Olan


Hastalarda Genetik Araştırmalar" isimli bu tez .....25.11.2002.....

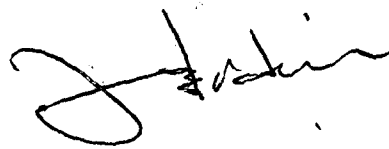
tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

  
Jüri Başkanı  
Prof. Dr. Turgay BUDAK

  
Jüri Üyesi,  
Prof. Dr. Ali KUTLU

  
Jüri Üyesi  
Doç. Dr. Bingöl IřIK

  
Jüri Üyesi  
Yrd. Doç. Dr. M. Nail AEP

Jüri Üyesi  
Yrd. Doç. Dr. İsmail Erdinç  


## TEŐEKKÖR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında büyük bir özveride bulunarak doktora yöneticiliğimi üstlenen, tezimin hazırlanmasında gerekli ilgi, tenkit ve tavsiyelerle bana yol gösteren Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Turgay BUDAK'a,

Bilimsel katkılarını esirgemeyen Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Öğretim üyeleri Sayın Prof.Dr. Ali KELLE ve Yrd.Doç.Dr. M. Nail ALP'e,

Tez çalışmalarım sırasında emek, bilgi ve desteklerini esirgemeyen bütün çalışma arkadaşlarıma, Teşekkürü bir borç bilirim.

**Diyarbakır-2002**

**Araş. Gör Halit Akbaş**

## SİMGELER VE KISALTMALAR

### Simgeler ve Kısaltmalar

### Açıklamalar

del	Delesyon (eksilme)
der	Derivatif
DNA	Deoksiribonükleik asit molekülü
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
h+	Kromozomun heterokromatin Bölgesinde meydana gelen artma
h-	Kromozomun heterokromatin Bölgesinde meydana gelen eksilme
ICSI	Intracytoplasmic Sperm Injection
inv	İnversiyon
ISCN	International System for Human Cytogenetic Nomenclature
i(Xq).	X kromozomunun q kolunun İzokromozomu
mos	Mozaik
n	Haploid kromozom sayısı
p	Kromozomun kısa kolu
q	Kromozomun uzun kolu
TDF	Testis determining factor
ter	Terminal

## Şekil ve Tablo Listesi:

Sayfa

<b>Şekil 1.</b> X Kromozomunda q İzokromozomu Saptanan [46,XX,i(Xq)] Bir Hastaya Ait Karyotip.....	16
<b>Şekil 2.</b> 8 ve 9 Numaralı Kromozomları Arasında Dengeli Resiprokal Translokasyon [46,XY,der(9)t(8;9)(q22;p24)] Saptanan Bir Hastaya Ait Karyotip.....	19
<b>Şekil 3.</b> 13 ve 14 Numaralı Kromozomları Arasında Dengeli Robertsonian Translokasyon [45,XX,der(13;14)(q10;q10)] Saptanan Bir Hastaya Ait Karyotip.....	22
<b>Şekil 4.</b> 9 Numaralı Kromozomunda Perisentrik İnversiyon [46,XY,inv(9)(p21q13)] Saptanan Bir Hastaya Ait Karyotip.....	24
<b>Tablo 1.</b> Kromozomal Düzensizlik İnsidansı.....	11
<b>Tablo 2.</b> Sitogenetik Olarak İncelenen 245 Bireyin Gruplara Göre Dağılımı.....	33
<b>Tablo 3.</b> Üreme Problemi Olan 245 Bireydeki Major Kromozom Anomali Tipi ve Gruplardaki Dağılımları.....	34
<b>Tablo 4.</b> Üreme Problemi Olan 245 Bireydeki Minör Polimorfik Kromozomal Varyantlar ve Gruplardaki Dağılımları.....	35
<b>Tablo 5.</b> Genel Seride Saptanan Kromozomal Düzensizliklerin Gruplara Göre Dağılımı	36
<b>Tablo-6.</b> Genel Seride Saptanan Major Kromozomal Düzensizliklerin Gruplara Göre Dağılımı.....	36
<b>Tablo 7.</b> Genel Seride Saptanan Minör Polimorfik Kromozomal Varyantların Gruplara Göre Dağılımı.....	37
<b>Tablo 8.</b> Düşük Nedeni İle Başvuran Ailelerdeki Anne Yaşları.....	37
<b>Tablo 9.</b> Düşük Nedeni İle Başvuran Ailelerdeki Baba Yaşları.....	37
<b>Tablo10.</b> Düşük Öyküsü Olan Ailelerde Düşük Sayıları.....	38
<b>Tablo 11.</b> Ölü Doğum Nedeni İle Başvuran Ailelerdeki Anne Yaşları.....	38

<b>Tablo 12.</b> Ölü Doğum Nedeni İle Başvuran Ailelerdeki Baba Yaşları.....	38
<b>Tablo 13.</b> Ölü Doğum Öyküsü Olan Ailelerde Ölü Doğum Sayıları.....	39
<b>Tablo 14.</b> Anomalili Veya Ölen Çocuk Öyküsü İle Başvuran Ailelerdeki Anne Yaşları...	39
<b>Tablo 15.</b> Anomalili Veya Ölen Çocuk Öyküsü İle Başvuran Ailelerdeki Baba Yaşları...	39
<b>Tablo 16.</b> Anomalili Veya Ölen Çocuk Öyküsü Olan Ailelerde Anomalili veya Ölen Çocuk Sayıları.....	40
<b>Tablo 17.</b> Akraba Evliliğinin Düşük Sayısı Üzerine Etkisi.....	40
<b>Tablo 18.</b> Akraba Evliliğinin Ölü Doğum Sayısı Üzerine Etkisi.....	41
<b>Tablo 19.</b> Akraba Evliliğinin Konjenital Anomalili Veya Ölen Çocuk Sayısı Üzerine Etkisi.....	41
<b>Tablo 20.</b> Sigara Kullanımının Düşük Sayısı Üzerine Etkisi.....	41
<b>Tablo 21.</b> Sigara Kullanımının Ölü Doğum Sayısı Üzerine Etkisi.....	42
<b>Tablo 22.</b> Sigara Kullanımının Anomalili Veya Ölen Çocuk Sayısı Üzerine Etkisi.....	42
<b>Tablo 23.</b> Evli Olmayan Bayanlarda Akrabalığın Kromozomal Düzensizlikler Üzerindeki Etkisi.....	43
<b>Tablo 24.</b> Evli Olmayan Kadınlarda Sigara İçmenin Kromozomal Düzensizliklere Etkisi.	43

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ŞEKİL VE TABLO LİSTESİ.....	I
KISALTMALAR.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
SUMMARY.....	V

	Sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. ÜREME PROBLEMLERİ.....	4
2.1.1. Fetal Kayıplar.....	4
2.1.1.1. Fetal Nedenler:.....	4
2.1.1.2. Maternal Nedenler:.....	4
2.1.1.3. Paternal Nedenler:.....	5
2.1.1.4. Habituel Abortus Nedenleri:.....	5
2.1.2. İnfertilite.....	5
2.1.2.1. Kadın İnfertilitesinin Nedenleri:.....	5
2.1.2.2. Erkek İnfertilitesinin Nedenleri:.....	6
2.2. ÜREME PROBLEMLERİNE NEDEN OLAN CİNSEL GELİŞME DÜZENSİZLİKLERİ.....	6
2.2.1. Gonadal Farklaşma Bozukluğuna Bağlı İnterseksüalite Sendromları.....	6
2.2.1.1. Erkek Fenotipli İnterseksüalite Sendromları:.....	6
2.2.1.1.1. Klinefelter Sendromu.....	6
2.2.1.1.2. 46,XX Erkek.....	6
2.2.1.1.3. Erkek Turner Sendromu.....	7
2.2.1.2. Feminen Fenotipli İnterseksüalite Sendromları.....	7
2.2.1.2.1. Turner Sendromu.....	7
2.2.1.2.2. 46,XX, veya 46,XY Gonadal Disgenezis.....	7
2.2.1.2.3. Leydig Hücre Agenezisi.....	7
2.2.1.3. İnterseks Fenotipli İnterseksüalite Sendromları.....	7
2.2.1.3.1. Asimetrik Mikst Gonadal Disgenezis.....	7
2.2.1.3.2. Gerçek Hermafroditizm.....	8
2.2.1.3.3. Agonadizm.....	8
2.2.2. Genital Gelişme Bozukluğu İle İnterseksüalite Sendromları (Psödohermafroditizm).....	8
2.2.2.1. Kadın Psödohermafroditizmi.....	8
2.2.2.2. Erkek Psödohermafroditizmi.....	8
2.2.2.2.1. Androjenlere Hedef Doku Cevapsızlığına Bağlı Erkek Psödohermafroditizmi.....	9

2.2.2.2.1.1.	Komplet Androjen Duyarsızlık Sendromu (Testiküler Feminizasyon Sendromu).....	9
2.2.2.2.1.2.	İnkomplet Androjen Duyarsızlık Sendromu.....	9
2.2.2.2.1.3.	Erkek Fenotipinde Parsiyel Androjen Rezistansı.....	9
2.2.2.2.2.	Testesteron Metabolizmasının Periferik Dokulardaki Bozukluğuna Bağlı Erkek Psödohermafroditizmi.....	9
2.2.2.2.3.	Testesteron Biyosentezindeki Bozukluklara Bağlı Erkek Psödohermafroditizmi.....	9
2.2.2.2.4.	Anti Müllerien Hormon Sentezi Sekresyonu Bozukluğu ve Cevapsızlığı.....	10
2.2.2.3.	Diğer Genital Organ Gelişim Anomalileri.....	10
2.2.2.3.1	Hipospadias.....	10
2.2.2.3.2.	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Sendromu.....	10
<b>2.3.</b>	<b>KROMOZOM DÜZENSİZLİKLERİ (MAJOR KROMOZOMAL ANORMALLİKLER).....</b>	<b>10</b>
<b>2.3.1.</b>	<b>Kromozomlardaki sayısal düzensizlikler.....</b>	<b>12</b>
2.3.1.1	Öploidi:.....	12
2.3.1.2.	Anöploidi:.....	12
<b>2.3.2.</b>	<b>Kromozomlardaki Yapısal düzensizlikler.....</b>	<b>14</b>
2.3.2.1.	Dengesiz Yapısal Kromozom Düzensizlikleri.....	14
2.3.2.1.1.	Duplikasyon.....	14
2.3.2.1.2.	Delesyon.....	14
2.3.2.1.3.	İzokromozom.....	15
2.3.2.1.4.	Ring Kromozom.....	15
2.3.2.1.5.	Disentrik Kromozom.....	15
2.3.2.2.	Dengeli Yapısal Kromozom Düzensizlikleri.....	17
2.3.2.2.1.	Translokasyonlar.....	17
2.3.2.2.1.1.	Resiprokal (Karşılıklı) Translokasyonlar.....	17
2.3.2.2.1.2.	Robertson Tipi Translokasyon.....	20
2.3.2.2.1.3.	İnsersiyonel Translokasyon.....	21
2.3.2.2.2.	İnversiyonlar.....	21
2.3.2.2.3.	Marker Kromozom.....	23
<b>2.4</b>	<b>KROMOZOMAL POLİMORFİZM (MİNÖR POLİMORFİK KROMOZOMAL VARYANTLAR).....</b>	<b>23</b>
<b>2.5.</b>	<b>DENGELİ KROMOZOMAL ANOMALİ TAŞIYICILARINDA GENETİK DANIŞMA.....</b>	<b>25</b>
<b>2.6.</b>	<b>X KROMATİNİ.....</b>	<b>25</b>
<b>3.</b>	<b>MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>27</b>
<b>3.1.</b>	<b>MATERYAL.....</b>	<b>27</b>
3.1.1.	Araştırma Populasyonu.....	27
3.1.2.	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	27
3.1.3.	Solüsyonlar.....	28
3.1.4.	X Kromatin Tespiti İçin Gerekli Solüsyonlar.....	29
3.1.5.	Diğer Gereçler.....	29
<b>3.2.</b>	<b>YÖNTEM.....</b>	<b>30</b>
3.2.1.	Kromozomların Elde Edilmesi.....	30
3.2.2.	Giemsa Bantlama.....	31
3.2.3.	Değerlendirme.....	31
3.2.4.	Buccal Smear'den X Kromatin Elde Etme Yöntemi.....	31



3.2.5.	İstatistiksel Değerlendirme.....	32
4	BULGULAR.....	33
5	TARTIŞMA.....	44
6	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
7.	KAYNAKLAR.....	50



## ÖZET

# ÜREME PROBLEMİ OLAN BİREYLERDE SİTOGENETİK İNCELEMELER

Arş.Grv. Halit Akbaş

Bu çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Tanı Laboratuvarına üreme problemlerinin değişik ön tanıları ile başvurmuş olan erkek ve bayanların, herhangi bir kromozomal anomali taşıyıp taşımadıklarının araştırılması ve belirlenen kromozomal anomali oranlarında etkin olabilecek faktörlerin pedigrî çalışması ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla, 245 bireyin kromozom analizleri yapılmıştır. Kromozomlar lenfosit doku kültürü tekniği ile elde edilerek giemsa bantlama tekniği ile bantlanmıştır. Metafazlar 10X ve 100X' lük immersiyon objektifle mikroskopta incelenmiştir. Otomatik görüntü analiz sistemi ile karyotipler hazırlanıp değerlendirilmiştir. Bireylerin pedigrîlerinden elde edilen ailesel bilgiler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Toplam 245 bireyden oluşan çalışma serisinde major düzeydeki kromozomal düzensizlik oranı %6.53(16/245) olarak tespit edilmiştir. minör polimorfik kromozomal variantlar dahil edildiğinde ise bu oran %11.42'ye yükselmiştir.

Tekrarlayan fetal kayıpları olan çiftlerden oluşan birinci grupta %2.19, kadınlardan oluşan ikinci grupta %23 ve erkeklerden oluşan üçüncü grupta ise %17,64(3/17) oranında major kromozomal düzensizlik saptanmıştır.

Toplam 245 bireyden oluşan çalışma serisinde %4.89 oranında, özellikle fetal kayıplı çiftlerden oluşan birinci grupta ise %8.79 gibi yüksek oranda minör polimorfik kromozomal variantlar saptanmıştır.

Yapılan pedigrî analizleri ile, diğer genetik ve genetik olmayan faktörlerin üreme problemleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiş olup; akraba evliliklerinin abortus sayısı, ölü doğum sayısı ve konjenital anomalili veya ölen çocuk sayısı üzerinde etkili olmadığı saptanmıştır.

Çalışma serisindeki bireylerin pedigrî analizlerinden, sigara kullanımının da abortus sayısı, ölü doğum sayısı ve konjenital anomalili veya ölen çocuk sayısı üzerinde etkili olmadığı görülmüştür.

Çalışma sonunda elde edilen bulgular, üreme problemlerine neden olan etyolojik faktörler içinde kromozomal anormalliklerin önemli rol oynayabileceğini ve bölgemizde

üreme problemi olan bireylerde, özellikle kadınlarda, sitogenetik araştırmanın yapılmasının gerekliliğini ortaya koymuştur.

Anahtar Sözcükler: üreme problemleri, fetal kayıp, abortus, major kromozomal düzensizlikler, minör kromozomal düzensizlikler, akraba evlilikleri, sigara kullanımı



## SUMMARY

### GENETICS STUDIES IN PATIENT WHO HAS REPRODUCTIVE PROBLEMS

The aim of this study is to evaluate the correlation of chromosomal aberrations and some other genetics and non genetics related factors, with reproductive problems in males and females. The patients who have been prediagnosed as reproductive problems were screened for chromosomal aberration.

Chromosome analysis of 245 prediagnosed patient were realised by harvesting chromosomes from peripheral lymphocyt culture and prepared by GTG and HRB technics, and than scored under the microscope by 10X and 100X magnification.

The rate of major chromosomal abnormality were found as 6.53% (16/245) in total of 245 individual. This rate raised to 11.42 % in addition of minor polymorphic chromosomal variants.

Major chromosomal abnormality incidence were found as 2,19 % in the groups of who has recurrent abortion, 23 % in females group and 17.64 % (3/17) in males group.

The rate of minor polymorphic chromosomal variants is found to be 4.89 %. The first group which consisted the couples with fetal wastage showed 8.79 % of minor polymorphic chromosomal variants.

The effects of other genetics and nongenetics related factors on reproductive problems, were checked by pedigree analysis. No corelation were found; between the rate of consanguinity of the parents, addiction to cigarettes and the number of abortions, stillbirths, congenital anomalies and child deaths.

The finding of our study indicate that; within the etiologic factors of reproductive problems, chromosomal abnormalities have an important role and especially women who have reproductive problems should be checked cytogeneticly.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Özelliğın kuşaktan kuşağı değişmeden aktarılmasını sağlayan kromozomlar şekil, büyüklük, sayı gibi pek çok bakımdan her canlı türü ve o tür içindeki ait olduğı kişi bakımından sabit ve ayırtkan niteliktedir. Normalde 23 çift olan insan kromozomlarının 22 çifti otozomal ve bir çifti de gonozomal kromozomlardan oluşmaktadır. Bu kromozomlar kimi zaman hem sayı, hem şekil ve hem de yapı bakımından değişiklik gösterebilirler ki bu durum kromozomal hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur. Toplumdaki her 200 kişiden birinde kendini gösterebilen kromozomal düzensizlikler, kullanılan yeni tekniklerle (bantlama, fluoresans, otoradyografi, rekombinant DNA ve FISH gibi) bugün kolaylıkla saptanabilmektedir (1).

Mutant genler ve kromozomal düzensizlikler gamet oluşum düzenini bozabilir ve normal embriyonik gelişmeyi zayıflatabilirler. parental kromozomal düzensizliklerden kaynaklanan anöploid segregasyonun yanı sıra post zigotik bir faktör, mozaizizm oluşturan erken bölünme evrelerindeki kontrol edilemeyen kromozom dağılımına yol açabilir (2).

Genel populasyonda bildirilen kromozom düzensizliklerinin frekansı % 1 den düşük iken değişen üreme problemlerine sahip hasta gruplarında bu oran her zaman yüksek saptanmıştır (1,3). Sterilite ve fertilitenin değişik klinik tanılarına sahip 782 bireydeki kromozomal düzensizliklerin yaygınlığı (%13) genel populasyondan oldukça yüksek olduğu ifade edilmektedir (2).

Tekrarlayan spontan abortusun çocuk sahibi olmak isteyen her yüz çiftin birini etkilediğı ve geniş bir kısmının orjininde genetik olduğu varsayılmaktadır (4,5). Daha önce tekrarlayan fetal kayıplı çiftler üzerinde yapılmış olan araştırmalarda kromozom anomali oranının % 0 ve % 50 arasında değiştığı belirtilmektedir (6).

Kromozomal anormallikler sterilite ve infertilitenin altında yatan temel nedenlerdir(2). Kromozom anormallikleri erkekler arasında daha yaygın olmalarına rağmen hem erkek hemde kadınlarda infertiliteye neden olabilirler (7). ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) uygulanan infertil çiftlerde yapılan sitogenetik analizlerde %3.6 (8), %7.2 (9) ve %13 (2) gibi yüksek oranlarda kromozomal anormallikler saptanmıştır.

Üreme problemi olan kadınlardaki kromozomal düzensizlik oranının %26.4 olduğu ve bu oranın toplum genelindeki kadınlar için %0.4 olan kontrol frekansından (3) önemli oranda farklı olduğu belirtilmektedir (2).

Çocuksuz çiftlerin yaklaşık yarısında erkek infertilitesi, gebelik başarısızlığına katkısı olan bir faktördür(10).Kusurlu üreme uygunluğu olan 158 erkekteki kromozomal düzensizliklerin normal fertil erkeklere oranı %17 olarak bulunmuştur (2). Daha önce yapılmış olan çalışmalarda infertil erkeklerde görülen kromozomal anomali sıklığı %15.7 ile %22 arasında değişen oranlarda tespit edilmiştir (11,12). ICSI uygulanan çiftlerin erkeklerinde ise %2.9 ile %6.1 arasında değişen oranlarda kromozomal dizensizlik tespit edilmiştir (8,9,13).

Anormal kromozomal durumların tümünde, erkek taşıyıcıların sterilitesinin spermatogenezdeki bir defektten kaynaklandığı düşünülmektedir. Benzer anormallikleri olan bayan taşıyıcılarda ise gametogenezin buna rağmen etkilenmediği, bu nedenle bayanlarda spontan abortus veya malforme çocuk sahibi olma riski görünürken, erkek taşıyıcılarda kromozomal anormalliklerin sterilite veya subfertiliteye yol açmakta olduğu belirtilmektedir(2).

Evlenecek kişilerin rastgele olmayan evlilik yapmaları, toplumdaki gen sıklığının değişmesine yol açar. Akraba evliliklerinin erken yaş çocuk ölümlerini, spontan abortusu ve steriliteyi anlamlı derecede artırmakta olduğu ifade edilmektedir (1).

Sigara içme, insanların somatik hücrelerinde genetik değişikliklere yol açmakta, içenlerde içmeyenlere oranla yüksek oranda düzensizlik içeren hücre (%4.22) ve yapısal kromozom dizensizliği (%3.77) belirlenmiştir (14). Kromozomal bozulma yapısal değişiklikleri, kardeş kromatid değişimlerini ve mikronükleusları kapsar (15). hamilelik esnasında sigara kullanımının, düşük doğum ağırlığına, fetüsün gelişmemesine, spontan abortuslara, erken doğumlara ve prenatal ölümlere neden olduğu, erkeklerde sperm anormallik oranını artırdığı saptanmıştır (16).

Dengeli kromozom anomalisi taşıyıcılarının belirlenmesi, bu kişilerin gebeliklerinde yapılacak fetal kromozom analizleri ile sağlıklı çocuk sahibi olmalarını sağlamakta, aynı zamanda bu durum ailevi olabileceğinden ailedeki diğer riskli kişilerin de belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca geçmişte oluşan fetal kayıpların nedeni de belirlendiğinden gerek aile gerekse gebelikleri izleyen jinekolog rahatlamakta ve gereksiz pek çok testin yapılmasına da gerek kalmamaktadır.

Bu çalışmada 2000-2002 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Tanı Laboratuvarına, en az bir yıl evli olmalarına rağmen herhangi bir nedenle (fetal kayıp, anomalili doğum öyküsü ve infertilite) çocuk sahibi olamamış çiftler veya fertilité problemlerinin değişik ön tanıları ile (Klinefelter, Turner, Testiküler Feminizasyon, Primer Amenore, Gonadal Disgenesis ve Hipogonadizm) başvurmuş olan erkek ve bayanların, herhangi bir kromozomal anomali taşıyıp taşımadıklarının araştırılması ve belirlenen kromozomal anomali oranlarında etkin olabilecek faktörlerin (cinsiyet, akraba evlilikleri, gebelik öykülerindeki özellikler, sigara tüketimi, kromozom anomali tipi ve olaya katılan kromozomlar) pedigrî çalışması ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ÜREME PROBLEMLERİ

#### 2.1.1. Fetal Kayıplar

Gebeliğin herhangi bir döneminde embriyo yada fetüsün ölümüne “fetal kayıp” denir. Gebeliğin 20. haftadan önce kendiliğinden yada provokasyonla sonlanması veya sonlandırılmasına ise “abortus” denir.

-Spontan Abortus: gebeliğin 20. haftadan önce kendiliğinden sonlanmasıdır.

-Habituel Abortus: 20. haftadan önce, arka arkaya iki yada daha fazla gebelik kaybı öyküsüdür. Toplumdaki sıklığı % 1’dir.

-Missed Abortus: fetusun 20. haftadan önce ölmesi ve en az sekiz hafta boyunca uterus içinde kalması durumudur.

-Fetal Ölüm: Gebeliğin 20. haftasından sonraki dönemde, fetüsün intra uterin olarak ölmesidir.

Fetal kayıpların etyolojisinde etkili olan faktörler fetal, maternal ve paternal nedenler olmak üzere üç grupta incelenir (6).

#### 2.1.1.1. Fetal Nedenler:

- a- Kromozom ve Gen Anomalileri
- b- Germ Hücre Defektine Bağlı Olarak Hatalı Gelişme

#### 2.1.1.2. Maternal Nedenler:

- a- Genetik Faktörler (annenin kromozom anomalileri açısından taşıyıcılığı)
- b- Sistemik Hastalıklar
- c- Kronik Hastalıklar
- d- Paraziter Hastalıklar
- e- Endokrin Nedenler
- f- İmmünolojik Hastalıklar
- g- Hipertansiyon ve Kollagen Doku Hastalıkları
- h- Teratojenite
- ı- Malnütrisyon (folik asit ve protein eksikliği)
- j- Aşırı Stres, Alkol, Sigara veya Uyuşturucu



k- Travmalar

l- Genital Anomali ve Hastalıklar

#### **2.1.1.3. Paternal Nedenler:**

a- Genetik Faktörler (babanın kromozom anomalisi bakımından taşıyıcılığı).

b- Babada Oligospermi ve Teratospermi Gibi Fertilizasyonu Etkileyen Durumlar.

#### **2.1.1.4. Habituel Abortus Nedenleri:**

1- Genetik Faktörler (parental dengeli taşıyıcılık, gonadal mozaizm ve letal tek gen hastalıkları)

2- Maternal Faktörler

a- Müllerian Anomaliler

b- Endokrin Sistem Bozuklukları

c- Genital Sistem Yapı Anomalileri.

### **2.1.2. İnfertilite**

Genital aktivitenin mevcut olduğu doğurganlık çağında, çiftlerin arzularına rağmen 10-12 ay içinde çocuk sahibi olamama durumunda infertilite söz konusudur. İnfertilite nedenlerinin % 60'ı kadına, %25-30'u erkeğe aittir. Bununla birlikte %40 oranında infertilite nedenleri kadın ve erkekte ortaktır (17).

#### **2.1.2.1. Kadın İnfertilitesinin Nedenleri:**

1- Kromozom Anormallikleri,

2- Ovulasyonla İlgili Düzensizlikler,

3- Oosit Faktörü,

4- Tubalara Ait İnfertilite Nedenleri,

5- Endometriosis

6- İmplantasyon Başarısızlıkları

7- Tekrarlayan Düşük

8- Yaşam Biçimi

9- Psikolojik ve Mesleki Faktörler (7).

### **2.1.2.2. Erkek İnfertilitesinin Nedenleri:**

#### **1- Endokrin ve Kromozomal Nedenler,**

a- Hipotalamik Hipofizer Fonksiyon Bozuklukları

b- Testiküler Fonksiyon Bozuklukları

-Kromozom Anomalileri

-Doğmalık Anorşi

-Androjen Yapım Bozukluğu ve Androjen Rezistansı

c- Tiroid Fonksiyon Bozuklukları

d- Sürrenal Fonksiyon Bozuklukları

#### **2- Primer Testiküler Nedenler,**

#### **3- Post Testiküler Nedenler (18).**

## **2.2. ÜREME PROBLEMLERİNE NEDEN OLAN CİNSEL GELİŞME DÜZENSİZLİKLERİ**

### **2.2.1. Gonadal Farklılaşma Bozukluğuna Bağlı İnterseksüalite Sendromları**

Gonadal gelişmedeki bozukluklar genellikle seks kromozomlarındaki anomali sonucu ortaya çıkmakta ve sitogenetik incelemede karyotip analizleri ile saptanabilen kromozomal yapı bozuklukları ile birliktedirler.

#### **2.2.1.1. Erkek Fenotipli İnterseksüalite Sendromları:**

##### **2.2.1.1.1. Klinefelter Sendromu**

Fenotipik olarak erkek olan ancak erişkin dönemdeki infertilite ve hipogonadizm nedeniyle tanımlanabilen bu hastalarda azospermi, küçük testis seminifer tüplerde hiyalinizasyon ve Leydig hücrelerinde hiperplazi bildirilmiştir. Kromozom kuruluşları 47,XXY dir.

##### **2.2.1.1.2. 46,XX erkek**

Karyotipi 46,XX olmasına karşılık fenotipi erkektir. Testiküler atrofi, jinekomasti ve infertilite görülür.

#### **2.2.1.1.2. Erkek Turner Sendromu**

Karyotipi 45,X/46,XY, fenotipi erkektir. Hipogonadizmle karakteristik bu sendromda gonadlar displazik olmakla birlikte testistir. Diğer belirtilerin bazıları kısa ve yele boyun, hipertelorizm ve kubitus valgustur.

#### **2.2.1.2. Dişi Fenotipli İnterseksüalite Sendromları**

##### **2.2.1.2.1. Turner Sendromu**

Fenotipi kadın olan bu sendromda primer amenore, primer hipogonadizm, kısa boy ve çeşitli somatik anomaliler görülür. Kromozom kuruluşu 45,X 'tir.

##### **2.2.1.2.2. 46,XX, veya 46,XY Gonadal Disgenezis**

Fenotipi tamamen kadın olan bu sendromda gonadlar fibröz bant halindedir. Karyotipte 46,XX veya 46,XY gözlenir. Boy normal veya uzundur. Primer gonad fonksiyon yokluğu sonucu gonadotropinler yüksek, gonad hormonları düşük konsantrasyonlardadır.

##### **2.2.1.2.3. Leydig Hücre Agenezisi**

Fenotipi kadın karyotipi 46,XY olan bu sendromda karakteristik belirtiler primer amenore ve meme gelişmemesidir. İç genitalerde müller kanalı deriveleri (uterus ve tubalar) yoktur ve karakteristiktir. Kör bir uçla sonlanan vajina genellikle 4-5cm derinliğindedir.

#### **2.2.1.3. İnterseks Fenotipli İnterseksüalite Sendromları**

##### **2.2.1.3.1. Asimetrik Mikst Gonadal Disgenesis**

Dış genitaler, normal erkekten normal kadına kadar pek çok fenotipi gösterirler. Bu olgularda hem testis hemde fallop tüpleri, uterus ve vajenin üst kısmı birlikte bulunur. Olguların tümü X kromatin negatiftir. Hastalarda en sık rastlanan fenotip 46,XY ve mozaik olanlardır.

### **2.2.1.3.2. Gerçek Hermafroditizm**

Bir kişide hem testis hem de over dokusunun bulunması halidir. Bu olguların %80 kadarı X kromatin pozitifdir. Hastaların %30 u mozaik, %50 si 46,XX ve %20 si de 46,XY kromozom kuruluşuna sahiptir.

### **2.2.1.3.3. Agonadizm**

Bu nadir interseksüalite sendromunda gonadlar yoktur. Genotipik inceleme 46,XY erkek karyotipi gösterirken fenotipik yapı kadındır.

### **2.2.2. Genital Gelişme Bozukluğu İle İnterseksüalite Sendromları (Psödohermafroditizm)**

Bu grupta karakteristik olarak kromozomal yapı normal ve belirli bir cinse, kadın veya erkeğe aittir ve bu karyotipe uygun gonad vardır. Ancak iç veya dış genitalyada karşı cinse ait özellikler gözlenir.

#### **2.2.2.1. Kadın Psödohermafroditizmi**

Karyotip 46,XX kromatin pozitif ve buna uygun olarak overler vardır. Ancak dış genitaler interseks veya erkek özelliktedir. Konjenital adrenal hiperplazinin bu konu ile ilgili hemen hepside otozomal resesif kalıtım gösteren iki tipi vardır:

- a- Virilizan Adrenal Hiperplaziler
- b- Transplasental Yolla Gelen Maternal Androjenlere veya Progesteronlara Bağlı Kadın Psödohermafroditizmi

#### **2.2.2.2. Erkek Psödohermafroditizmi**

Karyotipi XY seks kromatini negatif ve genetik seksle uyumlu erkek gonadları (testis) olan bir kişide, genital yapıda değişik derecelerde karşı cinse ait özelliklerin bulunması halidir. İki tipi vardır:

### **2.2.2.2.1. Androjenlere Hedef Doku Cevapsızlığına Bağlı Erkek Psödohermafroditizmi**

#### **2.2.2.2.1.1. Komplet Androjen Duyarsızlık Sendromu (Testiküler Feminizasyon Sendromu):**

Fenotipi tamamen kadın hatta cazip kadın, buna karşılık karyotip 46,XY ve gonadlar testistir. Dış genital kadın genitalyası görünümünde olup, kör bir vajinal ceple sonlanır.

#### **2.2.2.2.1.2. İnkomplet Androjen Duyarsızlık Sendromu**

Genotip 46,XY ve X kromatini negatif olan bu tür hastalarda fenotipik görünüm geniş varyasyonlar gösterir. En belirgin bulgular hipospadias ve puberte ile gelişen jinekomastidir. Azoospermi mevcut olup testisler ufak, germinal yapıda displazi ve duraklama vardır.

#### **2.2.2.2.1.3. Erkek Fenotipinde Parsiyel Androjen Rezistansı**

Jinekomasti ve hipoplazik erkek genitalyası ile karakterize olup androjen duyarsızlığının en hafif şeklidir. Genotip 46,XY dir.

### **2.2.2.2.2. Testesteron Metabolizmasının Periferik Dokulardaki Bozukluğuna Bağlı Erkek Psödohermafroditizmi**

Genotip XY karyotipi ve X kromatin negatifliği ile erkektir. Gonadlar testis olup normal histoloji gösterirler. İç genitelyalar normal iken dış genitalya normal erkek gelişimini yapamaz.

#### **2.2.2.2.3. Testesteron Biyosentezindeki Bozukluklara Bağlı Erkek Psödohermafroditizmi**

Karyotip 46,XY seks kromatini negatiftir. Testesteron düşüklüğü nedeniyle artan LH stimülasyonundan leydik hücreleri hiperplaziktir.

#### **2.2.2.2.4. Anti Müllerien Hormon Sentezi Sekresyonu Bozukluğu ve Cevapsızlığı**

Anti müllerien hormonun eksikliği veya etkisizliği ile ortaya çıkan bir durumdur. Dış görünüşü erkek olan vakalarda uterus ve tubalar bulunur. Kriptorşidizm görülür. Otozomal resesif bir kalıtım gözlenmekte olup, anti müllerien hormonunu kodlayan gen 19. kromozom üzerindedir.

#### **2.2.2.3. Diğer Genital Organ Gelişim Anomalileri**

##### **2.2.2.3.1. Hipospadias**

Üretranın penisin ucunda sonlanmayıp, penisin ventral yüzüne açılması halidir. Bu tip hastaların bir kısmının 46,XX, bir kısmının da mozaik olduğu (45,X/46,XY veya 46,XX/46,XY) tespit edilmiştir.

##### **2.2.2.3.2. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Sendromu**

Vajinanın konjenital yokluğu ve/veya müller kanallarına ait yapılarda anomalilerin bulunmasıdır. Bu tip hastalarda sekonder seks karakterleri iyi gelişmiş olup 46,XX karyotipi ile birlikte primer amenore gözlenir (19).

### **2.3. KROMOZOM DÜZENSİZLİKLERİ (MAJOR KROMOZOMAL ANORMALLİKLER)**

Kalıtsal özelliklerin kuşaktan kuşağa değişmeden aktarılmasını sağlayan kromozomlar şekil, büyüklük, sayı gibi pek çok bakımdan her canlı türü ve o tür içindeki ait olduğu kişi bakımından sabit ve ayırt edici niteliktedir. Normalde sayıları 23 çift=46 olan insan kromozomları kimi zaman hem sayı, hem şekil, ve hem de yapı bakımından değişiklik gösterebilirler ki bu durum kromozomal hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur.

Kromozom düzensizlikleri fenotip üzerine etkilerine göre de “dengeli” ve “dengesiz” olarak isimlendirilir. Dengesiz kromozom anomalileri sayısal veya yapısal yada her ikisini de içerebilirler. Genom içinde bazı genlerin artması ve azalmasına yol açtıklarından fenotip

etkilenmektedir. Dengeli anomaliler ise translokasyonlar ve inversiyonlar gibi yapısal değişiklikler olup genom içinde yalnızca yer değişimine yol açtıklarından fenotip etkilenmemektedir. Ancak "de novo" ve mikroskobik olarak dengeli görünen bazı yapısal değişikliklerde fenotipin etkilendiği görülmekte ve bu durum submikroskobik dengesizliklerle (delesyon ve duplikasyon) açıklanmaktadır (6).

## Kromozomal Düzensizlik İnsidansı

Kromozomal düzensizlik insidansı incelenen popülasyona göre değişmektedir.

**Tablo 1.** Kromozomal Düzensizlik İnsidansı

Anormal Karyotip	ilk trimester abortları	>35 Yaş Annelerin fetusları	Canlı doğumlar
Toplam insidans	1/2	1/50	1/60
Sayısal Anomali(%) (anöplöidi, poliplöidi)	%96	%85	%60
Yapısal Anomali(%)			
Dengeli	-	%10	%30
Dengesiz	%4	%5	%10

10000 gebeliğin 8500 ünün canlı doğduğu (%85) ve bunlardan 50 sinin (~%0.6) çeşitli kromozom düzensizlikleri taşıdığı bildirilmiştir. Bu kromozom düzensizliklerinin 16'sı ise dengeli kromozom anomalileridir (~%0.2). Dengeli kromozom düzensizlikleri 'de novo' oluşabileceği gibi ailevi de olabilmektedir (20).

### 2.3.1. Kromozomlardaki sayısal düzensizlikler

#### 2.3.1.1. Öploidi:

Haploid kromozom sayısının, katları halinde artmasına öploidi denir. Haploidi ( $n=23$ ); eşey hücrelerindeki temel kromozom sayısını gösterir. Diploidi ( $2n=46$ ); Fertilizasyon sonucu, insan hücrelerinde ulaşılan kromozom sayısıdır. Triploidi ( $3n$ ) ve tetraploidi ( $4n$ ) bu gruba ait anomalilerdir. Daha çok düşük materyallerinde rastlanan bu anomaliler yaşarla bağdaşmazlar. Canlı doğabilen poliploidiler ise sahip oldukları ağır malformasyonlar nedeniyle kısa sürede yaşamlarını yitirirler.

#### Öploidinın Oluş Nedenleri:

Hücre bölünmesi sırasındaki kusurlar nedeniyle ortaya çıkan öploide temel kusur, hücrede çekirdek bölünmesi olduğu halde stoplazma bölünmesinin olmamasıdır.

a. Endomitoz: Hücre bölünmesinde kromozomlar katı kadar çoğalır, mitoz bölünmenin ilk iki evresi (profaz ve telofaz) gerçekleşir, fakat anafaz ve telofaz olmaz, hücre ve stoplazma bölünmesi oluşmaz. Böylece kromozom sayıları her bölünmede katı kadar artmış olur.

b. Endoreduplikasyon: Endomitozda olduğu gibi kromozomlar katı kadar artar yada diğer bir deyişle kromatidler bölünür, fakat hücre bölünmesi gerçekleşmediği için, sentromerlerinden birbirine tutunmuş durumdaki çok sayıda kromatitten oluşmuş olan kromozomlar (4-8kromatid) ortaya çıkar.

#### 2.3.1.2. Anöploidi:

Temel kromozom sayısının katları kadar olmayan artma yada eksilmelere anöploidi denir. 21. kromozom dışındaki otozomların tüm nonmozaik monozomileri letaldir. Canlı doğumlarda en sık 21, 18. ve 13. kromozomun trizomisine rastlanır.

**Anöploidinın Oluş Nedenleri:** hücre bölünmesi sırasındaki kusurlar nedeniyle oluşur. Başlıca iki türü vardır.



a. Kromozom Ayrılmaması (nondisjunction): Hücre bölünmesinin metafaz safhasında bazen kromozomlar uzunlamasına bölünüp her bir kromatidin ayrı kutuplara gitmesi gerekirken bölünemez ve bir kutba iki kromatid giderken diğer kutba kromozom gitmez. Bu olaya kromozom ayrılmaması denir. Bu olay döllenmeden sonraki evrelerde mitoz bölünmelerde gerçekleşecek olursa kişinin somatik hücrelerinde mozaizm söz konusu olacaktır.

Kromozom ayrılmamasının önemli olanı mayoz hücre bölünmesi sırasında ortaya çıkar. Kromozomun ikiye bölünüp her birinin ayrı ayrı kutuplara gidememesi sonucu hücrelerden birinde söz konusu kromozom hiç bulunmazken diğer hücrede bir yerine iki tane bulunur. Sonuçta bu gametlerden oluşacak zigotlardan biri ilgili kromozom bakımından **monozomik**, diğeriye **trizomik** olacaktır.

b. Kromozomların anafazda geri kalması: Anafaz lag da denen bu olayda, normal olarak uzunlamasına bölünerek kutuplara çekilmesi gereken kromozomlardan biri anafaz safhasında geri kalır. Geri kalan bu kromozom, ya özdeşinin bulunduğu kromozom grubuna katılır yada bölünme sırasında ortadan kaybolur. Bu durumda bu gametlerden oluşacak olan zigotlar yine ilgili kromozom bakımından ya monozomik yada trizomik olacaktır.

#### **Anöplöidi türleri:**

- **Monozomi:** Kromozomlardan herhangi birinin iki (bir çift) yerine bir tane bulunmasıdır ( $2n=45$ ).

- **Trizomi:** Kromozomlardan herhangi birinin iki (bir çift) yerine 3 tane bulunması durumudur ( $2n+1$ ).

-**Tetrazomi:** Ya belli bir homolog kromozom çiftinden iki yerine 4 tane bulunması ( $2n+2$ ), yada iki ayrı homolog çiftin trizomilerinin olmasıdır ( $2n+2048,XX,(+1;+4)$ ).

-**Nullizomi:** Herhangi kromozom çiftlerinden birinin bulunmaması yani karyotipten 1 çift kromozomun eksilmesi ( $2n-2=44$ ).

-**Mozaizm:** Aynı zigottan kaynaklanan bir organizmada, kromozom sayıları birbirinden farklı birden çok doku yada hücre bulunması durumudur. Nedeni mitoz bölünmedeki kromozom ayrılmaması yada kromozomların anafazda geri kalmasıdır. Soma hücrelerinde ortaya çıkan bu durum, kişinin hücrelerinin değişik sayıda kromozom içermesine neden olur.

### **2.3.2. Kromozomlardaki Yapısal düzensizlikler**

Yapısal kromozom düzensizliklerinin nedeni, aynı yada değişik kromozomlardaki kırılma ve yeniden düzenlenmelerdir. Bunlar "de novo" ve "ailesel" olmak üzere ikiye ayrılırlar. Nadiren kendiliğinden meydana gelen kromozom kırıkları, genellikle kırılmayı sağlayan ajanlarla (iyonize, radyasyon, bazı viral enfeksiyonlar ve bazı kimyasal maddeler) meydana gelirler (20). 'De novo' olarak isimlendirilen bu durum dışında ailevi formları da vardır. Anne ve babadaki dengeli bir değişimin ürünü olarak dengeli ve dengesiz yeni bireyler oluşabilir. Yapısal kromozom anomalilerinde kromozomların belirli bölgeleri etkilendiğinden "parsiyel" monozomi, trizomi veya tetrazomiden söz edilir.

#### **2.3.2.1. Dengesiz Yapısal Kromozom Düzensizlikleri**

Dengesiz yapısal kromozom düzensizliklerinde genetik materyalin belli bir bölgesinde artma (duplikasyon) ve/veya belli bir bölgede eksilme (delesyon) sözkonusudur. Klinik tablo, duplike olan veya delesyona uğrayan kromozom bölgesinin büyüklüğüne ve o bölgedeki genlerin fonksiyonlarına göre değişmektedir. Dengesiz yapısal kromozom anomalilerini duplikasyon, delesyon, izokromozom, ring kromozom ve disentrik kromozom olarak ayırabiliriz.

##### **2.3.2.1.1. Duplikasyon**

Duplikasyonlar, mayoz bölünme sırasında, homolog kromozomlar arasındaki eşit olmayan krossing-over sonucu, yada translokasyon veya inversiyon taşıyıcılarının verbilecekleri dengesiz gametlerden oluşacak zigotlardan ortaya çıkar. Bir kromozom segmentinin iki veya daha fazla kopya halinde bulunmasını anlatır.

##### **2.3.2.1.2. Delesyon**

Delesyon, bir kırılma sonucu kromozomun belli bir bölgesinin kopup kaybolması sonucunda meydana gelir. Bu kopma terminal bölgede olursa "terminal delesyon", ara bölgede olursa "interstisyel delesyon" adını alır. Bu durum de novo olabileceği gibi, dengeli

translokasyon yada inversiyon taşıyıcılarının verebilecekleri dengesiz gametlerden de oluşabilir.

#### **2.3.2.1.3. İzokromozom**

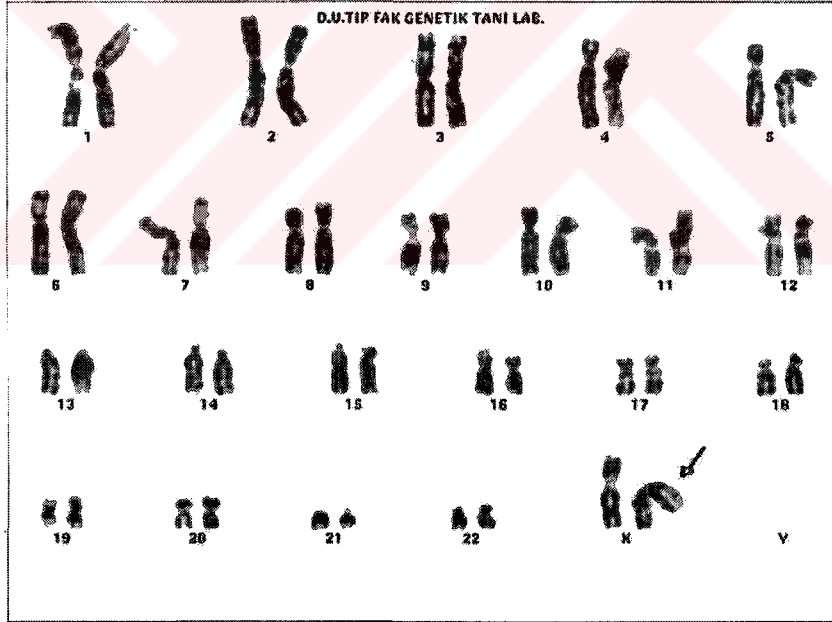
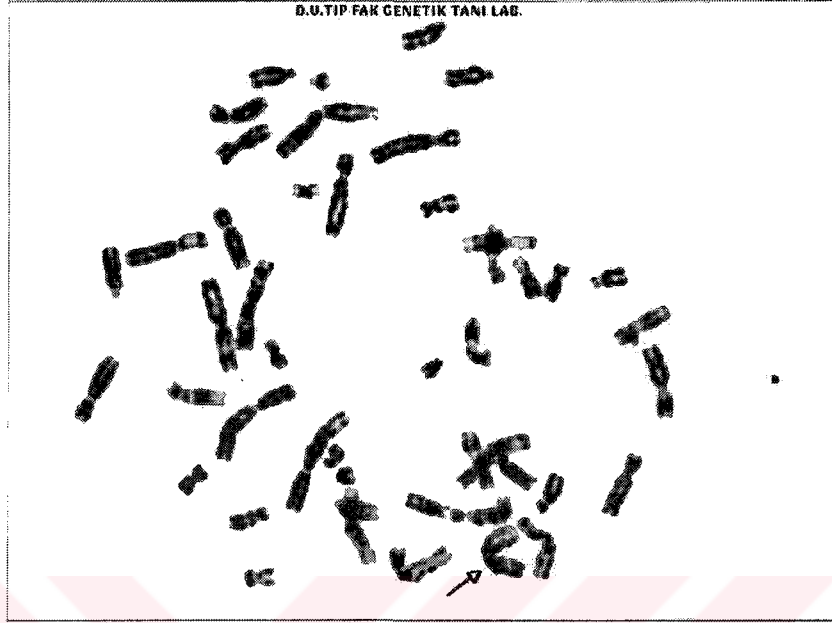
Metafaz safhasında kromozomlar sentomerlerinden boylamasına bölünerek, iki kromatide ayrılarak yavru hücrelere geçerler. Ancak bir hata sonucu boylamasına bölünecek olan sentomer, enlemesine de bölünebilir. Bu durumda yavru hücrelerden birinde yalnızca kromozomun kısa kolları bulunurken diğerinde yalnızca uzun kollar bulunur. Buna karşılık hücrelerin birinde kısa koldaki, diğerinde uzun koldaki genler hiç bulunmaz ve oluşacak yeni kromozomun iki kolunda da aynı genler bulunur. İşte sentomerlerin enlemesine bölünmesi sonucu ortaya çıkan medyan görünümlü bu kromozomlara izokromozom denir. Bu kromozom anomalisi en çok turner sendromlu olgularda, X kromozomunun uzun kolunda görülür (Şekil 1).

#### **2.3.2.1.4. Ring Kromozom**

Bir kromozomun her iki ucunun kırılarak, bu kırık uçların birbirleri ile birleşmesi ve halka şeklini alması sonucu ring(yüzük) kromozom oluşur. Sentromersiz kalan iki distal segment kaybolduğundan, bu kromozomun terminal bölgeleri için monozomilere yol açar. Bu durum en çok X kromozomunda görülür.

#### **2.3.2.1.5. Disentrik Kromozom**

Biri aktif diğeri inaktif olmak üzere iki sentomer içeren bu kromozomlar parasentrik inversiyonların bir ürünü yada homolog kromozomlar arasındaki crossing-over hatalarıyla ortaya çıkarlar. En çok X kromozomunda görülmesine rağmen Y, 15 ve 22. kromozomlara ait disentrik kromozomlar da bilinmektedir.



Şekil 1. X Kromozomunda q İzokromozomu Saptanan [46,XX,i(Xq)] Bir Hastaya Ait Karyotip

### 2.3.2.2. Dengeli Yapısal Kromozom Düzensizlikleri

Normal koşullarda dengeli yapısal anomalilerde, kromozom setindeki genetik materyalin miktarında herhangi bir değişiklik (artma yada eksilme) oluşmadığından fenotip etkilenmez. Dengeli yapısal kromozom anomalileri inversiyonlar ve translokasyonlar olmak üzere iki şekilde karşımıza çıkarlar. Ancak de novo oluşan, mikroskobik olarak dengeli görünen bazı anomalilerde submikroskobik kırık bölgelerindeki genlerin hasar görmesi sonucunda fenotipin etkilendiği bilinen bir durumdur.

Dengeli yapısal kromozom düzensizlikleri taşıyıcılarının yüksek oranda dengesiz gamet verme riski vardır. Bu nedenle de dengeli yapısal kromozom anomalisi taşıyıcılarına, en sık tekrarlayan fetal kayıpları ve/veya konjenital anomalili doğum hikayesi olanlardan meydana gelen populasyonlarda rastlanır.

#### 2.3.2.2.1. Translokasyonlar

Homolog olmayan iki kromozomdan birinin kırılan parçasının, diğer kromozomun kırılan parçasının üzerine yapışmasına translokasyon denir. Translokasyonlar üç grupta incelenir:

- a. Resiprokal translokasyonlar
- b. Robertson tipi translokasyonlar
- c. İnsersiyonel translokasyonlar
- d.

##### 2.3.2.2.1.1. Resiprokal (Karşılıklı) Translokasyonlar

Homolog olmayan iki kromozom arasında kırılma ile kopan parçaların karşılıklı yer değiştirmesi ile oluşur. Sık karşılaşılan kromozomal düzensizliklerdendir. Yaklaşık 500 yeni doğanda bir görülür (19).

Resiprokal translokasyonlarda karşılıklı yer değiştiren parçalara “translokasyon parçası”, sentromeri de içeren kalan kısma ise “sentrik parça”, oluşan yeni kromozoma ise “derivatif kromozom” adı verilir. Derivatif kromozomlar taşıdıkları kromozom sentromerlerine göre isimlendirilir. Her iki translokasyon segmenti de büyük bir kromozom

parçası içerirse “çift segment değişimi” adını alır. Kromozomların yalnızca telomerlerini içeren translokasyonlara ise “kriptik translokasyonlar” adı verilir. Bu durum ancak moleküler sitogenetik çalışmalarla gösterilebilir.

Translokasyonlar diğer kromozom düzensizliklerinde olduğu gibi bireyde ilk defa oluşmuşsa “de novo translokasyon” olarak adlandırılır. Dengeli translokasyonlar nesilden nesile fark edilmeksizin aktarılabilir ve hatta, bazen hiçbir belirti olmaksızın büyük bir ailenin tümünde bile taşınabilir. Bu tip translokasyonlar familial translokasyonlar adını alır (Şekil 2).

### **Resiprokal Translokasyon Taşıyıcılarında Mayoz Bölünmedeki Dağılım**

Translokasyona uğramış kromozomlar ve homologları birinci mayoz bölünme sırasında homolog segmentlerini eşleyebilmek için haç benzeri bir yapı oluştururlar. Birinci mayotik hücre bölünmesi olduğunda dört kromozom iki yavru hücreye değişik şekillerde dağılarak segregasyona uğrarlar. Burada yavru hücrelere giden kromozom sayısına göre 2:2 veya 3:1 segregasyonu yada çok daha ender olarak 4:0 segregasyonu oluşur. 2:2 segregasyonu, translokasyon kromozomlarından ikisinin bir yavru hücreye, ikisinin ise diğer hücreye gitmesi sonucu oluşur. 3:1 segregasyonda ise üç kromozom bir hücreye giderken diğer hücreye tek kromozom gider. Yani dengeli translokasyon taşıyıcısında 3:1 ayrışım sonucu 47 yada 45 kromozomlu iki yavru hücre ortaya çıkar (6).

#### **2:2 Segregasyonu:**

birinci mayoz bölünme sonunda kutuplara translokasyon kromozomlarından biri gider. İki grupta incelenir:

##### **1. Alternate segregasyon:**

Alternate segregasyon dengeli genetik içeriğe sahip gametler oluşturan tek segregasyon tipidir. Gametlerden biri normal karyotipte iken diğeri dengeli translokasyonu içerir. Yani doğacak olan çocuk bu iki gametin hangisinden oluşursa oluşsun, gerek fiziksel gerekse mental yönden normal olacaktır.

##### **2. Adjacent segregasyonu:**

2:2 Adjacent segregasyon komşu sentromerlerin hareketlerine göre iki grupta incelenir.



Case: 2001-1338 Slide: 2772-SEDAT Cell: 5 Patient: H.A.



Case: 2001-1338 Slide: 2772-SEDAT Cell: 5 Patient: H.A.

**Şekil 2. 8 ve 9 Numaralı Kromozomları Arasında Dengeli Resiprokal Translokasyon [46,XY,der(9)t(8;9)(q22;p24)] Saptanan Bir Hastaya Ait Karyotip**



Adjacent 1 segregasyonda, aynı hücreye giden homolog olmayan kromozomlardan biri normal, diğeri transloke olan kromozomdur. Bu tip dağılım, translokasyon taşıyıcılarının etkilenmiş çocuklarında en çok gözlenen düzensizlik tipidir.

Adjacent 2 segregasyonu ise daha nadirdir. Homolog (biri normal diğeri derivatif) kromozomların aynı yavru hücreye gitmesi ile oluşur.

### **3:1 Segregasyonu:**

Buradaki olay, birinci mayoz sonunda bir hücreye 3 kromozom, diğesine ise yalnızca 1 kromozomun gitmesidir. 24 ve 22 kromozomlu iki gametten 47 ve 45 kromozomlu zigotlar oluşur. Sadece 47 kromozomlu konseptuslar canlı doğabilir.

Hangi segregasyon tipinin canlı konseptusa yol açacağını belirlemek translokasyon taşıyıcısı bireylere verilecek genetik danışmada çok önemlidir. Gözönünde bulundurulması gereken önemli noktalar şöyle sıralanır:

Alternate segregasyonun çok sık görüldüğü ve hemen daima normal fenotiple birlikte bulunduğu unutulmamalıdır. Dengesizliğin hiç olmaması yada dengesiz gamette monozominin çok küçük olması büyük olasılıkla konseptusların canlı doğmasına neden olur (gamet seçimi).

Transloke olan segmentler küçük ise anomalili canlı çocuk oluşturma yeteneğine sahip malsegregasyon tipi adjacent 1 dir. Sentrik segmentler içerik bakımından küçük ise adjacent 2 en çok gözlenen segregasyondur.

Kuadrivalentin dört kromozomundan birinin küçük olmasından dolayı kuadrivalent asimetrik ise, 3:1 dağılım ortaya çıkabilir.

Eğer transloke olan segmentler ile sentrik segmentlerin her ikisi de büyük bir kromozom parçasını içeriyorsa, kromozom anomalili konseptus yaşamla bağdaşamaz ve çok erken evrede spontan abortla sonlanır.

### **2.3.2.2.1.2. Robertson Tipi Translokasyon**

Akrosentrik kromozomlarda görülen bu translokasyonda, kromozomlardan birinde sentromere yakın kısa kolunda, diğesinde ise yine sentromere yakın fakat uzun kolunda birer kırılma olur. Daha sonra bu iki kromozomun uzun ve kısa kolları birleşerek translokasyon



kromozomlarını oluştururlar. Ancak, ortaya çıkan bu anormal kromozomlardan küçük olanı çoğunlukla bir sonraki bölünmede dejenere olarak kaybolup gider (Şekil 3).

Dengeli Robertson tipi translokasyon taşıyıcılarında toplam kromozom sayısı 45 'e inmiştir. Dengeli taşıyıcıların dengesiz gamet verme olasılığı yüksektir; trizomik ve monozomik gametler ortaya çıkar. Örnek olarak 14;21 dengeli translokasyonuna sahip bir bireyin altı tip gamet verme riski vardır. Eğer bu gametler normal bir eşin normal gametleri ile birleşecek olursa, kromozom kuruluşları bakımından değişik olan altı tür çocuk doğabilir(1). Bunlar monozomi 21, normal, translokasyon taşıyıcısı, trizomi 21, trizomi 14, ve monozomi 14 kromozom kuruluşundaki çocuklardır.

Dengeli Robertson tipi translokasyonda taşıyıcının cinsiyeti ve translokasyonun türüne göre doğumda anomali saptama olasılığının değiştiği gözlenmiştir. Örneğin D grubu ile G grubu arasındaki bir translokasyon taşıyıcısında Down sendromlu çocuk sahibi olma riski teorik olarak %33 tür. Anne taşıyıcı olduğunda Down sendromlu çocuk çocuğun doğma olasılığı %8-10 dolaylarında iken baba taşıyıcı olduğunda aynı olasılık %2-3'tür. Bu durum dengesiz spermatozoanın fertilizasyon yeteneğinin azalması ile açıklanmaktadır (21).

#### 2.3.2.2.1.3. İnsersiyonel Translokasyon

Homolog olmayan iki kromozomdan birinde iki noktada, diğesinde ise bir noktada kırılma olur. İki kırılma olan kromozomun serbest kalan parçası, diğer kromozomda oluşan kırığın arasına girip kaynaşması sonucu oluşur. Bu olayda kromozomlardan birinde eksilme diğesinde artma söz konusudur. Bu tür dengeli kromozom taşıyıcıları sağlıklı olurlar, fakat çocuklarına artma yada eksilme gösteren kromozomlarını (ancak ikisini birden değil) aktarabilirler ve onların kromozom anomalisi göstermelerine neden olabilirler.

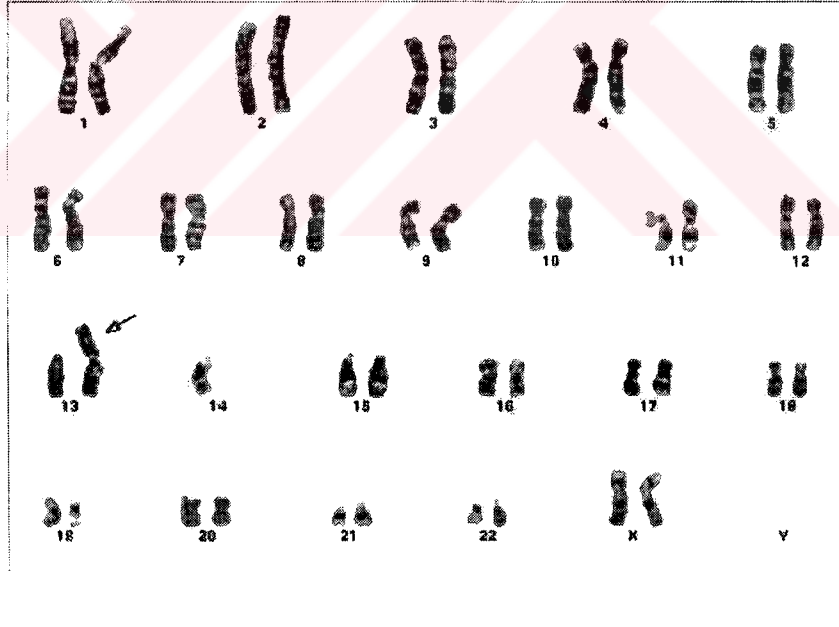
#### 2.3.2.2.2. İversiyonlar

Bir kromozoma iki darbenin gelmesi ve bunun sonucunda kopan parçanın kaybolmadan, kendi ekseni çevresinde 180° dönerek yine eski yerine yapışmasına inversiyon denir. Parasentrik ve perisentrik olmak üzere iki türlü inversiyon vardır.

**-Parasentrik inversiyon:** sentromeri içermeyen inversiyonlardır. Parasentrik inversiyonlarda kromozomun kol oranında bir değişim olmadığından ancak bantlama



Case: 2001-2613 Slide: 1 Cell: 7 Patient: B.E.



Case: 2001-2613 Slide: 1 Cell: 7 Patient: B.E.

Şekil 3. 13 ve 14 Numaralı Kromozomları Arasında Dengeli Robertsonian Translokasyon [45,XX,der(13;14)(q10;q10) ] Saptanan Bir Hastaya Ait Karyotip

yöntemleri ile tanımlanabilir. Kromozomun görünüşünün değişmemesine rağmen gen sırası değişmiş olur.

**-Perisentrik inversiyonlar:** sentromeri de kapsayan inversiyonlardır. Bu tür inversiyonlarda hem gen sırası hemde kromozomun morfolojik yapısı değişir. Perisentrik inversiyonlarda canlı dengesiz karyotipli çocuk doğurma olasılığı yüksektir, çünkü perisentrik inversiyonların, dengesiz ürünlerinde parsiyel monozomi veya duplikasyon söz konusudur. Perisentrik inversiyonlar 20. kromozom haricinde otozomal kromozomların hepsinde görülmüş olup, en çok 9,2,8,ve 18. kromozomlar arasında görülür (22).

Perisentrik inversiyonlar en sık 9 numaralı kromozomda görülüp, uygulanan satellit problemleriyle 4 farklı tipi tespit edilmiştir (23). ancak bu inversiyon kromozomun heterokromatin bölgesini içerdiği için fenotipin etkilenmediği kabul edilmektedir. Bununla birlikte bu inversiyon tipi ile ilişkilendirilen değişik pek çok klinik olgu bildirilmiştir (Şekil 4).

#### **2.3.2.2.3. Marker Kromozom**

Çoğu zaman diploid kromozom setine ilaveten görülen, mozaik ve nonmozaik olarak görülebilen ve rutin bantlama tekniği ile orjini belirlenemeyen kromozomlar marker kromozom olarak adlandırılır. Bu kromozomların %90 kadarının akrosentrik kromozomların perisentromerik bölgeleri ile kısa kollarından kaynaklandığına inanılmaktadır. Çoğu zaman disentrik yapıdadırlar.

#### **2.4. KROMOZOMAL POLİMORFİZM (MİNÖR POLİMORFİK KROMOZOMAL VARYANTLAR)**

Kromozomlarda Fenotipi etkilemeyen morfolojik ve farklı boyanma özellikleri kromozomal polimorfizm ya da heteromorfizm (Minör Polimorfik Kromozomal Varyantlar) olarak isimlendirilir. Kromozomların sentromer bölgeleri, akrosentrik kromozomların satellitleri ve satellit sapları, Y kromozomunun heterokromatin bölgesi ile 1 ve 9 numaralı kromozomların heterokromatin bölgeleri polimorfik bölgelerdir. Tekrarlayan DNA dizilerinden oluşan bu bölgelerde protein kodlayan genler bulunmadığından bu bölgelerdeki azalma ve artışların fenotip üzerine etkisi olmamaktadır. Frajil X dışındaki kırık noktaları da polimorfik özellikler olarak değerlendirilmektedir (6).



Case: 2001-2844 Slide: 1 Cell: 1 Patient: FERHAT EROGLU



Case: 2001-2844 Slide: 1 Cell: 1 Patient: FERHAT EROGLU

Şekil 4. 9 Numaralı Kromozomunda Perisentrik İnversiyon  
[46,XY,inv(9)(p21q13)] Saptanan Bir Hastaya Ait Karyotip

## 2.5. DENGELİ KROMOZOMAL ANOMALİ TAŞIYICILARINDA GENETİK DANIŞMA

Dengeli kromozom anomalisi taşıyıcıları çoğu zaman fenotipik olarak etkilenmediklerinden toplumda fark edilmezler ve kromozomal değişiklikler kuşaktan kuşağa aktarılabilir. Bu bireyler tekrarlayan fetal kayıplar, kromozom anomalili çocuk doğumu yada çok farklı nedenlerle yapılan kromozom analizleri sırasında tesadüfen belirlenmektedir.

Bu durumun anlaşılması ailelerin doğum öncesi tanı ile sağlıklı çocuk sahibi olmalarına olanak sağladığı gibi ailedeki diğer riskli kişilerin de belirlenmesine yol açmaktadır. Bu ailelere verilecek genetik danışmada anomalili çocuk riski, riskin oranı, anomalinin türü ve canlılık olasılığı, prenatal tanı yöntemleri ve spontan abort riski belirtilmeli ve ilgili bireyin suçluluk hissi duyması önlenmelidir (6).

## 2.6. X KROMATİNİ

X kromatini (Barr cisimciği), yalnızca dişi cinsiyetli memelilerde bulunan özel bir kromatindir. Yanak mukozasından elde edilen X kromatininin, özellikle X kromozomu düzensizliklerine ilişkin hastalıkların tanısında klinik olarak çok yararlı olduğu ve yöntemin kolaylıkla uygulanabileceği ortaya konmuştur.

X kromatini yada Barr cisimciği, çekirdek zarına yapışık ve 0.7-1.4 mikron büyüklüğünde, genellikle çekirdekçik görünümündedir.

Herhangi bir bireyin sahip olduğu X kromatini sayısı biliniyorsa, başka bir işleme gerek kalmaksızın, o kişinin X kromozomu sayısının da bilinebileceği ortaya konmuştur. Örneğin, hücrelerinde bir adet X kromatini görülen kadın,  $n-1$  formülü uyarınca iki adet X kromozomuna sahip demektir. Bugün için, X kromatininin kadında bulunan iki tane X kromozomundan birisinin rastgele olarak yoğunlaşması (liyonzasyonu) ve inaktivasyonu sonucu ortaya çıktığı ve hücre siklusunun S döneminde görüldüğü bilinmektedir. Buna karşılık, erkeklerde yalnızca bir X kromozomu bulunmakta ve bunun da yoğunlaşmaması nedeniyle, erkeklerde X kromatini ortaya çıkmamaktadır.

X kromatininin normalden büyük yada küçük olarak görülmesi, X kromozomlarında yapısal bir anomalinin bulunduğunu gösterir. Örneğin normalden daha küçük gözükken X kromatini, X kromozomunda bir eksilme, bir kısa kol izokromozomu yada bir yüzük kromozomu olduğunu gösterir. Buna karşılık normalden daha büyük gözükken X kromatini ise, X kromozomundaki bir artma yada bir uzun kol izokromozomunu belgeler.

X kromatini, gen dozaj kompenzasyonunu sağlamak için inaktif duruma gelmektedir. Bu inaktivasyon olgusu fertilizsyondan sonraki 12. Günden itibaren trofoblastlarda, 16. Günden itibaren de embriyoda görülmeye başlar. İnaktivasyon olgusu sadece somatik hücrelerde görülür. Kadınlarda delesyona uğrayan X kromozomu, yani yapısal olarak anormal olan X kromozomu inaktif duruma geçer. Bunun tersine, X kromozomu otozomal kromozomlardan birisi ile translokasyona uğramışsa, normal olan X kromozomu inaktive olmaktadır.



### **3. MATERYAL VE YÖNTEM**

#### **3.1. MATERYAL**

##### **3.1.1. Araştırma Populasyonu:**

Çalışmanın materyalini kasım 2000-ocak 2002 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Tanı Laboratuvarına en az bir yıl evli olmalarına rağmen herhangi bir nedenle (fetal kayıp, anomalili doğum öyküsü ve infertilite) çocuk sahibi olamamış çiftler ile fertilite problemlerinin değişik klinik ön tanıları konmuş (Klinefelter, Turner, Testiküler Feminizasyon, Primer Amenore, Gonadal Disgenesis ve Hipogonadizm) olan erkek ve bayanlar oluşturmuştur.

Çalışma kapsamındaki her bireyin aile bilgilerini içeren bedigriler oluşturuldu. Pedigri analizinde bireylerin yaş, cinsiyet, akraba evliliği, sigara kullanımı, evli çiftlerde abortus sayısı, ölüdoğum, anomalili çocuk ve ölen çocuk sahibi olma gibi kriterler ele alındı.

Bu kriterlere sahip 245 bireyden oluşan çalışma serisinde olgular 3 grupta değerlendirildi:

Grup 1: en az bir yıl evli olmalarına rağmen herhangi bir nedenle (fetal kayıp, anomalili doğum öyküsü ve infertilite) çocuk sahibi olamamış çiftler (n=91 çift=182 birey)

Grup 2: Fertilite problemlerinin değişik klinik ön tanıları konmuş olan (Turner, Testiküler feminizasyon, primer amenore, gonadal disgenesis ve hipogonadizm) bayanlar(n=46)

Grup 3: fertilite problemlerinin değişik klinik ön tanıları (Klinefelter sendromu, azoospermi, oligospermi, hipogonadizm v.s.) konmuş olan erkekler (n=17).

##### **3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler**

- 1- Nutrient Mixture F-10 Ham (Sigma)
- 2- Fetal Calf Serum (Sigma)
- 3- Phytohemagglutinin M (Biological Industries)
- 4- Colcemid. 10 µg/ml (Biological Industries)
- 5- Penisilin –Streptomisin (Biological Industries)

- 6- L-Glutamine 10ml (Biological Industries)
- 7- KCl-Potassium chloride (Sigma)
- 8- Acetic Acid Glacial (Merck).
- 9- Methanol (Merck).
- 10- Xylol (Merck).
- 11- Giemsa's Lösung (Merck).
- 12- Heparin (Liquemine, Roche).
- 13- Ethyl alcohol (TEKEL)
- 14- Serum fizyolojik (Baxter)
- 15- Trypsin Certified 25gr 1:250 (Sigma)
- 16- Pancreatin 25gr (Sigma)
- 17- Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (Sigma).
- 18- KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (Sigma).
- 19- Biebrich scarlet
- 20- Phosphotungstik acid
- 21- Fast green
- 22- Phosphomolybdic acid
- 21- Distile su (sigma)
- 22- Ethidium Bromide 1gr

### 3.1.3. Solüsyonlar

- a- Ethidium Bromide Solüsyonu (EtBr): 0.01gr EtBr + 10 ml distile su (1µg/mL)
- b- Hipotonik Solüsyonu: 1000 ml Distile su + 5.6 gr KCL (0,075 M. KCL)
- c- Carnoy fiksatif : 3 kısım methanol + 1 kısım acetic acit glacial.
- d- Fitohemaglutinine solüsyonu: 5mg.Phytohemagglutinine M + 5 ml steril triple distile su.
- e- Periferik kanda kromozom analizi için kullanılan kültür ortamı içeriği :

- Nutrient Mixture F-10 Ham	100 ml
-Fitohemaglutinin M solüsyonu	1.5 ml
-L-Glutamine	1 ml
-Penisilin-Streptomisin	1 ml
-Fetal Calf Serum	20 ml



f- Sörsan tamponu:

a- 11.88 gr. Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> + 1000 ml distile su. (A)

b- 9.08 gr. KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> + 1000 ml distile su. (B)

A ve B solüsyonları karıştırılarak pH=6.8'e ayarlanır.

g- Tripsin solüsyonu: ~50-100 mg Trypsin +100 ml serum fizyolojik (37 °C)

h- Pankreatin solüsyonu: ~50-100 mg Trypsin +100 ml serum fizyolojik (37 °C)

ı- Boya Solüsyonları:

-G Bantlama için: 95 ml Sörsan tamponu + 5 ml Giemsa Lösing

-Düz Boya için: 95 ml distile su + 5 ml Giemsa Lösing

### 3.1.4. X Kromatin Tespiti İçin Gerekli Solüsyonlar

i-Biebrich Scarlet Stok Solüsyonu:

Biebrich Scarlet	2 gr
Phosphotungistic acid	0.6 gr
Glacial acetic acid	10 ml
Distile su	100 ml

j-Fast Green Stok Solüsyonu:

Fast Green	1 gr
Phosphomolibdic acid	0.6 gr
Phosphotungistik acid	0.6 gr
Glacial acetic acid	10 ml
%50'lik ethyl alcohol	200 ml

### 3.1.5. Diğer Gereçler

a- Zaman Ayarlı Santrifüj (Hettich Universal II).

b- Etüv (Heraeus).

c- Kuru Hava Sterilizatörü (Kötterman).

d- Mikroskop (Olympus).

e- Cytovision Görüntüleme Sistemi

f- Elektronik Duyarlı Terazı (0,1 mg'a hassas Bosch).

g- Değişik Çapta Enjektörler ve Pipetler

h.-Bunsen bek

- h.-Bunsen bek
- ı- Şaleler.
- i- 15 ml'lik konik santrifüj tüpleri.
- j- Mezürler.
- k-Vorteks
- l- Lam.
- m- Plastik eldiven
- n- Laboratuvar saati
- o- Buzdolabı
- p- Lancet

## 3.2. YÖNTEM

### 3.2.1. Kromozomların Elde Edilmesi

Bu çalışmada kromozomların elde edilmesi için makrokültür tekniğinin modifiye edilmiş şekli olan ve “mikrokültür” ya da “tüm kan tekniği” olarak bilinen lenfosit doku kültürü yöntemi uygulanmıştır (1,24). Çalışmanın uygulama aşamaları sırayla aşağıdaki gibidir.

1-Steril koşullarda hazırlanmış ve buzdolabında muhafaza edilmiş olan stok kültür solüsyonu kullanılacağı zaman buzdolabından çıkarıldı ve herbir kültür tüpüne steril ortamda 5 ml aktarıldı.

2-Heparinlenmiş, steril enjektör ile hastadan alınan venöz kandan kültür tüplerine 6 damla kan eklendi ve tüpün ağzı alevden geçirilerek parafilmlemlendi ve 72 saatlik inkübasyon için etüve bırakıldı.

3-68. Saat’ te kültüre 0.5 µl EtBr eklenerek inkübasyona devam edildi.

4-İnkübasyonun 70.5. saatinde kültüre iki damla (0.1 ml) colcemid eklendi ve tekrar etüve kondu.

5-72. saatte etüvden çıkarılan kültür vortekslelendikten sonra 1200 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi.

6-Süpernatant atıldıktan sonra pelet, vorteksle karıştırılarak üzerine 10 ml hipotonik solüsyonu eklendi ve 10 dakika etüvde bekletildi.

7-Tüpler 1200 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip süpernatant atıldıktan sonra pelet vorteks yardımıyla karıştırılarak üzerine pastör pipetiyle 10 ml fiksatif eklendi.

8-Fiksatifle yıkama işlemi 3 defa tekrarlandı.

9-Son santrifüj işleminden sonra tüplerde yaklaşık 0.5 cc pelet bırakıldı.

10-Dip materyal pipetle iyice karıştırılır. Alkolde bekletilip temizlenmiş lamlara yaklaşık 30 cm yükseklikten 2-3 damla damlatılarak yayıldı.

11-Kurumaya bırakılmış preparatlar 3 gün etüvde 37 °C' de bekletilerek yaşlandırıldı.

### 3.2.2. Giemsa Bantlama

1-Yaşlandırılmış preparatlar 30-60 saniye arasında tripsin veya pankreatin çözeltisinde tutuldu (En uygun süreyi ayarlayabilmek için her olguya ait bir preparat kullanıldı ve optimize edilerek diğerleri bantlandı).

2-Preparatlar distile su ile 2 defa yıkandı.

3-%5'lik giemsa çözeltisinde (pH=6.8) 5 dakika boyandı.

4-İki defa distile suda yıkanıp kurutuldu.

### 3.2.3. Değerlendirme

Değerlendirme işlemine mikroskop altında incelenen preparatların önceden hazırlanmış formlara kayıt edilmesi ile başlandı. Preparatları tarama işlemine küçük büyütme objektif ile başlandı. Analize elverişli metafazlar immersiyon objektifi ile (100X) her olgu için en az 20 hücre analiz edilip değerlendirme formuna gerekli kısaltma ve sembollerle kaydedildi ve en az 10 tanesi otomatik görüntü analiz sistemine alınıp karyotiplenerek ayrıntılı bir şekilde değerlendirildi. Anomali veya mozaikizm şüphesinde analiz edilen metafaz sayısı artırıldı. Değerlendirmesi tamamlanan her olgu için en az iki karyotip arşivlendi.

### 3.2.4. Buccal Smear'den X Kromatin Elde Etme Yöntemi

Yanak mukozası epitelinden X kromatini tayininde Moore ve Barr tarafından geliştirilen yöntem, laboratuvar koşullarına modifiye edilerek uygulandı. Buccal smear epitel hücreleri "Guard Boyası Yöntemi" ile boyandı(1).

a-Yanak iç mukozasından lancet ile alınan sürüntü temizlenmiş 3 lama yaydırıldı ve absollü etilalkol şalesinde fikse edildi (1-24 saat).

b-Tespit edilen preparatlar %70'lik etilalkolden geçirilerek ; 1:1 oranında etilalkol ile seyreltilmiş Biebrich Scarlet Boya solüsyonunda 3 – 4 dakika tutuldu.

c-Lamlar %50'lik alkolden geçirildi.

d-Fast Green Stok solüsyonunda 15 –20 dakika tutuldu.

e-Boyanan preparatlar sırasıyla %50 – 70 ve 95'lik alkol serisinden geçirildi.

f-Ksilolde 10 dakika tutulan preparatlar havada kurutuldu.

Bu işlem sonunda sitoplasma ve çekirdek yeşil renge, X kromatini ise kırmızı renge boyandı. Preparatlar mikroskopta immersiyon objektifi ile (100X10) incelenip ortalama 100 hücre değerlendirildi.

### 3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme:

İstatistiksel değerlendirmede tüm serideki ve gruplardaki kromozomal düzensizlikler literatür bilgisi ışığında yüzde oranları hesaplanarak değerlendirildi. Pedigri analizindeki verilerin değerlendirilmesinde ise yates düzeltmesi yapılmış Khi-Kare testi ve örnek sayısının 20 den küçük olduğu durumlarda fisher Kesin Khi-Kare Testi uygulandı (25).

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada 2000-2002 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Tanı Laboratuvarına, en az bir yıl evli olmalarına rağmen herhangi bir nedenle (fetal kayıp, anomalili doğum öyküsü ve infertilite) çocuk sahibi olamamış çiftler veya fertilitate problemlerinin değişik ön tanıları ile (Klinefelter, Turner, Testiküler Feminizasyon, Primer Amenore, Gonadal Disgenesis ve Hipogonadizm) başvurmuş olan erkek ve bayanlardan oluşan toplam 245 bireyin, herhangi bir kromozomal düzensizlik taşıyıp taşımadıkları araştırıldı ve belirlenen kromozomal anomali oranlarında etkisi olabilecek ailesel faktörler (cinsiyet, akraba evlilikleri, gebelik öykülerindeki özellikler, sigara tüketimi, kromozom anomali tipi ve olaya katılan kromozomlar) pedigrisi çalışması ile değerlendirildi.

Çalışma serisini oluşturan 245 bireyin oluşturduğu veriler üç grupta incelendi. Evli çiftlerden oluşan birinci grupta 91 çift (182 birey), evli olmayan kadınlardan oluşan ikinci grupta 46 birey ve evli olmayan erkeklerden oluşan üçüncü grupta ise 17 birey vardı. sitogenetik olarak incelenen 245 bireyin gruplara göre dağılımı tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Sitogenetik Olarak İncelenen 245 Bireyin Gruplara Göre Dağılımı

Gruplar	Birey sayısı	%
G1 (çiftler)	182 (91 çift)	74.28
G2 (kadınlar)	46	18.77
G3 (erkekler)	17	6.93
Toplam	245	100

Bu çalışma kapsamında incelenen 245 bireyden 28’inde (%11.42) kromozomal düzensizlik saptandı. Saptanan 28 kromozomal düzensizlikten 16’sı major kromozomal anormallik (%6.53), 12’si ise (%4.89) minör polimorfik kromozomal varyantlardı .

Birinci gruptaki 91 çiftin(182 birey) 10’unda (12 bireyde) (%10.98) kromozomal düzensizlik saptandı. Bunlardan 2’si major kromozomal anormallikler (%2.19), 8’i (10 bireyde) ise (%8.79) minör polimorfik kromozomal varyantlardı.

İkinci gruptaki 46 bayanın 13 ünde (%28.26) kromozomal düzensizlik saptandı. Bunlardan 11’i major kromozomal anormallikler (%23.91), 2’si (%4.34) minör polimorfik kromozomal varyantlardı .

Üçüncü grubumuzda bulunan 17 erkek bireyin sadece 3'ünde (%17.64) major düzeyde kromozomal anormallik tespit edildi. Bu grupta kromozomal polimorfizme rastlanmadı.

Tüm seride saptanan kromozom anomali tipleri ve gruplardaki dağılımları Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterildi.

**Tablo 3. Üreme Problemi Olan 245 Bireydeki Major Kromozom Anomali Tiperi ve Gruplardaki Dağılımları**

Gruplar	Birey sayısı	Major Kromozomal Anormallik
Grup 1 (Çiftler)	182 (91 çift)	47,XXY 46,XY,t(3;6)
Grup2 (kadınlar)	46	46,XY * 46,XY * 46,XY * 46,XY * 46,XY * 45,X 45,X 46,X,i(Xq) mos45,X/46,X,i(Xq) mos45,X/46,X,i(Xq) 46,XX,der(9)t(8;9)(q22;p24)
Grup3 (erkekler)	17	47,XXY 47,XXY 47,XXY
Toplam	245	16

(\*) Kromozomal cinsiyetten farklı fenotip

**Tablo 4.** Üreme Problemi Olan 245 Bireydeki Minör Polimorfik Kromozomal Varyantlar ve Gruplardaki Dağılımları

Gruplar	Birey sayısı	Minör Polimorfik Kromozomal Varyantlar
Grup 1 (çiftler)	182 (91 çift)	46,XY,inv(9)(p21q13) 46,XY,inv(9)(p21q13)9qh+ 46,XY,9qh+ 46,XY,9qh+ 46,XX,9qh+ 46,XX,9qh+,22ps+ 46,XX,14ps+ 46,XY,15ps+ 46,XX,22ps+ 46,XX,22ps+
Grup2 (Kadınlar)	46	46,XX,inv(9)(p13q13) 46,XX,15ps+
Grup3 (erkekler)	17	—
Toplam	245	12

Genel serideki 245 bireyin toplam 28'inde kromozomal düzensizlik tespit edilmiş olup (%11,42), bunlardan 12'si (10 çiftte) çiftlerden oluşan 1. grup (%10.98), 13'ü kadınlardan oluşan 2. grup (%28.26) ve 3'ü de erkeklerden oluşan 3. gruba aitti (%17.64). Genel seride saptanan kromozomal düzensizliklerin gruplara göre dağılımı ve oranları Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5.** Genel Seride Saptanan Kromozomal Düzensizliklerin Gruplara Göre Dağılımı

Gruplar	Olgu (n)	Kromozom düzensizliği (n)	%
G 1 (çiftler)	182(91çift)	12	13.18
G2 (kadınlar)	46	13	28.26
G3 (erkekler)	17	3	17.64
Toplam	245	28	11,42

Genel serideki 245 bireyin 16 sında major kromozomal anormallik tespit edilmiş olup (%6.53), bunlardan 2'si çiftlerden oluşan 1. grup (%2.19), 11'i kadınlardan oluşan 2. grup(%23.91) ve 3'ü de erkeklerden oluşan 3. gruba dahildi (%17,64). Genel seride saptanan major kromozomal anormalliklerin gruplara göre dağılımı ve oranları Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo-6.** Genel Seride Saptanan Major Kromozomal anormalliklerin Gruplara Göre Dağılımı

Gruplar	Olgu (n)	Kromozom anomalisi (n)	%
G1 (Çiftler)	182(91çift)	2	2.19
G2 (Kadınlar)	46	11	23.91
G3(erkekler)	17	3	17.64
toplam	245	16	6.53

Genel serideki 245 bireyin 12'sinde kromozomal polimorfizm tespit edilmiş olup (%4.89), bunlardan 10'u (8 çiftte) çiftlerden oluşan 1. gruba (%8.79), 2'si ise kadınlardan oluşan 2. gruba (%4.34) dahildi. 3. grupta ise kromozomal polimorfizm görülmedi. Genel seride saptanan minör polimorfik kromozomal varyantların gruplara göre dağılımı ve oranları Tablo 7'de verilmiştir.



**Tablo 7.** Genel Seride Saptanan Minör Polimorfik Kromozomal Varyantların Gruplara Göre Dağılımı

Gruplar	Olgu (n)	Kromozom anomalisi (n)	%
G1 (Çiftler)	182(91çift)	10(8 çiftte)	8.79
G2 (Kadınlar)	46	2	4.34
G3(erkekler)	17	-	0
toplam	245	13	4.89

Düşük nedeni ile başvurmuş 72 ailedeki anne yaşları 18 ile 39 arasında değişmekte olup ortalama yaş 25.18'dir. Baba yaşları ise 18 ile 48 arasında değişmekte olup ortalama yaş 29.97'dir (Tablo 8-9).

**Tablo 8.** Düşük Nedeni İle Başvuran Ailelerdeki Anne Yaşları

Yaş Grupları	Olgu sayısı	Oran(%)
18-23	21	28.76
24-29	38	52.05
30-35	11	15.06
36 ve üzeri	3	4.10

**Tablo 9.** Düşük Nedeni İle Başvuran Ailelerdeki Baba Yaşları

Yaş Grupları	Olgu sayısı	Oran(%)
18-23	6	8.21
24-29	34	46.57
30-35	26	35.61
36 ve üzeri	7	9.58

Düşük öyküsü olan 72 çift düşük sayılarına göre değerlendirildiklerinde, 72 ailede 181 düşük tespit edilmiş olup, en az 1 düşük ve en çok 6 düşük saptanmıştır. Düşük öyküsü olan 72 çiftlik aile grubunda, en fazla aile sayısı 2 düşük grubunda (%38.35), müteakip sıklığa göre

**Tablo10. Düşük Öyküsü Olan Ailelerde Düşük Sayıları**

Düşük sayıları	Olgu sayıları	Oran(%)
1	16	21.91
2	28	38.35
3	16	21.91
4	7	9.58
5	3	4.10
6	3	4.10
Toplam olgu	73	99.95

Ölü doğum öyküsü ile başvurmuş 14 ailedeki anne yaşları 20 ile 39 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 28.35'tir (Tablo 11). Baba yaşları ise 23 ile 48 arasında değişmekte olup ortalama yaş 31.14'tür (Tablo 12).

**Tablo 11. Ölü Doğum Nedeni İle Başvuran Ailelerdeki Anne Yaşları**

Yaş Grupları	Olgu sayısı	Oran(%)
18-23	1	7.14
24-29	8	57.14
30-35	4	28.57
36 ve üzeri	1	7.14

**Tablo 12. Ölü Doğum Nedeni İle Başvuran Ailelerdeki Baba Yaşları**

Yaş Grupları	Olgu sayısı	Oran(%)
18-23	1	7.14
24-29	5	35.71
30-35	6	42.85
36 ve üzeri	2	14.28

Ölü doğum öyküsü olan 14 çift Ölü doğum sayılarına göre değerlendirildiklerinde, 14 ailede 20 ölü doğum tespit edilmiş olup, en az 1 ölü doğum ve en çok 5 ölü doğum saptanmıştır. 14

ailelik grupta, en fazla aile sayısı 1 ölüdoğum grubunda (%38.35), müteakip sıklığa göre 2 ve 3 ölüdoğum grubunda (%14.28) ve 5 ölüdoğum grubunda (%7.14) saptanmıştır (Tablo 13).

**Tablo 13. Ölü Doğum Öyküsü Olan Ailelerde Ölü Doğum Sayıları**

Düşük sayıları	Olgu sayıları	Oran(%)
1	9	64.28
2	2	14.28
3	2	14.28
4	-	0.00
5	1	7.14
Toplam olgu	14	99.98

Anomalili veya ölen çocuk öyküsü ile başvurmuş 14 ailedeki anne yaşları 22 ile 33 arasında değişmekte olup ortalama yaş 27.00'dır. Baba yaşları ise 23 ile 40 arasında değişmekte olup ortalama yaş 31.14'tür (Tablo 14,15).

**Tablo 14. Anomalili Veya Ölen Çocuk Öyküsü İle Başvuran Ailelerdeki Anne Yaşları**

Yaş Grupları	Olgu sayısı	Oran(%)
18-23	2	14.28
24-29	8	57.14
30-35	4	28.57
toplam	14	99.99

**Tablo 15. Anomalili Veya Ölen Çocuk Öyküsü İle Başvuran Ailelerdeki Baba Yaşları**

Yaş Grupları	Olgu sayısı	Oran(%)
18-23	1	7.14
24-29	3	21.42
30-35	7	50.00
36 ve üzeri	3	21.42
toplam	14	99.98

Anomalili veya ölen çocuk öyküsü olan 14 çift, anomalili veya ölen çocuk sayılarına göre değerlendirildiklerinde, 14 ailede 26 olgu tespit edilmiş olup, en az 1 ve en çok 5 anomalili veya ölen çocuk olgusu saptanmıştır. 14 aileden oluşan bu değerlendirmede, en fazla aile sayısı, 1 anomalili veya ölen çocuk grubunda (%50.00), müteakip sıklığa göre 2 ve 3 anomalili veya ölen çocuk grubunda (%14.28) ve 5 anomalili veya ölen çocuk grubunda (%7.14) saptanmıştır. Dört anomalili veya ölen çocuğa sahip aileye rastlanmadı (Tablo 16).

**Tablo 16. Anomalili Veya Ölen Çocuk Öyküsü Olan Ailelerde Anomalili veya Ölen Çocuk Sayıları**

anomalili veya ölen çocuk	Olgu sayıları	Oran(%)
1	7	50.00
2	4	28.57
3	2	14.28
4	0	0.00
5	1	7.14
Toplam olgu	26	99.99

Akraba ve yabancı evli ailelerdeki düşük vakalarının dağılışı Tablo 17’de verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi düşük sayısı dikkate alındığında akraba evliliği yapan ve yapmayan çiftler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0.299$ ).

**Tablo 17. Akraba Evliliğinin Düşük Sayısı Üzerine Etkisi**

Düşük sayısı	$\leq 2$	$> 2$
Akraba olanlar	12	8
Akraba olmayanlar	31	21

$\chi^2=0.00$   $p=0.597$

Akraba ve yabancı evli ailelerdeki ölü doğum vakalarının dağılışı Tablo 18’de verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi ölü doğum sayısı dikkate alındığında akraba evliliği yapan ve yapmayan çiftler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0.538$ ).

**Tablo 18. Akraba Evliliğinin Ölü Doğum Sayısı Üzerine Etkisi**

Ölü doğum sayısı	$\leq 2$	$> 2$
Akraba olanlar	4	2
Akraba olmayanlar	7	1

p=0.538

Akraba ve yabancı evli ailelerdeki konjenital anomalili veya ölen çocuklu vakaların dağılışı Tablo 19'da verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi konjenital anomalili veya ölen çocuk sayısı dikkate alındığında akraba evliliği yapan ve yapmayan çiftler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.209).

**Tablo 19. Akraba Evliliğinin Konjenital Anomalili Veya Ölen Çocuk Sayısı Üzerine Etkisi**

Anomalili veya ölen çocuk sayısı	$\leq 2$	$> 2$
Akraba olanlar	5	3
Akraba olmayanlar	6	0

p=0.209

Sigara kullanan ve kullanmayan ailelerdeki düşük vakalarının dağılışı Tablo 20'de verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi düşük sayısı dikkate alındığında sigara içen ve içmeyen çiftler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.701).

**Tablo 20. Sigara Kullanımının Düşük Sayısı Üzerine Etkisi**

düşük sayısı	$\leq 2$	$> 2$
Sigara içen çiftler	25	18
Sigara içmeyen çiftler	19	10

$\chi = 0.147$  p=0.701

Sigara kullanan ve kullanmayan ailelerdeki ölü doğum vakalarının dağılışı Tablo 21'de verilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi, ölü doğum vakalarının sayısı dikkate alındığında sigara içen ve içmeyen çiftler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0.192$ ).

**Tablo 21. Sigara Kullanımının Ölü Doğum Sayısı Üzerine Etkisi**

ölüdoğum sayısı	$\leq 2$	$>2$
Sigara içen çiftler	4	3
Sigara içmeyen çiftler	7	0

$p=0.192$

Sigara kullanan ve kullanmayan ailelerdeki konjenital anomalili veya ölen çocuk vakalarının dağılışı Tablo 22'de verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi, konjenital anomalili veya ölen çocuk sayısı dikkate alındığında sigara içen ve içmeyen çiftler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0.505$ ).

**Tablo 22. Sigara Kullanımının Anomalili Veya Ölen Çocuk Sayısı Üzerine Etkisi**

Anomalili veya ölen çocuk sayısı	$\leq 2$	$>2$
Sigara içen çiftler	3	2
Sigara içmeyen çiftler	8	1

$P=0.505$

Ebeveynleri akraba olan ve olmayan bayanlardaki kromozomal düzensizlik vakalarının dağılışı Tablo 23'de verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi kromozomal düzensizlik vakaları dikkate alındığında ebeveynleri akraba olan ve olmayan bayanlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0.158$ ).

**Tablo 23.** Evli Olmayan Bayanlarda Akrabalığın Kromozomal Düzensizlikler Üzerindeki Etkisi

	Normal karyotip	Anormal karyotip
Akraba olanlar	12	1
Akraba olmayanlar	21	12

$$\chi = 1.989 \quad p = 0.158$$

Ebeveynleri sigara içen ve içmeyen bayanlardaki kromozomal düzensizlik vakalarının dağılışı Tablo 24'de verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi kromozomal düzensizlik vakaları dikkate alındığında ebeveynleri sigara içen ve içmeyen bayanlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0.782$ ).

**Tablo 24.** Evli Olmayan Kadınlarda Sigara İçmenin Kromozomal Düzensizliklere Etkisi

	Normal sonuç (n)	Anormal sonuç (n)
Sigara içen çiftler	12	6
Sigara içmeyen çiftler	21	7

$$\chi = 0.077 \quad p = 0.782$$

## 5. TARTIŞMA

Üç gruptan oluşan çalışma serimizde, en büyük grubu %74.28'lik oranla fetal kayıpları olan birinci grup oluşturdu. Evli olmayan kadınlardan oluşan ikinci grup çalışma serisinin %18.77'sini, evli olmayan erkeklerden oluşan üçüncü grup ise %6.93'ünü oluşturdu. Evli çiftlerden oluşan grubun diğer iki gruptan daha büyük olmasının nedeni, kanımızca bireylerin evlilik öncesinde fertilité problemlerinin farkına varmamaları ve dolayısıyla kromozom analizleri için genetik merkezlerine yönlendirilmemeleridir. Bu bireyler ancak evlendikten sonra çocuk sahibi olamadıklarında, bu problemlerinin nedenlerini araştırmaya başlamakta ve dolayısıyla evli çiftler halinde kromozom analizleri için genetik merkezlerine başvurumaktadırlar.

Nielsen ve Wohlert 34910 yenidoğan birey üzerinde yaptıkları çalışmada, genel popülasyondaki kromozomal düzensizlik sıklığını %0.845 olarak tespit etmişlerdir (3). Badovinac ve arkadaşlarının üreme problemleri olan 782 birey üzerinde yaptıkları çalışmada ise kromozomal düzensizlik sıklığını % 13.1 olarak saptamışlardır (2). Toplam 245 bireyden oluşan çalışma serimizde ise major düzeydeki kromozomal anormallik oranı %6.53(16/245) olarak tespit edilmiştir. Bu oran; Nielsen ve Wohlert'in verdikleri genel popülasyondaki sıklıktan beklendiği gibi yüksektir. Ancak Badovinac ve arkadaşlarının verilerinden düşüktür. Bunun en önemli nedeninin, bizim patolojik olarak anlamlı bulmadığımız minör polimorfik kromozomal varyantları bu orana dahil etmemişliğimiz olduğunu düşünüyoruz. Nitekim minör polimorfik kromozomal varyantları da katarak yaygınlık oranımızı hesapladığımızda bu oranın %11.42'ye yükseldiği Tablo 1'de gözlenmektedir.

Çalışma serimizin birinci grubunda yer alan tekrarlayan fetal kayıpları olan çiftlerde en iyi bilinen etyolojik faktörlerden biri parental kromozom anomalileridir. Bu konuda yapılmış değişik çalışma serilerinde normal toplum popülasyonuna göre yüksek oranda kromozomal düzensizlik saptanmıştır. Bu oranlar olgu grubunun büyüklüğüne, olguların seçilme kriterlerine, sitogenetik analizlerde kullanılan tekniklere (bantlama teknikleri ve bant düzeyi) ve minör polimorfik kromozomal varyantlarla birlikte değerlendirilmesine bağlı olarak %0-50 arasında değişmektedir (6). Bu konuda Atak %8.3 (26), Sachs ve arkadaşları %10 (27), Badovinac ve arkadaşları %18 (2) gibi yüksek oranlarda kromozomal düzensizlik bildirirken, Mary ve Stefenson %3.5 (5), Castle ve Bernstein %2.33 (28) gibi düşük oranlarda



kromozomal düzensizlik bildirmişlerdir. Çalışmamızın 91 çiftten oluşan birinci grubunda ise, minör polimorfik kromozomal varyantlar dahil edildiğinde, yukarıda verilen araştırma sonuçları ile uyumlu olarak kromozomal düzensizlik oranı %10.98 çıkarken, sadece major kromozomal anormallikler değerlendirildiğinde bu oran %2.19'a inmektedir. Bu grubumuzda iki bireyde görülen major anormalliklerin her ikisi de erkeklerde görülmüş olup biri kilnefelter sendromu (47,XXY), diğeri ise 46,XY,t(3;6) olarak tespit ettiğimiz dengeli bir resiprokal translokasyon taşıyıcılığıdır.

Nielsen ve Wohler toplumdaki kadınlarda görülen kromozomal anomali sıklığını %0.4 olarak bildirmişlerdir (3). Badovinac ve arkadaşları üreme problemi olan kadınlarda %26.4 oranında kromozomal düzensizlik tespit etmişlerdir (2). Çalışmamızın ikinci grubundaki evli olmayan kadınlarda %23 (11/46) gibi yüksek oranda major kromozomal anormallik tespit ettik. Bu oran toplum genelindeki kadınların kontrol frekansı olan %0.4'ten önemli derecede yüksektir (3). Çalışmamızda tespit ettiğimiz bu oran Badovinac ve arkadaşlarının benzer grup üzerinde yaptıkları çalışmadaki %26.4'lük oranla da uyuşmaktadır.

İkinci grupta tespit ettiğimiz bu düzensizliklerin büyük çoğunluğunun X kromozomundaki sayısal ve yapısal düzensizliklerle ilgili bulunmuştur. 11 bayanda tespit edilen major kromozomal düzensizliklerin beş tanesi primer amenore veya testiküler feminizasyon ön tanısıyla bölümümüze başvurmuş olan 46,XY karyotipine sahip testiküler feminizasyon sendromu olan bireylerdir. Bu hastalık X kromozomal resesif kalıtım gösterir: testesteron ve dihidrotestesteronun hücre bağlama yeteneğini ortadan kaldırır. İlgili gen Xq13'te haritalanmış olan androjen reseptör genidir (1). Yeni doğan erkek çocuklar arasındaki sıklığı 1/62400'dür. Bu hastalığın, evli olmayan bayanlardan oluşan çalışma grubumuzda %10.86 gibi yüksek oranda görülmesi bölgemizde yüksek sıklıkta bulunabileceğini düşündürmektedir.

Saptadığımız 11 kromozomal düzensizlikten 5 tanesi turner sendromunun değişik varyasyonları olup, bunların 2'si klasik 45,X turner sendromu, 2'si mozaik yapıdaki 45,X/46,X,i(Xq) ve bir tanesi de 46,X,i(Xq) olarak tespit edilmiştir. Primer amenore ön tanısı ile başvurmuş olan bir olguda ise ilginç olarak dengeli resiprokal translokasyon [46,XX,der(9)t(8q22;9p34)] tespit edilmiştir.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda infertil erkeklerde görülen kromozomal anomali sıklığı %15.7 (11) ile %26 (12) arasında değişen oranlarda tespit edilmiştir. Badovinac ve

arkadaşlarının kusurlu üreme uygunluğu olan 158 erkek üzerinde yaptıkları çalışmada ise kromozomal düzensizlik oranını %17 olarak bulmuşlardır (2). Çalışmamızın üçüncü grubunu oluşturan evli olmayan 17 erkek bireyin üçünde (%17.64) major düzeyde kromozomal anomali tespit edilmiştir. Bu gruptaki olgu sayımızın az olmasına rağmen bulgularımız literatür bilgileri ile uyumlu görünmektedir. Elde ettiğimiz anomalilerin üçü de klinefelter sendromuna yol açan 47,XXY karyotipine sahip seks kromozom anomalileridir.

Kromozom polimorfizmi olarak da isimlendirilen normal karyotipteki minör kromozomal değişikliklerin klinik etkisi yıllardır tartışma konusu olmuştur. En sık rastlanan minör kromozomal varyantlar 1, 9, 16 ve 19 numaralı kromozomlarla Y kromozomunun heterokromatin bölgelerindeki uzamalar(duplikasyonlar) ve yine bu bölgelerdeki perisentrik inversiyonlarla, akrosentrik kromozomların satellitlerindeki değişikliklerdir. Çalışmamızda özellikle fetal kayıplı ve anomalili çocuk hikayesi olan evli çiftler grubunda bu düzensizliklerin yüksek oranda görülmesi, bizi bu konuda literatür taramasına sevk etmiştir. Yapılan tarama sonucunda çok ihtilafli sonuçlar veren yayınlara rastlanmıştır. Bu değişiklikleri fetal kayıplarla ilişkilendiren bazı yayınlar mevcuttur. Bunlardan Badovinac ve arkadaşları özellikle erkeklerdeki bazı kromozomal değişikliklerin gametik seleksiyona neden olabileceğini, ve yalnız fenotipik görünümün bazı kromozomal düzensizliklerde, spermatogenezi bozabileceğini ileri sürmüştür (2). Buretic-Tomlijanovac ve arkadaşları kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada ölü doğum, anomalili ölüdoğum ve anomalili çocuk sahibi olan çiftlerde total heterokromatin artışı olduğunu, fertilité düzensizliği olan çiftlerin muhtemel zigotlarında heterokromatin artışına bir eğilimin olduğunu ve hücredeki yapsal heterokromatin miktarının (özellikle 16. kromozomda) normal erken embriyo gelişimi için önemli bir faktör olabileceğini ileri sürmüşlerdir (29). Sasagawa ve arkadaşları ise kromozom 9 inversiyonu görülen infertil bireylerin çoğunun, hipotalamik-hipofizer-testiküler eksende anormallik içerdiğini ve bu düzensizliğin üreme prosesini etkileyebileceğini ileri sürmüşlerdir (30).

Oysa fetal kayıpları olan çiftlerle kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda bu görüşleri desteklemeyen sonuçlar elde edilmiştir (31,32). Yaygın kanaat kromozomal polimorfizmlerin herhangi bir patolojik etki yapmadıkları yönündedir. Nitekim son yıllardaki çalışma serilerine bakıldığında bu tip polimorfizmlerin anomali grubuna dahil edilmediğini görmekteyiz (6,13,,26,28). Bu nedenle çalışmamızda kromozomal polimorfizmler ayrı bir grup olarak ele alınmış olup patoloji ifade eden bir düzensizlik olarak

değerlendirilmemiştir. Ancak özellikle fetal kayıpları olan çiftler grubunda bu dizensizliklerin yüksek oranda görülmesi dikkat çekicidir.

245 bireyden oluşan çalışma serimizde toplam olarak 12 bireyde (%4.89) minör polimorfik kromozomal varyant tespit edilmiştir. Özellikle fetal kayıplı çiftlerden oluşan birinci grupta minör polimorfik kromozomal varyantlar %8.79(8/91) gibi yüksek oranda tespit edilmiştir. Benzer gruplar üzerinde Özden ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (6) bu oranı birey bazında %1.61 (çift bazında hesaplandığında %3.2'ye tekabül ediyor), Makino ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada %4 olarak tespit etmişlerdir (21). Tespit ettiğimiz bu yüksek oran minör polimorfik kromozomal varyantların fetal kayıp nedeni olabileceği görüşünü desteklemektedir. 46 olgudan oluşan ikinci grupta ise iki bireyde (%4.34) minör polimorfik kromozomal varyant tespit edilmiştir. Üçüncü gruptaki 17 bireyden oluşan evli olmayan erkekler arasında ise minör polimorfik kromozomal varyanta rastlanmamıştır.

Literatürde düşük hikayesi olan aileler üzerinde yapılan çalışmalarda Bahçe (6) anne yaş ortalamasını 27.5 baba yaş ortalamasını 30.9, Makino ve arkadaşları (33) anne yaş ortalamasını 31.3, Stephenson anne yaş ortalamasını 33 (5), Blumberg ve arkadaşları ise (31) anne yaş ortalamasını 29.3, baba yaş ortalamasını 32.6 olarak tespit etmişlerdir. Çalışma grubumuzda ise düşük nedeni ile başvurmuş ailelerdeki anne yaş ortalaması 25.18, baba yaş ortalaması ise 29.97 olarak bulunmuştur. Çalışma grubumuzdaki anne ve baba yaş ortalamasının yabancı literatür verilerinden düşük çıkmasının nedeni, ülkemizdeki evlilik ve gebe kalma yaşının yabancı ülkelere göre daha erken olmasıyla açıklanabilir.

Bahçe'nin çalışma grubunda yer alan hastaların en sık 2-4 düşük öyküsü olduğu görülmüştür. bizim düşük öyküsü olan çalışma grubumuzda da benzer şekilde, en sık 2 düşük öyküsü (%38) görülmektedir.

Ölü doğum öyküsü ile başvurmuş 14 ailedeki ortalama anne yaşı 28.35, baba yaşı ise 31.14'tür. 14 çiftlik ölü doğum öyküsü olan aile grubunda, en fazla aile sayısı 1 ölüdoğum olgusuna sahip ailelerdir. Bu konuda yapılmış benzer çalışmalar gözden geçirildiğinde, bu parametreyi değerlendirmeye alarak yapılmış bir çalışmaya rastlanmadığından bu sonuçlar diğer verilerle karşılaştırılamamıştır.

Anomalili veya ölen çocuk öyküsü ile başvurmuş 14 ailedeki ortalama anne yaşları 27.00, baba yaşları ise 31.14'tür. 14 aileden oluşan bu değerlendirmede, en fazla aile sayısı, 1 anomalili veya ölen çocuk grubunda yer almaktadır (%50). Yine bu konuda da benzer

çalışmalar gözden geçirildiğinde, bu parametreleri değerlendirmeğe alarak yapılmış bir çalışmanın olmadığı görülmektedir.

Başaran (1) akraba evliliklerinin erken yaş çocuk ölümlerini (0-12 ay), ölüdoğum, spontan abortus ve sterilitayı anlamlı derecede artırdığını, Budak ve arkadaşları (34) akraba ve yabancı evlilik yapmış ailelerde, çocuk ölümleri ve spontan abortus oranları arasındaki farkın önemli olduğunu, Zlotogora (35) da akraba evliliği yapan çiftlerdeki tekrarlayan abortus oranının, genel popülasyona göre yüksek olduğunu, bundan dolayı genetik faktörlerin muhtemelen erken fetüs ölümlerine de karıştığını ileri sürmüşlerdir. Bu görüşlerin aksini savunan araştırmacılarından Abdulrezzak ve arkadaşları ise (36), akraba evliliklerinin üreme kayıplarına yol açmadığını, ancak döllerdeki spesifik hastalıkların nedeninde önemli bir faktör olduğunu ileri sürmüş; akraba olanlarla olmayanlar arasındaki evliliklerde abortus, erken ölüdoğum ve yeni doğan ölüm oranlarında önemli bir farklılık görülmediğini belirtmişlerdir. Benzer şekilde Budak ve arkadaşları da akraba evliliği yapanlarla yapmayanlar arasında ölüdoğum ve doğuştan kusurlu çocuk oranları bakımından anlamlı bir fark bulunmadığını tespit etmişlerdir. 91 çiftten oluşan 1. çalışma grubumuzla ilgili olarak elde edilen sonuçlar akraba evliliklerinin abortus sayısı, ölüdoğum sayısı ve konjenital anomalili veya ölen çocuk sayısı üzerinde etkili olmadığını ortaya koymaktadır.

Budak ve arkadaşları 1991 yılında yaptıkları çalışmada sigara içen bireylerde %4.22 oranında kromozomal düzensizlik içeren hücre, ve %3.77 yapısal kromozom düzensizliği tespit etmiş, ayrıca bu oranların sigara içmeyenlere göre daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir (14). Reindollar (37) spontan abortusların en yaygın çevresel nedenlerinin hamilelik sırasında alınan alkol ve sigara olduğunu ve günlük sigara tüketiminin 16 adet sigarayı aştığı durumlarda riskin ikiye katlandığını ileri sürmüştür. Yine Rubes ve arkadaşları (38) genç erkekler arasındaki sigara tüketiminin dizomik spermdeki artışla ve semen kalitesinin spesifik görünümündeki azalmayla ilişkilendirmişlerdir. Bizim fetal kayıplı çiftler grubunda yaptığımız değerlendirmede abortus sayısı, ölü doğum sayısı ve konjenital anomalili veya ölen çocuk sayısı dikkate alındığında sigara içen ve içmeyen çiftler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma sonucunda bölgemizdeki üreme problemlili bireylerin major kromozomal düzensizlik oranını %6.53 olarak saptanmıştır. Minör polimorfik kromozomal varyantlar dahil edildiğinde ise bu oran %11.42'ye yükselmiştir.

Çalışmamızın özellikle fetal kayıplı çiftlerden oluşan birinci grubunda %5,49 gibi yüksek oranda minör kromozomal düzensizlik saptanmıştır. Patoloji ifade etmediği kabul edilen bu düzensizliklerin çalışmamızda literatür bulgularından daha yüksek görünmesi, dikkat çekicidir.

Yapılan pedigrri çalışmaları sonucunda akraba evliliklerinin ve sigara tüketiminin düşük, ölü doğum ve anomalili veya ölen çocuk sayısı üzerinde etkili olmadığı saptanmıştır.

Çalışmanın evli olmayan kadınlardan oluşan ikinci grubunda %23 gibi yüksek oranda major kromozomol düzensizlik görülmesi dikkat çekicidir. Özellikle bu gruba giren hastaların üreme problemlerinin nedenlerinin belirlenmesi amacıyla, sitogenetik analizlerinin yapılmasının gerekli olacağını düşünüyoruz.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Başaran, N.:** Tıbbi Genetik (Ders kitabı).7.Baskı, Güneş&Nobel Tıp Kitabevi, Bölüm 9;161, 1999.
2. **Badovinac,A.R., Tomljanovic,A.B., Stracevic,N., Kapovic,M., Vlastelic, I. and Randic,L.:**Chromosome Studies In Patiens With Defective Reproductive Success, American Journal of Reproductive Immunology;44:279-283, 2000.
3. **Nielsen,J., Wohlert,M:** Chromosome Abnormalities Found Among 34,910 Newborn Children: Results From a 13-year Incidence Study In Arhus, Denmark,.Human Genetics, 87(1):81-83, 1991.
4. **Lanasa M.C., Hogge W.A., Hoffman E.P.:**Sex Chromosome Genetics '99. The X Chromosome and Recurrent Spontaneous Abortion: The Significance of Transmanifesting Carriers. Am. J. Human Genetics, 64(4):934-8, 1999.
5. **Stephenson M.D.:**Frequency of Factors Associated With Habitual Abortion In 197 Couples. Fertility and Sterility,66(1):24-9, 1996.
6. **Karakaya, Ö.:**Tekrarlayan Fetal Kayıplı Çiftlerde Sitogenetik Değerlendirme, (doktora Tezi), İstanbul, 1998.
7. **Healy D.L.:** Female Infertility: Causes and Treatment. The Lancet, Jun 18;343(8912):1539-44, 1994.
8. **M. C.W. Scholtes, Behrend C., Dietzel-Dahmen J., Hoogstraten D.G., Marx K., Wohlers S., Verhoeven H., Zeilmaker G.H.:**



Chromosomal Aberrations In Couples Undergoing Intracytoplasmic Sperm injection: Influence On Implantation and Ongoing Pregnancy Rates. Fertility and Sterility, 70(5):933-7, 1998.

9. **Causio F., Fischetto R., Schonauer, L.M.,and Leonetti, T.:** Intracytoplasmic Sperm Injection In Infertile Patients With Structural Cytogenetic Abnormalities J. Reproductive Medicine, 44(10):859-64, 1999.
10. **Jequier, A.M.:** Male Infertility. British Journal of Obstetrich and Gynaecology July, Vol. 100.612-614, 1993.
11. **Gündüz G., Lüleci G., Baykara M.:** Cytogenetic Study In 102 Infertile men. Urologia Internationalis, Oct;61(1):32-4, 1998.
12. **Penna Videau,S., Araujo,H., Balleca, J.L., Vanrell,J.A.:** Chromosomal Abnormalities and Polymorphisms In Infertile Men. Archives of Andrology, May-Jun;46(3):205-10, 2001.
13. **Bourouillou, G., Carre-Pigeon,F.,Wasels,R.,Benzacken,B.:** Chromosomal Factors of Infertility In Candidate Couples For ICSI: An Equal Risk of Constitutional Aberrations In Women and Men. Human Reproduction, Jan;16(1):82-90, 2001.
14. **BudakT., Alp, N., Akbaş, E.:** The Effects Of Trimethoprin on Chromosomal Aberrations In Cigarette-Smokers. The American Journal of Human Genetics, 49 (4):446, 1991.
15. **Aşut, Ö.:** Hekim ve Sigara. Türk Tabipler Birliği Yayınları 1.Baskı, 1993.
16. **Öktüren-Oral, D.:** Sigara Tiryakilerinde Bleomycin'in Kromozomal Düzensizliklere Etkisi(Yüksek Lisans Tezi), Diyarbakır, 1997.

17. **Yıldırım, M.:** Klinik Jinekoloji (ders kitabı) 2. Baskı; 67-89, 1992.
18. **Yaman, L.S., Göğüş, O., Müftüoğlu, Y.Z., Küpeli, S., Anafarta, K., Şafak, S.M., Bedük, Y., Arıkan, N.:** Üroloji (Ders Kitabı), 1. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, 483-500, 1990.
19. **Koloğlu, S.:** Endokrinoloji Temel ve Klinik (Ders Kitabı), Nobel Tıp Kitabevi 1. Baskı, 625-645, 1996.
20. **Nusbaum R.L., McInnes R.R., Willard, H.F.:** Thompson & Thompson Genetics in Medicine, United States Of America. W.B., Saunders Company Philadelphia, 2001
21. **Makino, T., Tabuchi, T., Nakada, K., Iwasaki, K., Tamura, S., Iizuka, R.:** Chromosomal Analysis In Japanese Couples With Repeated Spontaneous Abortions. International. J. Fertility, Sep-Oct; 35(5): 266-70, 1990.
22. **Kaiser, P.:** Pericentric Inversions. Human Genetics, 68: 1-47, 1984.
23. **Samonte, R.V., Conte, R.A., Ramesh, K.H., Verma, R.S.:** Molecular Cytogenetic Characterization of Breakpoints Involving Pericentric Inversions of Human Chromosome 9. Human Genetics. Nov; 98(5): 576-80, 1996.
24. **Lüleci, G., Başaran, S.:** Sitogenetik Uygulama Yöntemleri. Meteksan, Ankara, 1990.
25. **Çelik, M.Y.:** Biyoistatistik Araştırma İlkeleri (Ders kitabı), 1. Baskı; D.Ü. Rektörlüğü Basımevi, 203-212, 1999.
26. **Atak, Z.:** Habituel Abortuslu Çiftlerde Sitogenetik İncelemenin Yeri (Uzmanlık Tezi), Sivas, 1988.



27. **Sachs, E.S., Jahoda, M.G., Van Hemel, J.O., Hoogeboom, A. J., Sandkuyl, L.A.:** Chromosome Studies Of 500 Couples With Two Or More Abortions. *Obstetric And Gynecology*, Mar;65(3):375-8, 1985.
28. **Castle, D., Bernstein, R.:** Cytogenetic Analysis Of 688 Couples Experiencing Multiple Spontaneous Abortions. *Am. J. Medical Genetics*, Mar;29(3):549-56, 1988.
29. **Buretic-Tomljanovic, A., Rodojcic Badovinac, A., Vlastelic, I., Randic, L.J.:** Quantitative Analysis Of Constitutive Heterochromatin In Couples With Fetal Wastage. *Am. J. Reprod. Immunol*, Sep;38(3):201-4, 1997.
30. **Sasagawa, I., Ishigooka, M., Kubota, Y., Tomaru, M., Hashimoto, T., Nakada, T.:** Pericentric Inversion Of Chromosome 9 In Infertile Men. *International Urology And Nephrology*, 30(1):203-207, 1998.
31. **Blumberg, B.D., Shulkin, J.D., Rotter, J.I., Mohandas, T., Kaback, M.M.:** Minor Chromosomal Variants And Major Chromosomal Anomalies In Couples With Recurrent Abortion. *American Journal of Human Genetic*. Nov; 34(6):948-60, 1982.
32. **De Braekleer, M., Dao T.N.:** Cytogenetic Studies In Couples Experiencing Repeated Pregnancy Losses. *Human Reproduction*, Jul;5(5):519-28, 1990.
33. **Makino, T., Hara, T., Oka, C., Toyoshima, K., Sugi, T., Iwasaki, K., Umeuchi, M., Iizuka, R.:** Survey of 1120 Japanese Women With a History Of Recurrent Spontaneous Abortions. *European Journal of Obstetric and Gynecology. Reproductive Biology*. Apr 21;44(2):123-30, 1992.

34. Budak,T., Alp, M.N., Çelik,M.Y., Elbistan, M.: Kan Yakını Evliliklerinin Diyarbakır Toplumundaki Sıklığı ve Bazı Etkileri Üzerine Araştırmalar (1), D.Ü.T.F. Dergisi, 12(3-4) 149-160, 1985.
35. Zlotogora, J.:Genetic Disorders Among Palestinian Arabs: 1. Effects Of Consanguinity. Amerikan Journal of Medical Genetic, Feb.11;68(4):472-5, 1997.
36. Abdulrazzaq,Y.M., Bener,A., al-Gazali,L.I., al-Khayat,A.I., Micallef,R., Gaber,T.: A Study Of Possible Deleterious Effects Of Consanguinity. Clinic Genetic, Mar;51(3):167-73,1997.
37. Reindollar, R.H.: Contemporary Issues For Spontaneous Abortion. Does Recurrent Abortion Exist? Obstetric and Gynecology, Sep;27(3): 541- 554, 2000.
38. Rubes,J., Lowe,X., Moore,D. 2nd, Perrault,S., Slott,V., Evenson,D., Selevan,S.G., Wyrobek,A.J.:Smoking Cigarettes Is Associated With Increased Sperm Disomy In Teenage Men. Fertility and Sterility, Oct;70(4):715-23,1998.

TC YÜKSEK ÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANİZASYON BİRİMİ