

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

LABORATUVARIMIZA TANI AMAÇLI KROMOZOM
ANALİZİ İÇİN SEVK EDİLEN BİREYLERDE SONUÇ-ÖN TANI
ENDİKASYON UYGUNLUKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

(DOKTORA TEZİ)

Araş. Gör. Hilmi İSİ

118823

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Turgay BUDAK

118823

DİYARBAKIR

2002

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

DOKTORA SINAVI JÜRİ RAPORU

Dicle Üniversitesi **Tıp** Fakültesi **Tabii Biyoloji** Anabilim Dalı Doktora öğrencisi **Hilmi İsi**'nin 'nin Doktora Tez Sınavını yapmak üzere, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu' nun **11.07.2002** ün ve **364/1809** sayılı kararı ile oluşturulan jürimiz, **12.09.2002** tarihinde saat **10.00**' da sınavı yapmak üzere toplanmıştır.

Jürimiz, **Prof. Dr. Turgay BUDAK** 'i jüri başkanlığına, **Doç. Dr. Semir DEMİREL** raportörlüğe seçmiştir.

Yapılan inceleme sonucunda, Doktora öğrencisi **Hilmi İsi** 'nin tez jürisi üyelerinin kişisel raporlarının tezi savunulmaya değer bulunduğu anlaşılmış ve aday saat **10.00** 'da tez savunması için sınava alınmıştır. İlgili Yönetmelikte belirtilen süre içinde adaya tez savunması için zaman ayrılmış; tez ve konu ile ilgili sorular sorulmuştur. Aday' ın, tezini yeterli bir şekilde savunduğu ve sorulan sorulara başarılı yanıtlar verdiği saptanmıştır.

Laboratuvarımıza Tanı Amaçlı Kromozom Analizi için sent Edilen Binylerde Sonuç- Öntanı Endikasyon Uygunluklarının Değerlendirilmesi
..... isimli bu tez **12.09.2002** tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.


Jüri Başkanı
Prof. Dr. Turgay BUDAK

Raportör
Doç. Dr. Semir DEMİREL




Üye
Prof. Dr. Ali KELLE

İÇİNDEKİLER

BİRİNCİ KAPAK (EK 1)
İKİNCİ KAPAK (EK 2)
JÜRİ İMZALARI (EK 3)
İÇİNDEKİLER
TABLO LİSTESİ
ŞEKİL LİSTESİ
KISALTMALAR
TEŞEKKÜR
ÖZET
SUMMARY

	Sayfa
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Genetiğin Kısa Tarihçesi ve Kalıtsal Hastalıkların Toplumda Dağılımı.....	3
2.2. Kromozomların Yapısı.....	5
2.3. Kromozom Anomalileri	5
2.3.1. Sayısal Kromozom Anomalileri.....	5
2.3.1.1. Anöplidi.....	6
2.3.1.2. Poliploidi.....	6
2.3.2. Yapısal Kromozom Anomalileri.....	7
2.3.2.1. Translokasyon.....	7
2.3.2.2. Delesyon.....	8
2.3.2.3. Duplikasyon	8
2.3.2.4. Ring Kromozom	8
2.3.2.5. İzokromozom	8
2.3.2.6. Disentrik Kromozom.....	8
2.3.2.7. İnversiyon.....	8
2.4. Mitokondriyal Kalıtım ve Mitokondriyal Hastalıklar.....	9
2.5. Kromozom Bozuklukları ve Klinik Sendromlar.....	10
2.5.1. Kromozom Sayısal Anomali Sendromları.....	11
2.5.1.1. Trizomi Sendromları	11
2.5.1.1.1. Down Sendromu.....	11
2.5.1.1.2. Trizomi 18.....	12
2.5.1.1.3. Trizomi 13.....	12
2.5.1.2. Poliploidiler.....	13
2.5.2. Delesyon Sendromları.....	13
2.5.3. Cinsiyet Kromozomu Anomalileri.....	13
2.5.3.1. Y Kromozomu.....	13
2.5.3.2. X Kromozomu.....	14
2.5.4. Kromozom Kırık Sendromları ve Kardeş Kromatid Değişiklikleri.....	15
2.5.5. Konjenital Multipl Anomaliler ve Tek Gen Hastalıkları.....	16
2.5.6. Düşüklerde Kromozomal Anomaliler	19

2.5.7.	Genetik ve Kanser.....	20
3.	GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	22
3.1.	Gereç.....	22
3.1.1.	Araştırma Populasyonu.....	22
3.2.	Yöntemler.....	22
3.2.1.	Kimyasal Maddeler.....	22
3.2.2.	Solüsyonlar.....	23
3.2.3.	Diğer Gereçler.....	24
3.2.4.	Periferik Kan Kültür Yöntemi.....	25
3.2.5.	Kemik İliğinden Kromozom Elde Etme Yöntemi.....	26
3.2.6.	Buccal Smear'den X Kromatin Elde Etme Yöntemi.....	26
4.	BULGULAR.....	27
5.	TARTIŞMA ve SONUÇ.....	52
6.	KAYNAKLAR.....	62



TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Etiyolojilerine Göre Konjenital ve Yapısal Defektlerin Dağılımı.....	33
Tablo 2. Abortuslarda Gebelik Haftalarına Göre Kromozom Anomalisi Görülme Oranları.....	34
Tablo 3. 10000 Konsepsiyonda Dağılım.....	35
Tablo 4. Kromozom Analizi Yapılan Hastaların Yıllara Göre Dağılımı.....	36
Tablo 5. Endikasyonlarına göre Hasta Dağılımı.....	37
Tablo 6. Kromozom Analizi Sonuçları.....	38
Tablo 7. Kromozom Analizi Sonuçları.....	39
Tablo 8. Kromozom Analizi Sonuçları.....	40
Tablo 9. Kromozom Analizi Sonuçları.....	41
Tablo 10. Kemik İliğinde Phyladelphia Kromozomu (Ph) Çalışılan Hastaların Yıllara Göre Dağılımı.....	42
Tablo 11. Phyladelphia Kromozomu Pozitif (Ph+) Sıklığı.....	42

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1: Dişi bireye ait metafaz ve karyotip örneği.....	43
Şekil 2: Erkek bireye ait metafaz ve karyotip örneği.....	44
Şekil 3: Klinefelter sendromlu bireye ait metafaz ve karyotip örneği.....	45
Şekil 4: Turner sendromlu bireye ait metafaz ve karyotip örneği.....	46
Şekil 5: 45,XX,der(13;15)(q10;q10) olan bireye ait metafaz ve karyotip örneği.....	47
Şekil 6: 46,XY,der(6)t(3;6)(q25;q27) olgusuna ait metafaz ve karyotip	48
Şekil 7: Trizomi 13 olgusuna ait metafaz ve karyotip örneği.....	49
Şekil 8: Trizom 21 olgusuna ait metafaz ve karyotip örneği.....	50
Şekil 9: Trizomi 21 olgusuna ait 46,XX,der(21;21)(q10;q10) metafaz ve karyotip örneği.....	51

SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler ve Kısaltmalar	Açıklamalar
AML	Akut Miyeloid lösemi
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
BMD	Becker Müsküler Distrofi
CF	Kistik fibrozis
DMD	Duchen Müsküler Distrofi
DNA	Deoksiribonükleik asit molekülü
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
GTG	Giemsa banding with trypsin
HD	Hantington hastalığı
HMSN	Kalıtsal Motor ve sensor nöropati
ISCN	International System for Human Cytogenetic Nomenclature
KML/CML	Kronik miyeloid lösemi
LHON	Leber's hereditary optik neuropathy
MD	Miyotonik Distrofi
mtDNA	Mitokondriyal deoksiribonükleik asit
NF	Nörofibromatozis
OXPHOS	Oksidatif fosforilizasyon
p	Kromozomun kısa kolu
Ph	Phyladelphia kromozomu
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PDA	Patent ductus arteriosus
q	Kromozomun uzun kolu
RNA	Ribonükleik asit molekülü
SCE	Sister chromatid exchange
TDF	Testis determining faktör geni
WHO	World Health Organization

TEŞEKKÜR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi 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,

Her zaman rahmetle andığım, yüreğime sevgi ve onuru işleyen Anneme ve Babama,

Çalışmalarımdan dolayı sevgi ve ilgiden yoksun bıraktığım çocuklarım Fehmi Noyan ve Ayça'ya,

Varlıklarından ibret aldığım, ders aldığım ve destek aldığım insanlara olan minnettarlığımı ve teşekkürü bir borç bilirim.

Diyarbakır-2002

Araş.Gör Hilmi İSİ

ÖZET

LABORATUVARIMIZA TANI AMAÇLI KROMOZOM ANALİZİ İÇİN SEVK EDİLEN BİREYLERDE SONUÇ- ÖN TANI ENDİKASYON UYGUNLUKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Araş.Gör. Hilmi İSİ

Bu çalışmamızdaki amacımız laboratuvarımızda yapılmakta olan kromozom analizlerinin, endikasyon ve ön tanı örtüşürlüklerini, elde edilen sonuçlarla uygunluklarını ve dolayısıyla hekimlerin bu konudaki yaklaşımlarının doğruluk derecesini ve laboratuvarımızın bu çalışmalardaki başarı düzeyini belirlemektir.

Bu amaçla laboratuvarımıza başvuran bireylerden alınan periferik kan örneklerinin laboratuvarında lenfosit kültürü yapılarak elde edilen kromozomlar özel boyama ve G-Bantlama yöntemleri (GTG) kullanılarak sayısal ve yapısal düzensizlikler bakımından incelenen hastaların karyotip sonuçları değerlendirilmiştir.

Sitogenetik laboratuvarında 5 yıllık zaman (1997-2001 yılları arası) aralığında çalışılan 1650 hastanın endikasyona göre dağılımında, her olgunun grubu içindeki sıklığı şu şekilde bulunmuştur:

Genetik Tanı Laboratuvarına sevk edilen toplam 1650 hastadan 1452'si doğru Kromozom Analizi Endikasyonu ile gelmişlerdir. Böylece doğru kromozom analizi endikasyonu yüzdesi %88 oranında gerçekleşmiştir.

Normalde kromozom analizi gerektirmeyen ön tanıları konmuş olmasına karşın, Genetik Tanı Laboratuvarına kromozom analizi için sevk edilenler toplam 198'dir. Bunların da genele oranı %12'dir. Karyotipleri değerlendirilen 198 hastanın toplam 3'ünde kromozomal düzensizlik saptanmıştır [Kardiyovasküler hastalık grubundan 15 hastadan ikisinde (%13.3) ve Kas hastalıkları grubunda 10 olgudan bir bireyde (%10)]. Bu grubun içinde yer alan Metabolik hastalıklar, Sağırılık ve kulak malformasyonu olanlar, Endokrin hastalıklar, Gastrointestinal hastalıklar, Kan hastalıkları, Göz hastalıkları, Deri Hastalıkları, Nörolojik hastalıklar ve Genetik Danışma alan bireylerde kromozom düzeyinde herhangi bir düzensizlik saptanmamıştır. Kromozom analizi gerektirmeyen hasta grubunda kromozomal düzensizlik oranı %1.5'tir.

Ön tanısı itibari ile kromozom analizi gerektiren hastaların toplam sayısı 1452'dir. Bunlardan 204'ü, yani %14'ü, kromozom düzensizliğine sahip bulunmaktadır. Alt gruplarına baktığımızda Tekrarlayan Abortusu olan aile bireylerinde %2.17, Erken Dönem Çocuk Ölümü ile karşı karşıya olan ailelerde %0.97, Tekrarlayan Abortusu ve Ölü Doğumu olan ailelerde %1.4, herhangi bir Kromozom Hastalığı ön tanısı ile gelen olgularda %62.2, Infertilite ön tanısı ile gelen olgularda %3.1, Azospermik erkeklerde %0, kadın doğum uzmanlarınca primer ve sekonder amenore nedeni ile, yada herhangi bir ön tanı konmadan sevk edilmiş hastalarında %6.1, Dismorfik hastalarda %6.1, Kemik Displazi'lilerde %2, Genito-Üriner sistem hastalarında %39, Neoplastik hastalarda %26, Mental Motor Retardasyonlu hastalarda %5.7, Gelişme Geriliği olanlarda %2.8 oranında kromozom düzensizliği saptanmıştır. Çalışmamızda Kronik Miyeloid Lösemili Hastalarda Phyladelphia Kromozomu pozitif (Ph(+)) bulgu ortalaması %31 olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler:, Kromozom Hastalıkları, Konjenital Anomaliler, Yapısal Anomaliler, Dismorfik Sendromlar, Sendromlar, Kalıtsal Hastalıklar, Kromozom Analizi, Sitogenetik Çalışma.

SUMMARY

Evaluation of Prediagnosis Indication and Analysis Result Appropriatenesses in Patients who Referred Our Laboratory for Chromosomal Analysis

Araş.Gör. Hilmi İSİ

Our aim in this study were to determine our laboratory chromosomal analysis results success level and to compare this level with patient prediagnosis indication and to confirm with clinicians prediagnosis approach.

Peripheral blood were taken from patients who referred to our laboratory then performed with lenfosit culture and chromosomes stained by G-Banding methods (GTG) and karyotyped for numerical and structural chromosome abberations then results were evaluated.

During 5 year period (1997-2001) 1650 patients were referred to Cytogenetics Laboratory. 1452 of 1650 patients were found to to have diagnosed with correct chromosomal analysis indications. This represented 88 % of the correction of Chromosome Analysis indications.

The patients who does not to have chromosomal analysis but prediagnosed and referred to genetics laboratory for chromosomal analysis were 198. This represent 12 % of all patients. 3 of these198 patients were found to have chromosomal abnormality 2 in 15 (13.3 %) of cardiovascular diseases patiens group and 1 in 10 (10 %) of muscular diseases patient group.

In metabolic diseases, deafness and ear malformations, endocrin diseases, gastrointestinal diseases, blood diseases, oftalmic diseases, dermatologic diseases, neurologic diseases and genetics counselling family group patients showed no any chromosomal abberations. Chromosomal abberations rate were 1,5 % in group which no chromosome analysis needed but referred to laboratory for chromosome analysis.

Chromosomal analysis done for 1452 patients who need to have chromosome analysis according to their prediagnosis. 204 (14%) of these were found to have chromosomal abnormality. Abnormality by group were as below:

2.17% in patient whose family have spontaneous abortion history, 0.97% in family which faces neonatal death, 1.4% in family who have spontaneous abortion and stillbirth history, 62.2

% in cases with one of chromosomal aberrations prediagnosis group, 3.1% prediagnosed as an infertile group, 0% in azospermic male and 6.1% in cases prediagnosed with primer and seconder amenore by gynecologist or cases without any prediagnosed group, 6.1% in dysmorphic patients group, 2% in patients with bone displasia, 3.9% in genito urinary patients group, 26% in neoplastic patients, 5.7% in mental retardation group and 2.8 % in developmental delay group patients have been detected with chromosomal abnormality. 31 % patients with chronic myeloid leukemia showed phyladelphia chromosome positive Ph (+) result in our study.

Key Words: Chromosomal Disorders, Congenital Abnormalities, Dysmorphic Syndromes, Chromosome Analysis, Congenital malformations, Syndromes, Cytogenetic Study



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Genetikte tanı amaçlı teknik ve yöntemlerin gelişmesi ve sitogenetiğin tıbbi hizmette rutin olarak kullanılması sağlık problemlerinin tanısında artışı sağlamıştır.

İnsan sağlığını çevresi ve alışkanlıkları etkiler. Organizmanın yaşadığı ortamlarla etkileşimi ile farklı süreçlere yönelmesi olasıdır. Doğal koşulların daha belirgin olduğu geçmiş dönem yaşam tarzıyla, günümüz koşullarında endüstrinin gelişmesi ve kentleşmede yoğunluğun artması sonucu insan sağlığını etkileyen nedenler farklılaşmıştır.

Yaşadığımız süreçte günlük yaşamımızda gerek çevre, gerekse beslenme yoluyla teratojen ve mutajen oldukları bilinen veya olumsuz etkileri muhtemel madde ve fiziksel uyarınlarla daha fazla etkileşim içerisindeyiz. Bu etkileşimlerde özellikle kimyasal ve değişik değerlerdeki radyasyon insan sağlığını doğrudan veya dolaylı olarak olumsuz etkilemektedir. Bu etkileşim, yaşamında bireye veya kendisinden sonraki kuşaklara yansımaktadır.

Hekimler kalıtsal olduğunu düşündükleri nedenlerle hastaları Sitogenetik tanı laboratuvarına yönlendirmişlerdir. Bu hastaların sitogenetik analizi konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle çalışılmıştır. Bu hastaların periferik kan kültürlerinden kromozom yapı ve sayısına bağlı oluşan anomalileri, buccal smeardan X kromatin ve kemik iliğinden de phyladelphia kromozomuna bakılmıştır. Elde edilen sonuçlar hakkında hekim, hasta veya hasta yakını bilgilendirilmiştir.

Alınan sonuçlar gerektirmişse hastanın birinci derece yakınlarından da çalışmalar yapılmıştır. Gerekli görülen çiftlere hamileliklerinde prenatal tanı yaptırımları önerilmiştir.

Konjenital anomalileri bulunan bireylerde ve özellikle tekrarlayan abortusları olan çiftlerde yüksek oranda kromozom yapı ve sayı anomalilerine rastlanabileceği belirtilmektedir. Bunların tespitinde geleneksel çalışmalarla birlikte 'Flourescence In Situ Hibridization' (FISH) ve 'Polimerase Chain Reaction' (PCR) yöntemlerinden de yararlanmak hedefimizdir.

Genetik çalışma yöntemlerinde maliyetin yüksek, zaman ve manipulasyonun fazla olması çalışılacak birey sayısında sınırlama getirmeyi gerektirmektedir.

Maliyet olarak daha ucuz, zaman ve emek açısından daha pratik yöntemlerin gelişmesi ile genetikteki olanaklardan daha geniş kitlelerin yararlanması ve insan popülasyonuna daha yararlı sonuçlara ulaşılması dileğimizdir.

Bu çalışmamızdaki amacımız laboratuvarımızda yapılan kromozom analizlerinin, endikasyon ve ön tanı örtüşürlüklerini, elde edilen sonuçlarla uygunluklarını ve dolayısıyla hekimlerin bu konudaki yaklaşımlarının doğruluk derecesini ve laboratuvarımızın bu çalışmalardaki başarı düzeyini belirlemektir.

Bu değerlendirme sonucunda elde edilecek bulguların, bundan sonraki çalışmalarımıza ışık tutucu, doğru yönlendirici etkisinin olacağı kanısındaım.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genetiğin Kısa Tarihçesi ve Kalıtsal Hastalıkların Toplumda Dağılımı

'Homo sapiens' olarak bilinen insan türünün yeryüzündeki net kanıtları 50.000 yıl öncesine gitmektedir. 'Genetik' terimi çok değişik biçimlerde ve anlamlarda kullanılan bir sözcüktür. 'Kalıtım'(heredity) ve 'değişimi'(variation) içerir, **Kalıtımbilim** olarak ifade edilebilir.

İnsanlar kalıtım ifadesinde kavramları yaşamlarında çok eski tarihlerden beri kullanmışlardır. Ailelerinin soy kütüklerini takip eden "secereler" ailesel kalıtım aktarım bilincinin bir ifadesidir. Bu anlamdaki ifadeyi yaşamlarında yararlandıkları canlılar için de kullanmışlardır. Bunun ilk belgesi günümüzden yaklaşık 6.000 yıl önce Babil'in Kalde kabartmalarında belirli yele karakterine sahip atların atalarını gösteren pedigriiler işlenmiştir. Benzer bilgiler geçmiş dönem değişik uygarlık merkezlerinde de ifade edilmiştir.

"Genetik kuralları" erken dönem Greek filozoflarından Aristotle ve Hippocrates tarafından ifade edilmiştir. Bireyin oluşumu düşüncesi, semen ve menstrual kanın karışımının uterusun inkübatör ortamında biçimlenmesi şeklindeydi. Bu düşünce 17.yüzyıla kadar Hollanda'lı Leeuwenhoek ve de Graaf gibi bilimcilerin sperm ve yumurtayı tanımlamalarına kadar, özelliklerin sadece baba'dan çocuklara geçtiği düşünülüyordu. 18. ve 19. Yüzyıllarda bazı anomalilerin (polydaktily ve albinism gibi) kalıtım yolunu ifade eden pedigriiler çalışılmıştır.

Günümüz genetik mantığının ilk temelini oluşturan Gregor Mendel (1822-1884) çalışmasını 1865'te yayınlamıştır. 1900'ün başlarında çalışmaları bilim çevrelerince dikkate alınmış ve kalıtımbilimi daha ciddi bir disiplin içinde izlenmiştir. Hücrede ilk kez kromozomu 1877'de Flemming gözlemiştir.

1956'da Tijo ve Levan insan kromozom sayısının 46 olduğunu buldular. 1959' da Lejeune ve arkadaşlarının (ark.) Down sendromlu çocuklarda 47 kromozom olduğunu tespitinden sonra, Ford ve arkadaşları ile Jakops ve Strong tarafından da seks kromozom anomalilerinin seksüel gelişme bozuklukları ile birlikte olduğunu göstermeleri bu alandaki çalışmalara yeni bir hız kazandırmıştır. Daha sonraki çalışmalarda reproduktif kayıplarda, konjenital malformasyonlarda, mental retardasyonda ve kanserli hastaların etiopatogenezinde genetik materyalin oynadığı önemli rol ortaya konulmuştur.

Günümüzde bir kişinin kalıtımı **genetik heterojenite, mozaiklik, yeni oluşumlar** (anticipation), **imprinting, uniparental disomy ve mitokondriyal kalıtım** gibi fenomenlerle açıklanabilmektedir. Genetik hastalıkları **kromozomal, tek-gen ve kompleks kalıtsal hastalıklar** şeklinde üç esas kategoriye ayırmak mümkündür (1, 2, 3, 4).

1970'li yıllarda kromozom analiz yöntemlerinde ve bantlama tekniklerinde sağlanan yeni gelişmelere paralel olarak minör düzensizliklerin ve bir çok yapısal anomalilerin varlığının ortaya konması, insanlığın genetiğe bakış ve yaklaşımını değiştirmiş ve ilgisini artırmıştır.

Dünyada çocuk ölümlerinin belirli bir yüzdesini konjenital anomalili olanlar oluşturmaktadır. Ülkelerin sosyo-ekonomik durumuna bağlı olarak değişmekte olan çocuk ölümlerinde konjenital anomalili olanların oranı " World Health Organisation (WHO)"ın verdiği rakamlara göre 1950-54'te 10.000 çocukta 400 ölünün %9'udur (Avrupa, Kuzey-Güney Amerika , Avustralya ve Japonya'da). 1990-94 yılları arasında da 10.000 çocukta 120 ölünün %20'sini konjenital anomalili çocuklar oluşturmaktadır (5). Tüm doğan çocuklar arasında konjenital anomalili olanların oranı %2-6 arasında değişmektedir (6, 7). Yurdumuzda 1971-1998 yılları arasında yapılan çalışmalarda malformasyon sıklığı %1.64 - 5.2 arasında verilmektedir (8). Konjenital malformasyonların ancak bir kısmının nedenleri bilinmektedir. Nedenleri bilinenlerin çoğunluğunun % 30'u kalıtsal olup; bunların%20'sini tek genli kalıtım ,% 10'unu kromozom anomalileri oluşturmaktadır. Ortam faktörlerinin etkisi ancak % 10 vakada kanıtlanabilmektedir. Geri kalan % 70'inde polijenik kalıtım ve ortam etkilerinin birlikte sorumlu oldukları düşünülmektedir (8).

İnsandaki mutasyon oranı dinamik bir olaydır, sosyal koşullar nedeniyle ebeveynlerin yaşı yükseldikçe artmaktadır. Hesaplamalar sosyal gelişmelerin genetik olarak bozulmayı da beraberinde getirdiğini göstermektedir (9).

Kalıtsal olarak taşınan bazı anomalileri çevresel etkenler tetikler. Bu nedenle konjenital malformasyonlarda majör etiyolojik kalıtım faktörlerinin ve pratik genetik danışma yöntemlerinin tartışılması gerekir (6).

Çocuk ölümlerinde Kanada'da yapılan çalışmada konjenital anomalili çocuk oranı 1981-1995 yılları arasında doğan (n=2.878.826 canlı doğan) çocuklarda binde 3.11-1.89 arasında değişmektedir. Bunlarda anencephaly, spina bifida, diğer santral sinir sistemi anomalileri, kardiyovasküler sistem anomalileri, solunum sistemi anomalileri, sindirim sistemi anomalileri, belirli kas-iskelet anomalileri, üriner sistem anomalileri, kromozomal anomaliler ve multiple konjenital anomaliler bin ölümden: sırasıyla 0.20, 0.23, 0.27, 1.04, 0.24, 0.08, 0.22, 0.16, 0.221 ve 0.06 oranlarında hesaplanmıştır (10).

İnsan kromozom anomalilerinin % 32'si ileri yaşlara kadar tespit edilmemektedir. % 50'sine bir yaşından sonra karyotip tayini önerilmektedir (11). Anne yaşının kromozomal anomalili çocuk doğurmada 35 yaş ve üzerinde riskin arttığı ifade edilmektedir (9,16). Annenin 16 yaşından küçük olması halinde de kromozomal anomalili çocuk doğurma riskinin olduğu ifade edilmektedir (9, 12).

Hamileliklerin yaklaşık % 50'si kaybedilmektedir. Bu kaybedilen abortusların % 60'tan fazlası sitogenetik olarak anormaldir (13). Tekrarlayan düşükleri olan çiftlerde kromozom anomalisi % 5-7.2, infertilite nedeni ile incelenen çiftlerde ise % 2 olarak belirtilmiştir (14,15).

Kanser çok önemli ve yaygın olmasına karşın çocukluk döneminde sık görülen bir hastalık türü değildir. Buna karşılık, yapılan istatistiklerde kanserin her üç erişkinden birini etkilediği ve tüm ölümlerin % 20 kadarına neden olduğu belirtilmektedir (2).

2.2. KROMOZOMLARIN YAPISI

Kalıtım geçişinde rol alan gamet hücreleri hariç, bir bireyin tüm vücudunu oluşturan hücrelere somatik hücreler denir. İnsan soma hücrelerinde bulunan 46 kromozom 23 çiftten oluşur. Bu 23 çiftin 22'si erkek ve dişilerde aynıdır ve **otozom** olarak isimlendirilir. Diğer çift ise seks kromozomlarıdır, kadınlarda XX, erkeklerde ise XY olup **gonozomal kromozom** olarak isimlendirilirler. Her bir kromozom çiftinin üyeleri **homoloğ** olarak adlandırılır ve biri birlerine uyan genetik şifre taşırlar. Diğer bir deyişle aynı sırada aynı gen lokusu taşırlar. Her kromozom çiftinin bir üyesi babadan, diğeri ise anneden gelir. Bilinen bir insan hücresinin kromozomları en iyi mitozun metafaz ve prometafaz evresinde analiz edilirler. Bu dönemlerde mikroskop altında kromozomlar, sentromerde birleşmiş iki kromatidden oluşmuş olarak görülürler. Her kromatid çift sarmallı bir Deoksiribonükleik asit molekülü (DNA) içermektedir.

Sentromer, hücre bölünmesinde içcik şeklindeki liflerin bağlandığı bölge olarak anahtar bir göreve sahip olan kromozomları kısa kol (p) ve uzun kol (q) olarak ikiye bölen standart bir bölgedir. İnsan kromozomları total uzunluklarına ve sentromerlerin yerleşimlerine göre sınıflandırılırlar. İki kolu eşit uzunlukta ve sentromeri merkezde olan kromozomlar **metasentrik**, sentromeri merkezden uzak olanlar **submetasentrik** ve sentromeri kromozomun ucuna yakın olanlar **akrosentrik** olarak tanımlanırlar (1, 2).

2.3. KROMOZOM ANOMALİLERİ

2.3.1. Sayısal Kromozom Anomalileri

2.3.2. Yapısal Kromozom Anomalileri

2.3.1. Sayısal Kromozom Anomalileri :

Somatik hücreler diploid sayıda ($2n=46$), olgun gamet hücreleri ise haploid sayıda ($n=23$) kromozom içermektedir. Gametlerdeki haploid (n) ve normal somatik hücrelerin

diploid (2n) kromozom sayısı öploidi örnekleridir. Anöploidi ve poliploidi olarak iki gruba ayrılan sayısal anomaliler tüm kromozom düzensizliklerinin % 95'inden daha fazlasını oluşturmaktadır. Klinik olarak gözlenen en yaygın kromozomal anomali tipi anöploidi'dir.

2.3.1.1. Anöploidi: bir yada daha fazla kromozom fazlalığı veya kaybına bağlı olarak oluşan anormal kromozom sayısıdır ve her zaman fiziksel ve/veya mental gelişim bozukluğu ile birlikte. İnsan kromozom hastalıklarının en yaygın ve en çok klinik önemi olan tipidir. Spontan düşük olgularında anöploidi oranı % 70 – 75 olarak bildirilmektedir (16). Somatik hücre ve gametlerde hücre bölünmesi sırasındaki hatalar sonucu ortaya çıkan anöploidinin oluşumu başlıca iki mekanizma ile açıklanmaktadır.

a. Nondisjunction' (Ayrılamama)

b. 'Anafaz lagging' (Anafazda geri kalma)

a. '**Nondisjunction**' : Birinci veya ikinci mayotik bölünme sırasında iki ayrı hücreye gitmesi gereken bir kromozom çiftinin, her iki üyesinin biri birinden ayrılmayıp birlikte bir tek hücreye gitmesi olayıdır. Böylece gametlerin birinde söz konusu kromozomdan hiç bulunmazken diğer gamette normalde bir tane bulunması gereken kromozomdan iki tane bulunmaktadır. Bu kromozomu taşımayan diğer hatalı gamet ise normal olarak bu kromozomdan bir tane taşıyan karşı cinsten gamet ile birleşince oluşan zigotta iki yerine bir kromozom bulunmakta ve böyle bir hücreye ise **monozomik hücre** adı verilmektedir (17).

b. **Anafaz lagging** :Anafazda kutuplara göç sırasında ortaya çıkan bir hata sonucu, kromozomlardan bir tanesi yeni oluşan yavru hücrenin dışında kalmakta veya diğer grup ile birlikte diğer hücreye gitmektedir. Geride kalan kromozom hiçbir hücreye gidemedi ortadan kaybolmuş ise, yeni oluşan iki hücreden biri normal diğeri ise monozomik olmaktadır. Geride kalan kromozom diğeri hücreye katılmış ise hücre **trizomik** olmaktadır

2.3.1.2. Poliploidi : İki'den fazla haploid kromozom takımının bulunmasıdır. **Triploidi** (3n=69) ve **tetraploidi** (4n=92) örnek olarak verilebilir. Genellikle ovumun 2 sperm ile döllenmesi sonucu veya sperm ya da ovumun olgunlaşma bölünmelerinden birinde yetersizlik ile oluşmuş diploid bir gametin normal haploid bir gamet ile birleşmesi sonucu ortaya çıkar. Triploid bir fetüsde, karyotip 69,XXX, 69,XXY veya 69,XYY yapısında olabilir.

Fazla setteki kromozomların nedeni çeşitli mekanizmalar ile açıklanmaktadır. Ovum ya da spermde olgunlaşma bölünme hatası olarak ortaya çıkan triploidi:

a. Birinci veya ikinci maternal mayotik bölünme hatası ve sonuçta "**digyny** ",

b. Birinci veya ikinci paternal mayotik bölünme hatası ve sonuçta "**diandry**" oluşumu şeklinde görülebilir.

c. "**Dispermi**" ise bir ovumun 2 ayrı sperm tarafından döllenmesidir.

Yapılan çalışmalar triploid fetusların % 72.6' sının iki paternal haploid setin varlığı (dispermi) ile ortaya çıktığını göstermiştir. İkinci mayotik bölünme hatasından oluşan diploid sperm gelişiminin (diandry) çok sık gözlenen bir olay olmadığı ve triploidilerin 2/3' nin dispermi sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir (18).

Çoğunlukla 5. gebelik haftasından önce kendiliğinden düşük ile sonuçlanan triploid gebeliklerin, klinik olarak tanımlanabilen gebeliklerdeki görülme sıklığı % 1, tüm canlı doğumlarda ise % 0.01 oranında olduğu bildirilmektedir. Ayrıca tüm triploidilerin % 5.5'i diğer bir kromozomal anomali ile birliktelik göstermektedir.

Tetraploidi: Zigotun ilk bölünmesinin tamamlanmasındaki hatadan kaynaklanmaktadır ve karyotip 92,XXXX veya 92,XXYY şeklinde olmaktadır. Birinci mitotik hücre bölünmesinde ortaya çıkan postkonsepsiyonel bir olaydır. Kendiliğinden düşük olgularının % 2-5' inde görülen bu yapılar çoğunlukla gebeliğin ilk aylarında kaybedilmekte ya da embriyo bulunmayan "boş kese" (blighted ovum) biçiminde gözlenmektedir (18).

2.3.2. Yapısal kromozom anomalileri: Yapısal anomalilerin esas mekanizması kromozomda oluşan kırılmalardır. İn vitro çalışmalar, iyonize radyasyonun, viral enfeksiyonların ve mutajenik kimyasal ajanların kromozom kırıklarına neden olduklarını göstermiştir. Kırıklar ender olarak kendiliğinden meydana gelmektedir. Kırıklar sonucu oluşan kromozomal yeni yapılanmalarda genetik bilgi ve materyalin normal içeriği korunmuş ise, yapısal anomali dengeli olarak, genetik bilgide, eksilme veya artma söz konusu ise dengesiz olarak tanımlanmaktadır. Yapısal kromozom anomalileri 7 ana grupta toplanmaktadır (19).

2.3.2.1. Translokasyon: Homolog olmayan kromozomlar arasında kromozom segmentlerinin yer değiştirmesi, translokasyon olarak tanımlanmaktadır. 3 grup içerisinde incelenebilir.

a. Robertsonian Translokasyon: İki akrosentrik kromozomun sentromerlerinden birleşmesi ile oluşmaktadır .

b. Karşılıklı Translokasyon (Resiprokal translokasyon) : Homolog olmayan iki kromozom arasında kırılan segmentlerin karşılıklı yer değiştirmesi ile meydana gelmektedir

c. İnsersiyonlar : Bir kromozomdan kopan segmentin farklı bir kromozoma ilave olması ile oluşmaktadır.

2.3.2.2. Delesyon : Bir kromozom segmentinin koparak kaybolmasıdır. İki tipi bulunmaktadır.

a. Terminal delesyon

b. İnterstisiyel delesyon

Delesyon, kromozomun kırılması ve asentrik segmentin kaybı ile oluşabildiği gibi yanlış sıralanmış homolog kromozomlar veya kardeş kromatitler arasında eşit olmayan parça değişimi ile de oluşabilir. Ayrıca dengeli bir translokasyon veya inversiyonun anormal segregasyonunda delesyon ile sonuçlanabilir. Klinik sonuçlar, delesyona uğrayan segmentin boyutuna , genlerin sayı ve fonksiyonuna göre değişmektedir

2.3.2.3. Duplikasyon : Eşit olmayan "crossing-over" veya bir translokasyon ya da inversiyon taşıyıcısındaki mitozdan anormal segregasyon aracılığı ile oluşabilir. Kırılma sonucu kopan segment kendi homolog kromozomuna yapışır. Duplikasyonlar dengesiz kromozomal yapılar oluşturabileceğinden ve kromozom kırıkları genleri etkileyebileceğinden fenotipik bozukluğa neden olabilir

2.3.2.4. Ring Kromozom : Bir kromozomun iki ucundan kırılmaya uğraması ve kırılan uçların bir halka şeklinde tekrar birleşmesi ile meydana gelmektedir. Eğer sentromer ring içerisinde ise iki distal fragman kaybolur

2.3.2.5 İzokromozom : Kromozomun bir kolunun kaybolması ve diğerinin tekrar duplike olması ile meydana gelmektedir. İzokromozomun oluşumu :

a. İkinci mayoz sırasında kromozomun sentromeri üzerinde olan enine bölünme,

b. Bir kromozoma ait bir kolun (p ya da q) homolog kromozom üzerindeki diğer kolun proksimal ucuna translokasyonu ile açıklanmaktadır. En yaygın olarak X kromozomunun uzun koluna ait olan tipi bilinmektedir.

2.3.2.6. Disentrik kromozom : Herbirinde bir sentromer bulunan iki kromozom segmentinin asentrik parçalarını kaybederek birleşmesi sonucu oluşur.

2.3.2.7. İversiyon : Bir kromozomda meydana gelen iki kırık arasındaki segmentin delesyona uğramaksızın kendi etrafında 180 derecelik bir dönüş yaparak tekrar eski yerine yapışması sonucu olur. 2 tipi vardır.

a. Parasentrik inversiyon : Her iki kırılmanın bir kolda olduğu,

b) **Perisentrik inversiyon** : İki kolda da kırılmanın olduğu ve sentromeri de içine alan formudur (1, 2, 20.).

2.4. MİTOKONDRIYAL KALITIM ve MİTOKONDRIYAL HASTALIKLAR

Ribonükleik asit (RNA) ve Protein sentezi tümüyle nükleer kalıtımla yapılmamaktadır. Küçük fakat önemli genlerin bir kısmı mitokondriyal genom tarafından kodlanmaktadır.

Mitokondriyal DNA (mtDNA) mitokondri içinde sirküler bir yapıdadır. Oksidatif fosforilasyonda (OXPHOS) görev yapan 37 polipeptid geninin şifresi burada kodlanmaktadır. Diğer 74 gen' de nükleer genom tarafından kodlanır. OXPHOS mutasyonları nükleer ve mitokondriyal genomları birlikte veya ayrı kapsayabilir. Hücrelerin çoğu yaklaşık 1000 mtDNA molekülünü yüzlerce değişik formda bulundurabilir. Olgun Oosit farklı olarak 100.000 mtDNA bulundurabilir. Bu da hücrenin total DNA'sının yaklaşık üçte birini oluşturur. Bireyler mitokondriyal genomlarının tümünü anneden alırlar (4.000-100.000 anneden, yaklaşık 100 tane babadan).

OXPHOS kompleksinin mitokondriyalarda üç temel fonksiyonu vardır. Bu aktivitelerin değişiklik göstermesi mtDNA hastalıklarında hücre disfonksiyonu ve hücre ölümü şeklinde kendini gösterir. Hücrede enerji üretiminin artması ve OXPHOS tarafından üretilen çeşitli reaktif maddelerin bazı defektlerde artması hücreyi öldürür. Ayrıca Apoptozis başlangıç sinyallerinin çoğu OXPHOS polipeptidleriyle ilişkilidir. Bu nedenle, mtDNA'daki mutasyonlar Apoptozis'i artırma eğilimi gösterebilir.

Mitokondriyal anomali olguları fenotip ilişkili mitokondriyal olgular, gen ya da genler, mutasyon tipine, mutasyonun bir dokudaki tüm mitokondriyalı tutup tutmamasına ya da sadece bir mitokondriyalı tutmasına göre değişmektedir. Normal ve mutasyona uğramış mitokondriyalı olan heteroplazmi durumu söz konusu olduğunda tek bir aile içinde bile çok geniş bir fenotipik varyasyon ortaya çıkmaktadır.

Mitokondriyal miyopati kas fibrilleri ve anormal kas mitokondriyalının proliferasyonu ile ilişkili mtDNA mutasyonları ile karakterizedir. Mitokondriyal hastalıklar maternal kökenlidir. Az bir kısmı da (Örneğin Kearns-Sayre sendromu ya da Progressif eksternal oftalmopleji) çoğunlukla sporadik olup; genetik bakımından heterojenite gösterebilmektedir.

OXPHOS oranı insan kas ve karaciğerinde yaşla birlikte düşmeye başlar. Bu da mtDNA'daki mutasyonlarda artmayla paralellik gösterir. Hücrede mtDNA'daki mutasyon önce bir mitokondride başlar ve mitokondriyalın basitçe bölünerek çoğalması ile artar. Hücre bölünmesi ile mutant formlar rastgele dağılım gösterirler. Sadece mutant olmayan ya da

mutant mtDNA'lı mitokondrilerin yavru hücreye geçmesi **Homoplazmi** olarak bilinir. Yavru hücreler mutant ve mutant olmayan mitokondrilerin karışımından almışsa **Heteroplazmi** denir.

Genetik kanıtlar nükleer ve mtDNA genomları arasında etkileşim olduğunu göstermiştir. Mitokondriyal hastalıklar sıklıkla nöromusküler oluşumlu (Miyopati, Ataxia, Retinal dejenerasyon, eksternal retinal kasların fonksiyon kaybı), karaciğer disfonksiyonu, kemik iliği tahribatı, pankreatik hücre yetersizliği ve diyabet, sağırılık ve buna benzer diğer hastalıkları kapsamaktadır.

mtDNA hastalıkları multifaktöryeldirler. Örneğin: Kafkas populasyonunda genç erginlerde görme kaybı gösteren yüzde 80-90 oranında Leber's Heteroditary Optik Neuropathy (LHON) taşıyıcısı homoplazmik erkek vardır. Buna rağmen bayanlarda sadece yüzde 8-32 oranında görme kaybı gözlenir. Ekogenetik faktörler (sigara, alkol gibi) LHON mutasyonunu taşıyan bireylerde körlük oranını artıran etkenlerdir (1)..

2.5. KROMOZOM BOZUKLUKLARI ve KLİNİK SENDROMLAR

Klinik olarak sık karşılaşılan kromozom hastalıkları 3 ana gruba ayrılarak incelenebilir. Bunlardan bazıları:

2.5.1. Kromozom Sayısal Anomali Sendromları

2.5.1.1. Trizomi sendromları

- a. Trizomi 21 (Down Sendromu)
- b. Trizomi 13
- c. Trizomi 18
- d. Trizomi 8
- e. Trizomi 22 ve "Cat-eye" sendromu
- f. Trizomi 14
- g. Trizomi 9

2.5.1.2. Poliploidiler

- a. Triploidi
- b. Tetraploidi

2.5.2. Delesyon Sendromlar

- A 4p delesyon sendromu
- B 5p delesyon sendromu
- C 13q delesyon sendromu

- D 18p delesyon sendromu
- E 18q delesyon sendromu
- F 21q delesyon sendromu
- G 3q delesyon sendromu
- H Mikrodelesyon sendromları
 - a. Aniridia-Wilms tümör kompleksi
 - b. Prader – Willi sendromu
 - c. Diğer 15. Kromozom sendromları
 - d. Miller – Dieker sendromu
 - e. Langer – Gideon sendromu ve Trikorinofalengeal sendrom
 - f. Retinoblastoma ve 13q delesyonu
 - g. Di George sendromu
 - h. Smith – Magenis Sendromu

2.5.3. Cinsiyet Kromozomu Anomalileri

2.5.4. Kromozom Kırık Sendromları ve Kardeş Kromatid Değişiklikleri

2.5.5. Konjenital Multipl Anomaliler ve Tek Gen Hastalıkları

2.5.6. Düşüklerde Kromozomal Anomaliler

2.5.7. Genetik ve Kanser

2.5.1. Kromozom Sayısal Anomali Sendromları

2.5.1.1. Trizomi sendromları

2.5.1.1.1. Down Sendromu: En yaygın ve en bilinen kromozom hastalığıdır. Orta dereceli mental retardasyonun en yaygın nedenidir. İnsidansı 1/800 canlı doğumdur. 35 ve daha ileri yaşlardaki annelerin, fetüsleri ve canlı doğumları için risk daha yüksektir (20 yaş 1/1500, 35 yaş 1/400, 45 yaş 1/30). Tanıları genellikle doğumda veya doğumdan hemen sonra dismorfik özelliklerinden dolayı konabilir. Hipotoni yeni doğanlarda ilk saptanan bulgu olabilir. Hastalar kısa boyunlu ve düz bir oksipitin bulunduğu brakisefaliye sahiptir. Nazal köprü düzleşmiştir, kulaklar düşüktür, iris etrafında "Brushfield" lekeleri bulunur. Ağız açıktır ve dil sıklıkla dışarı çıkmış olarak görülür. Eller kısa ve geniştir. Avuç içlerinde tek palmar çizgi (Simian) vardır. 5. parmakta klinodaktili vardır.

Hastalar da erken bebeklik döneminde gelişme geriliği görülmesi de, ilk yaşın sonunda gerilik belirgin hale gelir. Major bulgulardan biri mental retardasyondur. Zeka ölçülebilir yaşa geldiğinde, IQ: 25 – 50 arasındadır. Canlı doğan Down Sendrom'lu olguların 1/3' inde konjenital kalp hastalığı bulunur. Duodenal atrezi ve trakeoözofageal fistül, Down Sendrom'unda diğer hastalıklardan daha yaygındır. Lösemi riski normal popülasyona göre 5 kat fazladır.

Tüm Down Sendrom'lu gebeliklerin ¾'ü ilk trimesterde yada hamileliğin daha ileri dönemlerinde spontan abortusla sonlanır. Kardiyak anomali bulunanların ¼' i de ilk yaş içinde kaybedilir.

Down Sendrom'lu hastaları %95'i 21. kromozomun mayotik "nondisjunction"ına bağlı olarak gelişen "klasik trizomi" sonucu oluşur (Örneğin 47,XX,+21). % 4 olguda robertsoniyen tipi translokasyon gözlenir (Örneğin 46,XY,rob(14;21). % 1 olguda ise mozaikizm mevcuttur (Örneğin 46,XX/47,XX,+21). Mozaik Down Sendromlu olguların çoğunun trizomi 21' li zigotlardan derive olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda fenotip daha ılımlıdır.

Rekürrens riski 30 yaş altındaki annelerde yaklaşık % 1.4 iken, 30 yaş üzerindeki annelerde yaşa bağlı olan risk ile aynı orandadır

2.5.1.1.2 Trizomi 18 : İnsidansı 1/8000 canlı doğumdur. Trizomi 18' li fetüslerin % 95' inin spontan abortusa uğradığı bilinmektedir. Hastaların % 80' i dişidir. Klinik olarak gelişme geriliği, mental retardasyon ve konjenital kalp hastalıkları sıklıkla bulunur. Çıkık oksiput,retrognati,düşük kulak ve kısa sternum görülebilir. Ellerde karakteristik bir yumruk yapısı vardır. Mozaik trizomi 18 olgularında fenotip daha ılımlıdır. Trizomi 18 için kritik bölge idantifiye edilmemiştir. Ancak uzun kol trizomisinin tek başına trizomi 18 fenotipi oluşturabildiği gösterilmiştir.

2.5.1.1.3. Trizomi 13 : İnsidansı 1/25000 canlı doğumdur. Ağır bir klinik tablosu vardır ve olguların hemen hepsi ilk 6 aya kadar kaybedilir. Diğer trizomiler gibi ileri anne yaşı ile sıklığı artmaktadır. Fazla kromozomun kaynağı genellikle maternal mayoz I' deki "nondisjunction" dır. Olguların % 20' si dengesiz translokasyon sonucu gelişir. Rekürrens riski düşüktür. Fenotip arhinensefali ve holoprosensefali gibi ağır merkezi sinir sistemi malformasyonları içerir. Gelişme geriliği ve ağır mental retardasyon vardır. Hipertelorizm, mikroftalmi, iris kolobomu, anoftalmi, yarık damak/dudak, postaksiyel polidaktili ve avuçlarda simian çizgi bulunabilir. Konjenital kalp defektleri , ürogenital defektler, erkeklerde kriptorşitizm, kadınlarda bikornis uterus ve hipoplastik overler bulunabilir.

2.5.1.2. Poliploidiler : Literatürde hem triploidik hem de tetraploidik fetuslar bildirilmiştir. Çok az triploid infant canlı doğmuştur. Triploid bir karyotipin fenotipik ekspresyonu, extra kromozomun kaynağına bağlıdır. Extra kromozomların paternal kökenli olduğu triploidilerde, anormal bir plasenta vardır ve parsiyel mol hidatiform olarak kabul edilirler. Maternal kökenli triploidiler ise, gebeliğin ilk aylarında spontan abortusa uğrarlar.

Canlı doğanlarda çok az tetraploidi bildirilmiştir. Tüm tetraploidilerin karyotip yapısı 92,XXXX veya 92,XXYY ' dir. Tetraploidili abortusların büyük bölümünde 2 / 3' lük bir gelişime uyan, amniyotik membranları içermiyen koryonik veziküller görülmektedir. Bunlarda embriyonik yapılar izlenmemiştir.

2.5.2. Delesyon Sendromları :

Dismorfik hastalarda kromozomal delesyonlara ait pek çok çalışma bildirilmiştir. Fakat bu delesyonlara ait hasta sayısı oldukça az sayıdadır. Klinik olarak iyi tanımlanmış iki tane otozomal delesyon sendromu vardır. Bunlar 4p delesyonu ile asosiye olan Wolf – Hirschhorn ve 5p delesyonu ile asosiye olan Cri-du-chat sendromu tipik olanıdır. Yaklaşık olarak 1/50000 oranında yeni doğan arasında rastlanır. Klinik olarak özellikleri bu sendromları gösteren ancak normal karyotip saptanan bireylerde sonucu FISH ile teyit etmek gerekir.

Submikroskopik veya "mikro" delesyonlar şeklinde izlenebilen ve prometafazın High Resolüsyon'lu boyanması ve FISH ile bölgeleri kromozom üzerinde gösterilebilen hemen tanımlanamayan Mikrodelesyon Sendromları mevcuttur. Bir birine yakın bölgelerdeki genlerden oluştuğu için "Contiguous Gen Sendromları" olarak isimlendirilir. Örneğin Duchenne müsküler distrofilili birkaç çocuk X' e bağlı hastalıklardan olan retinitis pigmentosa ve gliserol kinaz eksikliği hastalığıyla birlikte tanımlanmışlardır.. Çünkü, bu genler Xp21 lokusunda yakın şekilde lokalize olmuşlardır

2.5.3. Cinsiyet Kromozomu Anomalileri

Cinsiyetler arasında farklılık gösterdikleri için, 'X' ve 'Y' kromozomları uzun süreden beridir taşıdıkları genler nedeniyle birinci dereceden seks determinasyonundan sorumlu tutulmuşlardır. Klinikte cinsiyet hormonları yetersizliği, cinsiyet organlarının fonksiyon ve gelişim bozukluğu ve mental retardasyon ile karşımıza çıkmaktadırlar.

2.5.3.1. Y kromozomunun yapısı ve seks gelişimi üzerindeki rolü , moleküler ve genomik seviyede tanımlanmıştır. Erkekte mayoz'da X ve Y kromozomları kısa kollarıyla bir çift segment oluşturur. Pseudoautosomal bölge olarak isimlendirilen bu bölge homolog

genler taşır ve mayoz I' de otozomlar gibi rekombinasyona girer. Xp/Yp psuedoautosomal bölgesinin dışında nadiren rekombinasyon görülür. Y kromozomu gen bakımından fakir olup; genital gelişimle ilgisi olan yaklaşık 50 gen tanımlanmıştır. " Testis - determining faktör gen'inin (TDF) varlığı halinde cinsiyet "erkek " şeklinde gelişir, yokluğunda ise ovaryum gelişimine gidilir. 1 / 20000 oranında canlı doğumda XX erkek ve XY dişi bireyler oluşur.

2.5.3.2. X kromozomu anöploidiler içinde, sitogenetik anomaliler arasında önemli bir yer işgal eder. Bireydeki X kromozomlarından biri hariç diğerleri inaktif hale geçerler. Defekli X kromozomları öncelikli inaktivasyona uğrarlar. İnaktivasyona uğrayan X kromozomundaki tüm genler inaktif hale geçmezler. Xp'deki genler Xq' deki genlerden daha fazla inaktivasyondan kaçarlar. Genetik danışma açısından dikkate alınması gereken önemli bir detaydır.

Klinefelter Sendromu (47,XXY), canlı doğan erkeklerde 1 / 1000 oranında görülür. 1959 yılında X kromozomunun inaktivasyonu ile tanımlanmıştır. X kromozomlarından biri inaktif hale geçer. Olguların yüzde ellisi paternal mayoz I deki Xp/Yp' deki pseudoautosomal bölgedeki rekombinasyon başarısızlığından kaynaklanır. Maternal kökenli mayoz I ve mayoz II'deki yanlış kromozom ayrılmasından da klinefelter zigot oluşabilir. Anne yaşının ilerlemesi mayoz I' deki hatayı artırır. Jinekomasti, extremitelerin uzunluğu ve infertilite ile tanımlanırlar. İleri yaşlarda osteoporoz, ekstremitelerdeki ülserleri ve göğüs kanseri açısından toplum insidansından daha yüksek oranda rastlanır. Mozaik 46,XY/47,XXY ve nadiren de olsa daha fazla X kromozomlu (48,XXXXY veya 49,XXXXXY) bireylere rastlanır.

Turner Sendrom'u (45,X), doğan dişilerde 1/5000 ile 1/10000 oranındadır ve bu kuruluşa sahip olanların çoğu spontan abortus şeklinde atılmaktadır. Morfolojik olarak kısa boy ve ovaryum yokluğu ile tipiktirler. Östrojen takviyesi ile sekonder sex karakteri kazandırılabilir. %80 oranında paternal sex kromozomunun (X veya Y) eksikliğinden oluşur. Çoğunlukla 45,X, mozaik 45,X/46,XX , İzokromozom 46,X,i(Xq), ring 46,X,r(X), delesyon 46,X,del(Xp) şeklinde kromozom kuruluşunda olabilirler.

47,YYY sendromu, tüm doğan erkeklerde 1/1000 oranında rastlanır. Fenotip olarak anormal bir davranış izlenmez, 46,XY yapısındaki şahıslarla aynı davranışlara sahiptirler.

Trizomi X (47,XXX) 1/1000 oranında doğan dişilerde görülür. Fenotipik olarak bir anomali izlenmez, bunların bir kısmı infertildir. Fertil olanlar anormal kromozom kuruluşuna sahip çocuklara kaynaklık edebilirler.

Fragile -X sendromu Down sendromundan sonra erkekler arasında en fazla mental retardasyona neden olan bir anomalidir. Doğan erkeklerin 1/4000 oranında rastlanır ve mental retardasyonu olan erkeklerin yüzde 4–8 ' ini Fragil -X sendromlu olanlar oluşturur.

Bir embriyonun cinsiyet bakımından kalıtımı döllenme sırasında belirlenir. Y kromozomunun cinsiyetin belirlenmesinde rolünü daha önce belirtmiştik. Değişik sayıda X kromozomuna bağlı genler ve otozomal genler, ovaryum ve testislerin oluşumu ile dış genital organların gelişmesinden sorumludurlar. Bazı yeni doğanlarda, cinsiyetin belirlenmesinde , dış genital organların belirsiz yapıda olması nedeniyle sıkıntı yaşanır. Bazı hastalarda hem ovaryum hem de testiküler doku bulunur, böyle bireylere **Hermafrodit** birey denir. Böyle bireylerde sitogenetik olarak bir anomaliye rastlanmayabilir. Problem tek-gen, veya genetiksel olmayan nedenlerden de kaynaklanabilir.

2.5.4. Kromozom Kırık Sendromları ve Kardeş Kromatid Değişiklikleri

Bazı kalıtsal hastalıklar kromozom kırık ve gap'ları bulundurma şeklinde karakterizedirler. Bunları " Instabil Kromozom Sendromları " şeklinde isimlendirmek de mümkündür. Bu bireylerde DNA onarım mekanizmaları defektlidir.

Ataxia Telangiectasia, erken çocukluk döneminde görülen otozomal ressesif bir hastalık olup; sinüs ve pulmoner enfeksiyonlara ve radyasyona duyarlıdır. Hasta kromozomları spontan olarak kromatitlerde kırık ve gap şeklinde karakterize olan ve radyasyona duyarlı kromozomal anomaliler gösterirler. Muhtemelen DNA molekülünün hücredeki onarım mekanizmalarında yetersizlik olabilir. Bu hastaların % 10–20'sinde lösemi veya lenfoma görülme riski vardır.

Bloom Sendromu, ışığa duyarlı , immünoglobulin (IgA ve IgM) seviyesinde azalma olan otozomal ressesif bir hastalıktır. Kültür hücreleri kromozom kırıkları gösterirler ve in-vitro ultriviolet ışık uygulamasında bu sayı artar. Kardeş Kromatitler (Sister Chromatid Exchange- (SCE))' de rekombinasyon oranında büyük bir artış vardır.

Fanconi Anemia, üst ekstremitelerde anomalileri, pigmentasyonda artma ve kemik iliği bozukluğundan kaynaklanan tüm kan hücreleri yetersizliği (Örneğin Pancytopenia) gibi

anomalilerle tanımlanan otozomal resesif bir hastalıktır. Kan kültüründe multipl kromozom kırıkları izlenir. Özellikle, lösemi, lenfoma ve hepatik karsinom gibi neoplastik risk yüksektir.

Xeroderma Pigmentosa, otozomal resesif karakter gösteren en az yedi formu vardır. Işığa duyarlı olan bu bireyler deri malignansileri nedeniyle 20 yaşından önce ölürlür. Bunların ultraviyole etkileşimli kan kültürleri kromozom kırıkları gösterirler. SCE oranı her hücrede 10' dan fazladır.

2.5.5. Konjenital Multipl Anomaliler ve Tek Gen Hastalıkları

İnsan oluşum sürecinde kalıtım ve çevrenin etkileşim komplikasyonları henüz her yönüyle anlaşılmamıştır. Bu nedenle multipl anomalilerde verilecek kararlarda hatalı kullanılacak ifade oranı yüksektir. İnsan genomunda 9300 gen tanımlanmış ve bunlardan 1400'ünün gen lokusundaki mutasyonları ve klinik hastalıklar açısından önemleri vurgulanmıştır. Tanımlanan ve yenidoğan çocuklarda dünyanın her tarafında onları olumsuz yönde etkileyen, minör ve majör seviyede anomali oluşturan bir çok etken vardır. Minör seviyedeki anomaliler medikal ve kozmetik anlamda önemli olmayabilirler. Ancak, majör seviyede oluşan anomaliler sosyal ve medikal anlamda birey için büyük bir önem taşıyabilirler. Konjenital bozukluklar tüm gebeliklerin %3-5' inde görülmekte olup; perinatal ve çocukluk dönemi ölümlerinin önemli bir kısmının nedenini oluşturmakta, fiziksel ve mental geriliklere neden olmaktadır. Bunları „doğum öncesinde etiyolojisi bilinenler, etiyolojisi bilinmeyenler ve doğum sonrası nedenler“ olarak gruplandırmak mümkündür.

A) Doğum öncesi etiyolojisi bilinenler:

a) Genetik Nedenler, Otozomal ve gonozomal genetik defektler, yeni mutasyonlar ve sitogenetik (Kromozomal anomaliler) nedenler

b) Çevre Faktörleri, Mikroorganizmalar (Virüs, protozoon, bakteri vb.), ilaçlar, radyasyon, bağımlılık yapıcı maddeler (Alkol, sigara vb.), fiziksel ve kimyasal etkiler (Vibrasyon, elektrik sanayi maddeleri), annede fizyopatolojik olaylar (Diyabet, endokrinopatiler, avitaminoz vb. metabolizma bozuklukları) ve paternal nedenler (Dioksin, alkol , kokain vb.)

B. Doğum öncesi etiyolojisi bilinmeyenler: Poligenik, multifaktöryel (Gen-çevre etkileşimi), spontan gelişim hataları ve teratojenlerin sinerjistik etkileşimi şeklinde;

C) Doğum sonrası, normal ve müdahaleli doğuma bağlı olacak anomaliler şeklinde özetle gruplamamız mümkündür.

Genetik Hastalıkları 1000 canlı doğumda % olarak ifade edersek; kromozom anomalileri %6 (Tablo 1) , monojenik herediter hastalıklar %14 (Otozomal Dominant %10, Otozomal Recessif %2, X-Kromozomal Recessif %2) ve Polijenik (Multifaktöryel) Hastalıklar %80 oranında bulunur.

Yapılan çalışmalarda doğan çocukların % 2 ile 3' nün en az bir majör anomaliye sahip olduğu anlaşılmıştır. Embriyonun zarara uğradığı gelişme devresi önemli bir süreçtir.

Özellikle teratojenlerin etkilerinin en zararlı olduğu devreler gametogenez ve blastogenez devreleridir. Bu devrelerde teratojenik etkiye hassasiyet çok fazladır. Sonuçta ya fetus in utero ölecek ya da hücrelerin omnipotansiyel özelliklerinden dolayı "ya hep ya hiç" kuralı geçerli olacağından sağlıklı gelişim gösterecektir.

Gebeliğin 18. günden 60. güne kadar olan organogenez döneminde embriyo büyük malformasyonlara neden olan teratojenlere açıktır. Majör malformasyonların çoğu 36. Gestasyonel günden önce oluşmaktadır. Ancak, ürogenital sistem, damak ve beyin defektleri bunun dışındadır. Özellikle organogenez ve maturasyon devrelerinde olan teratojenik etkiler yenidoğanda daha ziyade organ gelişme bozuklukları şeklinde kendini göstermektedir. Bunun haricinde, postnatal devrede veya laktasyon devresi diyeceğimiz devrede de doğum öncesi anneye verilmiş plasenta yolu ile geçen maddelerin yenidoğanda birikimi ile veya süt veren annenin aldığı maddelerin süt yoluyla geçişi ile süt çocuğunda hastalıklar meydana gelmesi mümkündür (Örneğin: Sulfonamid veya LSD gibi maddelerin toksik etkileri).
Teratojenik etkinin mekanizmasını özetlersek:

- A. **Gelişimin hiç olmaması (Agenezi)** Örnek: Renal agenezi
- B. **Büyüme geriliği veya inhibisyon (Hipoplazi)** Örnek : Kızamıkçık virüsünün meydana getirdiği konjenital kalp anomalisi
- C. **Fazla büyüme (Hiperplazi)** Örnek : Selektif organ büyümeleri, eksemfolus,timus hiperplazisi
- D. **İskelet yapının anormal gelişimi** Örnek : Fokomeli
- E. **İnvölüsyonun gerçekleşmemesi** Örnek : PDA (Patent ductus arteriosus), anüs imperferatus
- F. **Bölünme veya kanalizasyonun oluşmaması** Örnek: Sindaktili, özofagus atrezisi
- G. **Füzyonun gerçekleşmemesi (Disrafi)** Örnek : Spina Bifida, Yank damak/dudak
- H. **Atipik farklılaşma** Örnek : Renal teratom, nöroblastom

I. **Aksesuar veya ektopik gelişim Örnek : Aksesuar meme ve ektopik üreter.**

Anormal olan gerçek insidansın hesaplanması için, yaklaşık %5 oranında görülen beyin malformasyonlarının da göz önünde tutulması gerekir. Minör anomaliler yenidoğanların yaklaşık %10 ' unda görülür. Eğer, doğan bir çocukta iki ve daha fazla minör anomali varsa bu çocuk majör malformasyona sahiptir anlamına gelir.

Tek gen defektleri tüm konjenital anomalilerin yaklaşık %7.5' i oranındadır. İzole edilen bu genlerin bir kısmı bir organ veya bir sistemi etkileyebilmektedir (Örneğin : Hydrocephalus, Microcephaly, Aniridia, Cataracts, Microphthalmia, Brachydactyly, Polydactyly, Apert Sendromu,) Bunların birçoğu otozomal dominant karakterde davranabilmektedirler.

Tek-gen hastalıkları çoğunlukla çocukluk döneminde , yüzde 10' dan daha azı püberteden sonra ve sadece yüzde 1' lik kısmı ancak üreme dönemi sonunda anlaşılmalıdır. Bu defektler çocukluk dönemi hastalık ve ölümlerinin önemli bir nedeni olmaktadır.

Bir milyon doğan çocuk üzerinde yapılan toplum taramasında ciddi tek-gen hastalıklarının insidansının yüzde 0.36 olduğu tahmin edilmektedir. Yani hastaneye gelen çocukların yüzde 6 ile 8' inin tek-gen hastalığı taşıdığı düşünülmektedir.

Günümüzde 6000' den fazla tek gen etkileşimli hastalık tanımlanmıştır. Bunlar toplum içinde nadir olarak görülür ve değişik zamanlarda herhangi bir yerde rastlanabilir. Bu kadar geniş yelpazede dağılım gösteren bu hastalıklardan etkilenmiş bireylerin ve ailelerinin klinik genetikçilerce takip edilmesi geniş bir uzmanlık ve yeterlilik gerektirir. Bu grup içinde birkaç hastalığı kısaca ifade edersek:

- a. **Hantington Hastalığı (HD) :** Toplumda genelde insidansı 1/15000 civarında olup; otozomal dominant kalıtım gösterir.
- b. **Miyotonik Distrofi (MD):** Müsküler distrofinin erginlerde görülen formudur. Toplumdaki insidansı yaklaşık 1/8000' dir. Otozomal dominant kalıtım gösterir.
- c. **Kalıtsal Motor ve Sensor Nöropati (HMSN) :** Bir seri klinik ve genetiksel hastalıklar grubundan oluşur. Toplumdaki insidansı yaklaşık olarak 1/2500' dür. Otozomal dominant, otozomal ressesif ve X-kromozomal kalıtım gösterir. Otozomal dominant formları genelde daha az dağılım gösterir.
- d. **Nörofibromatozis (NF) :** İki formu vardır. NFI otozomal dominant kalıtım gösterir ve 5 yaşında penetransı tamamlar. Ailenin değişik bireylerinde farklı şekilde ifade olur. NFI 'in toplumdaki insidansı yaklaşık olarak 1/3000' dir. NFII' nin de toplumdaki insidansı 1/35000 ile 1/200.000 arasında değişmektedir.

- e. **Kistik Fibrozis (CF)** : Çocukluk döneminden erken olgunluk dönemine kadar devam eden ve mortalite ile sonuçlanan bir hastalıktır. İnsidansı değişik etnisiteye ait topluluklarda farklıdır (1/2000 ile 1/17000).
- f. **Spinal Müsküler Atrofi (SMA)** : Klinik ve genetik olarak heterojen özellikte çocukluk dönemi ölümcül hastalıklar grubunu oluşturur. Üç alt tipi bulunur ve otozomal ressesif kalıtım gösterirler.
- g. **Duchen Müsküler Distrofi (DMD)** : Kliniği ağır seyreden bir formdur. Kliniği daha hafif seyreden Becker Müsküler Distrofi (BMD) formuyla birlikte X-kromozomal ressesif kalıtım gösterir. İnsidansları DMD'de 1/3500 erkek ve BMD'de 1/20000 erkek şeklindedir.
- h. **Hemofili**: Hemofil-A ve Hemofili-B olmak üzere iki formu vardır. İki formu da X-kromozomal ressesif kalıtım gösterirler. İnsidansları Hemofili-A'da 1/5000, Hemofili-B ise 1/40000 erkektir . (1, 2, 3, 4, 20, 21).

2.5.6. Düşüklerde Kromozomal Anomaliler

Düşüklerde etiyolojik faktörler 6 ana grup altında toplanabilir. Bunları: Anatomik, Enfeksiyon, Sistemik, Endokrinolojik, İmmünolojik ve Genetik faktörler olarak isimlendirmek mümkündür. Genetik faktörleri kalıtsal maddenin oluşum ve aktarım sürecinde meydana gelecek anomaliler oluşturur (Yapısal ve sayısal anomaliler, sentromer anomalileri). Bunlar spontan ve habitual abortusların nedeni olabilirler (22.). Reprodüktif kayıplar içinde fetal kromozom anomalilerinin özel bir önemi vardır (Tablo 2) (15.)

Tablo 2' den de anlaşılacağı üzere gebelik haftası arttıkça oluşan düşüklerde kromozomal anomali oranı düşmektedir. Spontan abortuslarda tahmin edilen kromozomal anomali sıklığı en az yüzde 40-50 arasındadır. Genel olarak rastlanan 45,X (Turner Sendromu) kromozom kuruluşuna sahip abortusun spontan abortuslar arasında yüzde 20'lik bir orana sahip olmasına rağmen, bu sendromun sadece anormal doğumlular arasındaki oranı %1' den azdır. Diğer seks kromozomu anomalileri canlı doğan oranındadır ve nadiren abortusla sonlanırlar. Trizomi 16 abortuslar tüm trizomilerin 1/3' ni oluştururken ; doğan trizomikler arasında bulunmaz.

Amniyosentezde kromozomal anomali prenatal tanısı yapılan rastgele spontan abortuslar arasında yapılan çalışmaların değerlendirilmesinde (n=8.841) otozomal trizomi 0.52, otozomal monozomi <0.01, 45,X 0.19, triploidi 0.16, tetraploidi 0.06, diğer 0.07 oranında bir dağılım göstermiştir. Spontan abortusların yaklaşık yüzde 15' i bilindiğinden bu oranların da tartışmaya açık olduğu aşikardır (Tablo-3). (1).

Paternal veya maternal kökenli bir veya daha fazla lokus allellerinin kalıtılması halinde bireyde farklı ekspresyonun ifadesine " **Genomik İmprintig**" denir. Örneğin Maternal veya Paternal 15q11-q13 hem **Angelman** hem de **Prader-Willi sendromu'** nun görülmesine neden olur.

Anormal hamileliklerde çoğunlukla sıkı bir doku haline dönüşüp " **Hidatik kist**" denilen yapılar görülür. Bu yapı koryonik villilerin anormal gelişimi nedeniyle olur. Böyle anomaliye " **Mol**" denir. Bir mol fetus'suz, normal veya kısmi plasentasız, veya küçük atrofik fetustan oluşan bir yapıda olabilir. Mollerin çoğu 46,XX karyotipinde diploid yapıdadır. Kromozomların tümü paternal kökenlidir ve nadiren bazıları hariç genetik markerlerin tümü homozigottur. Böyle moller çekirdeği olmayan ovumların sperm tarafından döllenip daha sonra kromozom sayısının iki katına çıkması şeklinde oluşurlar. Bu oluşumda maternal katkının olmaması anormal yapının oluşmasına ve sonuçta fötal dokunun kaybına neden olmaktadır.

Yaklaşık Korikarsinom vakalarının yarısı (Maternal dokudan oluşmayan fötal bir malignansi) hidatidiform mollerden gelişir. Resiprokal genetik oluşum paternal katkının olmadığı sadece maternal kökenli 46,XX kromozom yapısında hücrelerden oluşan ovaryum teratoma olgularında görülür. Böylece normal fetusun gelişimi için paternal ve maternal genetik katkının olması gerekir.

Tam mollere karşılık Parsiyel Mol'ler, yaklaşık üçte ikilik olgularında ekstra kromozom setinin paternal kökenli olduğu triploid yapıdadırlar. Olgular aynı olmasına karşılık anne veya baba kökenli oluşuna göre farklı anomaliler meydana gelir.

Genellikle fetusta görülmeyen ancak plasentada Örneğin 46,XX/47,XX,+15, gibi mozaik kromozomal bir anomali görülebilir. Bu yapılanmaya "Sınırlanmış Plasental Mozaik"lik (Confined Plasental Mosaicism) denir ve görünüşte öploid karyotip olmasına rağmen, fenotipik olarak anormal fetus veya doğan bebek oluşumuna neden olabilir.

2.5.7. Genetik ve Kanser

Kanser genel olarak ağır seyreden ve klinik hekimlikte önemli bir yeri olan hastalık grubudur. İstatistikler toplumun üçte birinin bu hastalık grubundan etkilendiğini ve tüm ölümlerin daha fazlasının bu nedenle meydana geldiğini göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde tüm medikal harcamaların yüzde 10' u bu hastalık grubuna harcanmaktadır. Kanseri araştırmalarında risk taşıyan kişilerin tanımlanması önemlidir. Kanserin üç ana formu vardır.

Sarkomalar, Bağ doku, kemik doku ve kas dokusu gibi mezenşimal dokularda gelişir. **Karsinomalar**, Orijinini barsak, bronş ve meme bezleri gibi epitelial dokudan alır. **Lösemi ve lenfomalar**, Gibi hematopoetik ve lenfoid malignansiler ise kemik iliği, lenfatik sistem ve periferik kanda dağılım gösterirler.

Kanserlerin çoğunda mutasyon önce tek bir hücrede görülür ve bu hücre bölünerek kansere doğru gider. Kalıtsal olan bazı kanser sendromlarında kansere neden olan mutasyonlara açık olan kalıtım formu familial bir karakter gösterip; vücudun tüm hücrelerinde bulunur. Hücrenin DNA onarım ve proliferasyon düzeninde anomali meydana gelmesi ile bu hücreler kanserleşmeye doğru gider. Bunları “**onkogenler**” ve “**tümör süpressör gen**”ler olarak gruplandırmak mümkündür.

Onkogenler, genellikle apoptozisin inhibisyonu, kan yoluyla tümör oluşturmada artış ve hücre proliferasyonunun stimülasyonu gibi karakterlerin oluşumunu sağlayan mutasyonların aktif fonksiyon kazanmasıyla karakterizedirler. Onkogen ekspresyonunun artışı hücre bölünme ve proliferasyonunu kontrolden çıkarır. Onkogenler hücre bazında dominant etkiye sahiptirler. Onkogenlerin aktivitesini inhibe eden veya hücre siklusu regülasyonunda hücrelerin büyümesini engelleyen ya da bozulmuş DNA moleküllerini onarma şeklinde fonksiyonlara sahip geniş bir heterojenite gösteren “**Tümör süpressör gen**” ler vardır. Bu genlerin fonksiyonlarını kaybetmesi ve inhibitör koşulların oluşması ile hücrede kanserleşme süreci başlayabilir (1, 2, 3.).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. GEREÇ

3.1.1. Araştırma Populasyonu

Tıbbi Biyoloji Sitogenetik Laboratuvarına karyotip analizi için beş yıllık periyot içinde (1997-2001 yılları arası) gönderilen toplam 1650 hastada perifer kandan lenfosit kültürü, kemik iliğinden doğrudan çalışma ile Philadelphia kromozomu ve buccal smear'de X-kromatin çalışılarak değerlendirme yapılmıştır.

3.2. YÖNTEMLER

3.2.1. Kimyasal Maddeler:

- a- RPMI 1640 (Sigma)
- b- Fetal Calf Serum (Seromed)
- c- Phytohemagglutinin M (Seromed)
- d- Colcemid. 10 µg/ml (Gibco)
- e. Penisilin –Streptomisin (Seromed)
- f. Hank's solüsyonu (Sigma)
- e- KCL (Potassium chloride) (Merck)
- f- Acetic Acid Glacial (Merck).
- g- Methanol (Merck).
- h- Xylol (Merck).
- ı- Giemsa's Lösung (Merck).
- i- Heparin (Liquemine, Roche).
- j- Ethyl alcohol (Sigma)
- k- Serum fizyolojik (Baxter)
- l- Trypsin Certified (Difco, 1:250)
- m- Na₂HPO₄ (Merck).
- n- KH₂PO₄ (Merck).
- o- Biebrich scarlet (Merck)
- p- Phosphotungstik acid (Merck)
- r- Fast green (Merck)
- s- Phosphomolybdic acid (Merck)
- ş- Distile water (sigma)

3.2.2. 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's fiksatif : 3 kısım methanol + 1 kısım acetic acit glacial.

d-Fitohemaglutinine solüsyonu: 5mg.Phytohemaglutinine M+5 ml steril triple distile su.

e- Periferik kanda kromozom analizi için kullanılan kültür ortamı içeriği :

RPMI 1640	100	ml
Fitohemaglutinin M solüsyonu	1.5	ml
L-Glutamine	1	ml
Penisilin-Streptomisin	1	ml
Fetal Calf Serum	20	ml

f-Kemik iliğinde kromozom analizi için kullanılan solüsyon içeriği:

Hank's solüsyonu	10	ml
Colcemid (6 damla)	0.3	ml
Heparin (Liquemine, 4 damla)	0.2	ml

g- Söransan tamponu:

a- 11.88 gr. Na₂HPO₄ + 1000 ml distile su. (A)

b- 9.08 gr. KH₂PO₄ + 1000 ml distile su. (B)

A ve B solüsyonları karıştırılarak pH=6.8'e ayarlanır

h.Tripsin solüsyonu: 50-100 mg Trypsin +100 ml izotonik serum fizyolojik (37 °C)

i- Boya Solüsyonları:

1-Bant Boyası (GTG) : 95 ml Söransan tamponu + 5 ml Giemsa Lösing

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

3- X-Kromatin tespiti için Guard Boyası Yöntemi

Biebrich Scarlet Stok Solüsyonu:

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

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

3.2.3. 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 terazi (0,1 mg'a hassas Bosch).
- g- Değişik çapta enjektörler ve pipetler
- 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

3.2.4. Periferik Kan Kültür Yöntemi

Moorhead ve arkadaşlarının geliştirmiş oldukları " standart" makrokültür tekniğinin modifiye edilmiş şekli olan ve "mikroteknik " ya da "tüm kan tekniği" olarak bilinen yöntem uygulanmıştır.(2, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29). Kültür, preparasyon ve GTG bantlama aşamalarında Seabright (1971)'in yöntemi modifiye edilerek uygulanmıştır (26, 30).

1. Stok besi vasatından steril koşullarda 5 ml steril santrifüj tüplerine konu

2. 5 damla (0.25 ml) heparinize venöz kan ilave edildi
3. Kültür 37 °C' deki etüve konarak 67 saat bekletildi
- 4.67. Saat' te 0.5 µl EtBr eklenerek etüvde 37 °C' de bekletildi
5. Kültürler 3 saat etüvde bekletildikten sonra iki damla (0.1 ml) colcemid eklendi ve tekrar etüve kondu.
6. 2 saat etüvde inkübe edilen kültürler 1200 rpm'de 10' şantrifüj edildi
7. Süpernatantlar atıldıktan sonra vorteksle karıştırılarak 10 ml hipotonik solüsyonu eklendi ve 10' etüvde bekletildi
8. Tüpler 1200 rpm'de 10' şantrifüj edilip süpernatant atıldıktan sonra vorteks yardımıyla karıştırılarak pastör pipetiyle 10 ml fiksatif eklendi .
9. Fiksatifle yıkama işlemi 3 defa tekrarlandı.
10. Son şantrifüj işleminden sonra tüplerde yaklaşık 0.5 cc süpernatant bırakıldı.
11. Dip materyal pipetle iyice karıştırılarak; alkolde bekletilmiş silinerek temizlenmiş lamlara yaklaşık 30 cm yükseklikten 2-3 damla damlatılarak yayıldı.
12. Kurumaya bırakılan preparatlar 3-4 gün etüvde 37 °C' de bekletilerek yaşlandırıldı.
13. Yaşlandırılan preparatlar 30"-60" arasında tripsin çözeltisinde tutuldu (En uygun süreyi ayarlayabilmek için her olguya ait bir preparat kullanıldı ve optimize edilerek diğerleri de bantlandı).
14. Preparat distile su ile 2 defa yıkandı.
15. %5'lik giemsa çözeltisinde (pH=6.8) 5'boyandı
16. İki defa distile suda çalkalanıp kurutuldu
17. Kuruyan preparatlar ışık mikroskopunda kontrol edilerek uygun özellikteki (kromozom morfolojisi bozulmamış ve bantları iyi ayırt edilebilen) metafazların (yaklaşık 20 metafaz) analizi yapılarak en az 5 metafaz örneğinden Cytovision otomatik görüntüleme sisteminde fotoğraflandı. Bunlardan iki tanesi arşivlendi.

3.2.5. Kemik İliğinden Kromozom Elde Etme Yöntemi

Kemik iliği preparasyonu Ford ve arkadaşları tarafından 1958 yılında geliştirilen yöntem laboratuvar koşullarına göre bazı modifikasyonlar yapılarak kullanıldı (2, 25, 31)

1. İki tüpe hazırlanmış vasattan 5'er ml kondu.
2. Steril bir şekilde hastanın sternum veya iliakından aspire edilen kemik iliğinden 0.2 ml tüplere ilave edilerek hafifçe vorteksle mikserlendi.
3. Vasatlar etüvde 37 °C'de iki saat inkübe edildikten sonra 1200 rpm'de 10' şantrifüj edildi.

4. Süpernatantlar atılıp vorteks yardımıyla karıştırılarak 10 ml hipotonik solüsyonda etüvde 37 °C'de 30' bekletildi.

5. Tüpler 1200 rpm'de 10' santrifüj edildi. Süpernatantlar atılıp vorteks yardımıyla karıştırılma sırasında pastör pipetiyle damla damla 10 ml fiksatif eklendi

6. Fiksatifle yıkama işlemi 5 kez tekrarlandı.

7. Son santrifüjden sonra dip materyal 1 ml fiksatifle karıştırılarak 30 cm yüksekten her lama 2-3 damla damlatılıp 18-24 saat 37 °C'lik etüvde bekletildi.

8. Preparatlar distile su ile hazırlanan %5'lik giemsa boya solüsyonunda 6' boyanmadan sonra suyla yıkanıp kurutulup mikroskopta en az 20 metafaz değerlendirildi.

3.2.6. Buccal Smear' den X Kromatin Elde Etme Yöntemi

Yanak Mukozası Epitelinden X Kromatini Tayini Moore ve Barr tarafından geliştirilen yöntem ; laboratuvar koşullarına modifiye edilerek kullanıldı. Buccal smear epitel hücreleri "Guard Boyası Yöntemi" ile boyandı (2, 27).

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

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

3. Lamlar %50'lik alkolden geçirildi.

4. Fast Green Stok solüsyonunda 15' –20' tutuldu.

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

6. Ksilolde 10' tutulan preparatlar havada kurutuldu.

7. Bu işlem sonunda sitoplazma ve çekirdek yeşil renge , X kromatini de kırmızı renge boyanır.

Preparatlar mikroskopta immersiyon objektifi ile (100X10) incelenip ortalama 200 – 300 hücre değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında Tıbbi Biyoloji ABD Sitogenetik Laboratuvarı'na sitogenetik tanı amacıyla sevk edilen toplam 1650 hastanın beş yıllık periyot (1997-2001 yılları) içinde yıllara göre dağılımı Tablo 4'de gösterilmiştir. Hastaların klinik "Endikasyona Göre Ön Tanı"ları Tablo 5' te özetlenmiştir. Bu hastalardan cinsiyet anomalisi olanlarda Barr Cisimciği' nin tanımlanması için Buccal Smear' den X-Kromatin çalışılmıştır.

Kemik iliğinde kromozom analizi için gönderilen 88 hastada kemik iliğinden doğrudan çalışma ile Phyladelphia kromozomuna (Ph) bakılmış ve sonuçlar Tablo 10'da özetlenmiştir.

Bölümümüze sitogenetik çalışma için başvuran 1650 hastanın 851'i erkek (E) ve 799'u dişidir (K). Bu hastaların yaşları erkeklerde 1-61 arası ve yaş ortalaması da 21.1 yıldır. Dişilerin yaşları da 1-62 arası ve yaş ortalaması da 19.7 yıl'dır (Tablo 4).

Hastaların endikasyona göre dağılımında her endikasyonun toplam hasta içinde sıklığı göz önüne alındığında dağılımı şu şekilde bulunmuştur:

Kromozom analizi gerektiren hasta grubu toplamı %88, Abortus öyküsü olan bireyler %27.2, Çocuklarında Mortalite (Neonatal ölüm) olanlar %6.24, Abortus ve Ölü Doğumu olan bireyler %4.30, Kromozom Hastalıkları nedeniyle gelenler %12.6 Infertilite sorunu olan bireyler %5.81, Azospermik erkek bireyler %0.6, Kadın Hastalıkları (Kadın doğum sevkli nedeni bilinmeyen ve amenore) %3.93, Dismorfik Sendrom'lu (Çoklu konjenital malformasyon) bireyler %4.9, Kemik Displazileri olan bireyler %2.9, Genito-Üriner hastalıklar %2.3, Neoplastik Hastalıklar %6.4, Mental ve Motor Retardasyonu (MR, MMR) %4.18, Gelişme Geriliği %6.4, Kromozom analizi gerektirmeyen hasta grubu toplamı %12, Kas Hastalıkları %0.6 Metabolik Hastalıklar %0.78, Sağırılık ve Kulak Malformasyonları olanlar %0.36, Endokrin Hastalıklar %0.06, Gastrointestinal Hastalıklar %0.18 Kardiyovasküler Hastalıklar %0.9, Kan Hastalıkları %0.54, Göz Hastalıkları %0.78, Deri Hastalıkları %0.66, Nörolojik Hastalıklar %2.78, ve Genetik Danışma amacıyla gelenler %4.3 şeklindeki oranlarda dağılım gösteren hastalarda sitogenetik çalışma yapılmıştır.

Doğru kromozom analizi endikasyonu ile sitogenetik çalışma yapılan 1452 hastadan 204'ünde kromozomal düzensizlik saptanmıştır. Kromozomal düzensizlik saptanan hastaların genele oranı %14'tür. (Tablo 5).

Kromozom analizi gerektirmeyen n tanılarla laboratuvarımıza sevk edilmiş bulunan , ancak kromozom analizi yapılan 198 hastanın toplam 3'ünde kromozomal düzensizlik saptanmıştır. Bunların kendi grubu içinde kromozomal düzensizlik oranı %1.5'tir . (Tablo 5).

Abortus yks olan 450 bireyde (Erkek (E):210, Dişi (K): 240) yapılan sitogenetik analiz sonucunda normalden farklı olarak birer kişiide 46,XX,inv(9)(p12q21), 45,XX,der(13;13)(q10;q10), 45,XX,der(14;21)(q10;q10), 45,XX,der(13;15)(q10;q10), mos 46,XY/46,XY,add(22)(p12), 46,XY,9qh+, 46,XY,der(6)t(3;6)(q25;q27) ve iki olguda da 46,XX,9qh+ karyotipi saptanmıştır.(Tablo 6).

ocuklarında mortalite olan 103 bireyden (E:49, K:54) birinde 46,XY,9ph+ karyotipi saptanmıştır (Tablo 6).

Abortus ve ölü doğum öyküleri olan 71 bireyden (E:30, K:41) birinde 46,XY,inv(9)(p13q13) karyotipi saptanmıştır (Tablo 6).

Down Sendromu n tanısı ile gelen 134 hastadan (E:87, K:47) 66 bireyde 47,XY,+21, birer hastada 46,XY,der(21;21)(q10;q10) ve mos 47,XY,+21/46,XY karyotipi, 37 bireyde 47,XX,+21 ve bir bireyde de 46,XX,der(14;21)(q10;q10) karyotipi saptanmıştır.(Tablo 7).

Trizomi 13 Sendromu n tanısı ile gelen 4 birey (E:3, K:1) ve **Trizomi 18 Sendromu n tanısı** ile gelen 4 erkek olguda normal karyotip saptanmıştır(Tablo 7).

Klinefelter Sendromu n tanısı ile gelen 31 erkek bireyden 7'sinde 47,XXY karyotipi ve Buccal smear'den çalışılan X-Kromatin pozitif (+) olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Turner Sendromu n tanısı ile gelen 26 kız çocuğu olgudan 9'unda karyotip 45,X ve X-Kromatin negatif (-) olarak saptanmıştır. (Tablo 7).

Testiküler Feminizasyon ön tanısı ile gelen 4 bayan olgudan 2'sinde 46,XY karyotipi ve X-Kromatin negatif (-) olarak saptanmıştır (Tablo 7).

XX-male ön tanısı ile çalışılan bir erkek olguda 46,XX karyotipi ve X-Kromatin pozitif (+) olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Biseksüel ön tanısı ile gelen 5 olgudan 3'ünde 46,XY karyotipi ve X-Kromatin negatif (-), 2 olguda da 46,XX karyotipi ve X-Kromatin pozitif (+) olarak saptanmıştır (Tablo 7).

İnfertilite endikasyonu ile gelen 80 olgudan (E:56, K:24) birinde 47,XXY karyotipi ve X-Kromatini pozitif (+) olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Hipogonadotropik Hypogonadizm ön tanısı ile çalışılan 10 erkek olgudan birinde 47,XXY karyotipi ve X-Kromatin pozitif (+) olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Jinekomasti ön tanısı ile gelen 6 erkek olgudan birinde 47,XXY karyotipi ve X-Kromatin pozitif (+) olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Azospermi endikasyonu ile gelen 10 erkek olguda normal karyotip saptanmıştır (Tablo 7).

Kadın Hastalıkları endikasyonu nedeniyle çalışılan 36 kadın olgudan birinde 46,X,i(X)(qter→q10::q10→qter) karyotipi ve X-Kromatini pozitif (+) olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Primer Amenore ön tanısı ile gelen 18 kadın olgudan 3'ünde 46,XY karyotip ve X-Kromatin negatif (-) olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Sekonder Amenore ön tanısı ile gelen 11 kadın olguda normal karyotip ve X-Kromatin pozitif olarak tespit edilmiştir (Tablo 7).

Dismorfik Sendromlar (Çoklu Konjenital Malformasyon) endikasyonu nedeniyle sitogenetik çalışılan 70 çocukta (E:37, K:33) 46,XX,del(2)(q31→qter), 47,XX,+13, 45,XY,der(13;15)(q10;q10), 46,XY,der(18)t(8;18)(q24;q22) ve 47,XXY karyotipine sahip birer olgu saptanmıştır (Tablo 8).

Marfan Sendromu ve Gilbert Sendromu endikasyonu ile birer erkek hasta çalışılmış ve normal karyotip saptanmıştır (Tablo 8).

Angelman Sendromu endikasyonu ile gelen iki kız çocuğunda normal karyotip saptanmıştır Tablo (8).

Anencephal Fetus'u olan 4 (E:2, K:2) ve **Fetal Anomalisi** olan 3 bireyde (E:1, K:2) normal karyotip saptanmıştır (Tablo 8).

Kemik Displazisi endikasyonu ile çalışılan 30 hastadan (E:12, K:18) bir olguda mos 45,X/46,XX/46,X,i(X)(q10) karyotip'i saptanmıştır (Tablo 8).

Osteogenesis Imperfecta endikasyonu 5 (E:4, K:1) ve **Ekstremitte Anomalisi** olan 13 (E:3, K:10) olguda normal karyotip saptanmıştır (Tablo 8).

Genito-Üriner hastalıklardan Mikropenis endikasyonu olan 5 erkek olgudan birinde 46,XY,9qh+ karyotipi ve X-Kromatini negatif (-) saptanmıştır. **Willm's tümörü endikasyonu** olan 6 olguda (E:4, K:2) , **Bikornis Uterus'u** olan iki kadın, **İnmemiş Testis endikasyonu** olan 4 erkek, **Hipospadias endikasyonu** olan 3 erkek ve **Vaginal Agenez endikasyonu** olan 3 kadın hastada normal karyotip saptanmıştır. **Ambiguous Genitale endikasyonu** olan 13 olgudan 5 tanesi 46,XY karyotipi ve X-Kromatin negatif (-), 8 olguda da 46,XX karyotipi ve X-Kromatin pozitif (+) olarak saptanmıştır. **Müllerian Agenezi endikasyonu** olan iki bayan olgudan birinde 46,XY karyotipi ve X-Kromatini negatif (-) olarak saptanmıştır (Tablo 8).

Neoplazi Hastalık endikasyonu olan 106 olgu (E:53, K:53)'dan 88 bireyde kemik iliğinde kromozom analizi yapılmıştır. Neoplazi hastalık endikasyonu olan diğer bireylerde(E:8, K:10) normal karyotip saptanmıştır.(Tablo 8)

Kemik iliğinde Phyladelphia Kromozomu'na (Ph) bakılması amacı ile Kronik Miyeloid Lösemi (KML/CML), Akut Miyeloid Lösemi (AML) ve Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) ön tanı endikasyonu ile 1997-2001 yılları arasında toplam 88 bireyde kemik iliğinden Phyladelphia kromozomu çalışılmıştır (E:45, K:43). Bunlardan 28 olguda (E:18, K:10) Phyladelphia Kromozomu pozitif (Ph(+)) [46,XY/XX,der(9)t(9;22)(q34;q11)] ve 60 olguda da (E:27, K:33) Ph(-)sonucu alınmıştır (Tablo 10).

Phyladelphia kromozomu çalışılan hastaların yaşları erkeklerde 4-65 ve yaş ortalaması da 41.9 yıl, kadınlarda ise yaş 5-52 ve yaş ortalaması da '40' yıldır. Erkek hastalarda %40, bayanlarda ise %23 oranında Phyladelphia kromozomu pozitif (Ph(+)) olarak saptanmıştır (Tablo 11)..

Mental-Motor Retardasyon (MMR) endikasyonu olan 40 olgu (E:31, K:9)'nun 2 tanesinde 47,XY,+21 ve bir olguda da 47,XX,+21 karyotipi saptanmıştır. **Mental Retardasyon (MR)'u** olan 29 olgudan (E: 17, K:12) bir bireyde 46,XY,inv(9)(p12q21) karyotipi saptanmıştır.(Tablo. 8).

Gelişme Geriliği endikasyonu olan 106 olgu (E:55, K:51)'dan 2 erkek çocukta 47,XY,+21 ve bir erkek çocukta da 46,XY,add(2)(q37) karyotipi saptanmıştır (Tablo 8).

Miyopatisi olan 5 olgu (E:3, K:2)'nun sitogenetik çalışmasında normal karyotip saptanmıştır. **Müsküler Distrofi endikasyonu** olan 5 hastadan (E:4, K:1) birinde 46,XY,inv(9)(p12q21) karyotipi saptanmıştır (Tablo 9).

Metabolik Hastalık endikasyonu olan 8 olgu (E:5, K:3), **Mukopolisakkaridozis Sendromu endikasyonu** olan 4 erkek ve **Karaciğer Depo hastalığı (KC Depo)** olan bir erkek bireyde normal karyotip saptanmıştır (Tablo 9).

Sağırılık ve Kulak malformasyonu endikasyonu ile çalışılan 6 hastada (E:4, K:2) normal karyotip saptanmıştır (Tablo 9).

Endokrin hastalık endikasyonu olan bir bayan olguda normal karyotip saptanmıştır (Tablo 9).

İmperfore Anüs endikasyonu olan 3 hasta (E:2, K:1)'da normal karyotip saptanmıştır (Tablo 9).

Kardiyovasküler hastalık endikasyonu konan 15 olgu (E:9,K:6) 'dan 46,XX,13qh+ ve 47,XY,+21 karyotipinde birer , diğer bireylerde de normal karyotip saptanmıştır (Tablo 9).

Kan hastalıkları endikasyonu olan 6 (E:4, K:2), Kronik Anemi endikasyonu olan bir erkek ve Fanconi Anemisi Sendromu endikasyonu olan 2 erkek hastanın karyotipleri normal saptanmıştır(Tablo 9).

Göz Hastalıkları endikasyonu olan 12 birey (E:5, K:7) ve Retinitis Pigmentoza endikasyonu olan bir erkek olguda normal karyotip saptanmıştır (Tablo 9).

Deri Hastalıkları endikasyonu olan 5 olgu (E:2, K:3), Yarık Damak-Dudak endikasyonu olan 3 olgu (E:1, K:2), Ichthyosis endikasyonu olan 2 kız çocuğu ve Ektodermal Displazisi olan bir erkek çocukta sitogenetik çalışmada normal karyotip saptanmıştır (Tablo 9).

Nörolojik hastalıklardan Hidrocephal endikasyonu olan 22 olgu (E:16, K:6), Microcephal endikasyonu olan 15 (E:8, K:7), Spina Bifida endikasyonu olan 4 (E:2, K:2), Willson Sendromu endikasyonu olan bir kız çocuğu, Nörofibromatozis endikasyonu olan 4 olgu (E:2, K:2) 'da normal karyotip saptanmıştır (Tablo.9)..

Genetik Danışma amacıyla bölümümüze gönderilen 71 olgunun (E:36, K:35) sitogenetik çalışmasında tüm bireylerde normal karyotip saptanmıştır (Tablo 9)

Karyotipler "International System for Human Cytogenetic Nomenclature" (ISCN) 1995'e göre yazılmıştır (Felix M.(ed.) (32). Hastaların gruplandırılmasında Baraitser M. and Robin W.'nin sınıflandırmaları esas alınmıştır (7).

Tablo 1. Etiyolojilerine Göre Konjenital ve Yapısal Defekterin Dağılımı (41).

	Tüm Konjenital Defektler (%)	Yapısal Defektler (%)
Etiyolojisi Bilinmeyenler	30	60
Etiyolojisi Bilinenler	70	40
Kromozomal Anomaliler	2	6
Monojenik Kalıtım	4	8
Multifaktöryel	56	21
Kronik Maternal Hastalıklar	1	2
Maternal Enfeksiyonlar (TORCH)	4	2
Kimyasal Madde (Alkol, İlaç)	3	1

Tablo 2: Abortuslarda Gebelik Haftalarına Göre Kromozom Anomalisi Görülme Oranları (15)

Gebelik Haftası	Kromozom Anomali Oranları (%)
<8	72.1
08-11	53.5
12-15	47.9
16-19	23.8
20-23	11.9
24-27	13.2
Ölü Doğum	6.0
Neonatal Ölüm	5.5

Tablo 3: 10000 Konsepsiyonda Dağılım (1)

Olgular	Spontan Abortus		
	Konsepsiyon Sayı	Sayı	Oran(%)
Toplam	10000	1500	15
Normal Kromozomlar	9200	750	8
Anormal Kromozomlar			
Toplam	800	750	94
Triploid/tetraploid	170	170	100
45,X	140	139	99
Trizomi 16	112	112	100
Trizomi 18	20	19	95
Trizomi 21	45	35	78
Diğer Trizomiler	209	208	99.5
47,XXY 47,XXX 47,XXY	19	4	21
Dengesiz Oluşumlar	27	23	85
Dengeli Oluşumlar	19	3	16
Diğerleri	39	37	95
			8500
			8450
			50
			-
			1
			-
			1
			10
			1
			15
			4
			16
			2

Tablo 4 : Kromozom Analizi Yapılan Hastaların Yıllara Göre Dağılımı

Yıl	ERKEK					DIŞI				TOPLAM	
	Sayı	YAŞ(yıl)			Sayı	Minimum	YAŞ(yıl)		Ortalama	Sayı	Yaş Ortalaması (yıl)
		Minimum	Maksimum	Ortalama			Maksimum	Ortalama			
1997	32	1	45	24.9	27	1	34	24.6	59	24.7	
1998	239	1	61	24.7	226	1	47	21.4	465	23.1	
1999	237	1	65	19.9	240	1	62	18.9	477	19.4	
2000	191	1	53	18.1	164	1	37	17.9	355	18.0	
2001	152	1	53	20.2	142	1	37	19.4	294	19.8	
Toplam	851			21.1	799			19.7	1650	20.4	

Tablo 5 : Endikasyonlarına göre Hasta Dağılımı

No	Endikasyon	Erkek Birey Sayısı(E)	Dişi Birey Sayısı(K)	Toplam	Toplam İçinde Sıklıkları (%)	Normal Kayıtip		Tespit Edilen Sonuçlar			Grup İçi Sıklığı(%)	Toplam Hasta İçinde Sıklığı(%)
						4,6,XY	4,6,XX	Kromozom Düzensizliği Olan				
								E	K	Toplam		
A	Kromozom Analizi Gerektiren Hasta Grupları Toplamı	738	714	1452	88	618	606	120	84	204	14	12
1	Abortuslu Ale Öyküsü	210	240	450	28.8	207	234	3	6	9	2.17	0.57
2	Doğum Sonrası Ölüm (Neonatal)	49	54	103	6.59	48	54	1	-	1	0.97	0.06
3	Abortus+Ölü Doğum	30	41	71	4.54	29	41	1	-	1	1.4	0.06
4	Kromozom Hastalıkları	129	80	209	13.38	50	29	79	51	130	62.2	8.32
5	İnfertilite	72	24	96	6.14	69	24	3	-	3	3.1	0.19
6	Azospermik Erkek	10	-	10	0.64	10	-	-	-	-	-	-
7	Kadın Doğum sevkli (nedeni bilinmeyen)	-	65	65	4.16	-	61	-	4	4	6.1	0.25
8	Dismorfik Sendromlar (Çoklu konjenital malformasyon)	42	39	81	5.18	39	37	3	2	5	6.1	0.32
9	Kemik Displazileri	19	29	48	3.07	19	28	-	1	1	2	0.06
10	Genito-Üriner Hastalıklar	21	17	38	2.43	15	8	6	9	15	39	0.96
11	Neoplastik Hastalıklar	8	10	1.15	8	10	-	-	-	-	-	-
12	Mental M. Retardasyon(MMR, MR)	48	21	69	4.41	45	20	3	1	4	5.7	0.25
13	Gelişme Geriliği	55	51	106	6.78	52	51	3	-	3	2.8	0.19
B	Kromozom Analizi Gerektirmeyen Hasta Grupları Toplamı	113	85	198	12	111	84	2	1	3	1.5	0.18
1	Kas Hastalıkları	7	3	10	0.64	6	3	1	-	1	10	0.06
2	Metabolik Hastalıklar	10	3	13	0.83	10	3	-	-	-	-	-
3	Sağırılık+Kulak Malformasyonu	4	2	6	0.38	4	2	-	-	-	-	-
4	Endokrin Hastalıklar	-	1	1	0.06	-	1	-	-	-	-	-
5	Gastrointestinal Hastalıklar	2	1	3	0.19	2	1	-	-	-	-	-
6	Kardiyovasküler Hastalıklar	9	6	15	0.96	8	5	1	1	2	13.3	0.12
7	Kan Hastalıkları	7	2	9	0.57	7	2	-	-	-	-	-
8	Göz Hastalıkları	6	7	13	0.83	6	7	-	-	-	-	-
9	Deri Hastalıkları	4	7	11	0.7	4	7	-	-	-	-	-
10	Nörolojik Hastalıklar	28	18	46	2.94	28	18	-	-	-	-	-
11	Genetik Danışma	36	35	71	4.54	36	35	-	-	-	-	-
	Genel Toplam	851	799	1650	99.3	729	690	122	85	207	-	12.5

Tablo 6 : Kromozom Analizi Sonuçları

Endikasyon	Toplam	Normal Karyotip		Normal Olmayan Sonuç	
		46, XY	46, XX	Olgu Sayısı	Karyotip
Abortus Öyküsü Olan Bireyler	450	207	234	1	46,XX,inv(9)(p12q21)
				1	45,XX,der(13;13)(q10;q10)
				1	45,XX,der(14;21)(q10;q10)
				2	46,XX,9qh+
				1	45,XX,der(13;15)(q10;q10)
				1	mos46,XY/46,XY,add(22)(p12)
				1	46,XY,9qh+
				1	46,XY,der(6)t(3;6)(q25;q27)
Doğum Sonrası Ölüm (Neonatal)	103	48	54	1	46,XY,9ph+
Abortus+Ölü Doğumu Olan Bireyler	71	29	41	1	46,XY,inv(9)(p13q13)

Tablo 7: Kromozom Analizi Sonuçları

Endikasyon	Toplam	Normal Karyotip		Normal Olmayan Karyotip	
		46, XY	46, XX	Olgu Sayısı	Karyotip
Kromozom Hastalıkları					
Down Sendromu	134	19	9	66	47,XY,+21 46,XY,der(21;21) (q10;q10) mos 46,XY/47,XY,+21 47,XX,+21 46,XX,der(14;21) (q10;q10)
Trizomi-13	4	3	1	-	-
Trizomi-18	4	4	-	-	-
Klinefelter Sendromu	31	24	-	7	47,XXY, X-Kromatin (+)
Turner Sendromu	26	-	17	9	45,X, X-Kromatin (-)
Testiküler Feminizasyon	4	-	2	2	46,XY, X-Kromatin (-)
46, XX male	1	-	-	1	46,XX, X-Kromatin (+)
Biseksüel Bireyler	5	-	-	3	46,XY, X-Kromatin (-)
				2	46,XX, X-Kromatin(+)
İnfertil Bireyler	80	55	24	1	47,XXY, X-Kromatin (+)
Hipogonadotropik Hypogonadizm	10	9	-	1	47,XXY, X-Kromatin (+)
Jinekromasti	6	5	-	1	47,XXY, X-Kromatin (+)
Azospermik Erkek	10	10	-	-	-
Kadın Hastalıkları (Nedeni Bilinmeyen)	36	-	35	1	46,X,i(X)(qter→q10::q10→qter) X-Kromatin (+)
Primer Amenore	18	-	15	3	46,XY, X-Kromatin (-)
Sekonder Amenore	11	-	11	-	-

Tablo 8 : Kromozom Analizi Sonuçları

Endikasyon	Toplam	Normal Karyotip		Normal Olmayan Karyotip	
		46,XY	46,XX	Olgu Sayısı	Karyotip
Dismorfik Sendromlar	70	34	31	1	46,XX,del(2)(q31→qter)
				1	47,XX,+13
				1	45,XY,der(13;15)(q10;q10)
				1	46,XY,der(18)(8;18)(q24;q22)
				1	47,XXY
Marfan Sendromu	1	1	-	-	
Gilbert Sendromu	1	1	-	-	
Angelman Sendromu	2	-	2	-	
Anencephal Fetus	4	2	2	-	
Fetal Anomali	3	1	2	-	
Kemik Displazileri	30	12	17	1	Mos 45,X/46,XX/46,X,i(X)(q10)
Osteogenezis Imperfekta	5	4	1	-	
Ektremite Anomalileri	13	3	10	-	
Genito-Üriner Hastalıklar					
Mikropenis	5	4	-	1	46,XY,9qht+, X-Kromatin(-)
Wilms Tümörü	6	4	2	-	
Ambiguous Genitale	13	-	-	5	46,XY, X-Kromatin (-)
				8	46,XX, X-Kromatin(+)
Bikornis Uterus	2	-	2	-	
Müllerian Agenezi	2	-	1	1	46,XY, X-Kromatin (-)
İnmemiş Testis	4	4	-	-	
Hipospadias	3	3	-	-	
Vajinal Agenezi	3	-	3	-	
Neoplastik Hastalıklar	106	35	43	18	46,XY,der(9)(9;22)(q34;q11)
				10	46,XX,der(9)(9;22)(q34;q11)
Mental Motor Retardasyon (MMR)	40	29	8	2	47,XY,+21
				1	47,XX,+21
Mental Retardasyon (MR)	29	16	12	1	46,XY,inv(9)(p12q21)
Gelişme Geriliği	106	52	51	2	47,XY,+21
				1	46,XY,add(2)(q37)

Tablo 9 : Kromozom Analizi Sonuçları

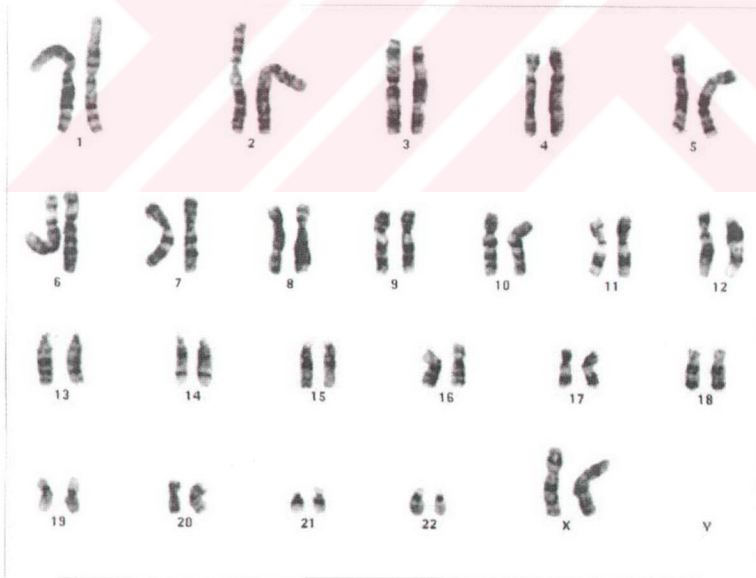
Endikasyon	Toplam	Normal Karyotip		Olgu Sayısı	Normal Olmayan Sonuç
		46,XY	46,XX		
Müsküler Distrofi	5	3	1	1	46,XY,inv(9)(p12q21)
Miyopati	5	3	2	-	-
Metabolik Hastalıklar	8	5	3	-	-
Mukopolisakkaridozis	4	4	-	-	-
Karaciger Depo Hastalığı	1	1	-	-	-
Sağırılık+Kulak Malformasyonu	6	4	2	-	-
Endokrin Hastalıklar	1	-	1	-	-
Imperfore Anüs	3	2	1	-	-
Kardiyovasküler Hastalıklar	15	8	5	1	46,XX,13qh+ 47,XY,+21
Kan Hastalıkları	6	4	2	-	-
Kronik Anemi	1	1	-	-	-
Fankoni anemisi	2	2	-	-	-
Göz Hastalıkları	12	5	7	-	-
Retinitis Pigmentoza	1	1	-	-	-
Deri Hastalıkları	5	2	3	-	-
Yanık Damak – Dudak	3	1	2	-	-
Ichthyosis	2	-	2	-	-
Ektodermal Displazi	1	1	-	-	-
Nörolojik Hastalıklar:					
Hydrocephal	22	16	6	-	-
Microcephal	15	8	7	-	-
Spina Bifida	4	2	2	-	-
Willison	1	-	1	-	-
Nörofibromatozis	4	2	2	-	-
Genetik Danışma	71	36	35	-	-

Tablo 10 : Kemik iliğinde Phyladelphia Kromozomu (Ph) Çalışılan Hastaların Yıllara Göre Dağılımı

Yıllar	Çalışılan Hasta						
	Erkek	Dişi	Toplam	Erkek		Dişi	
				Ph(+)	Ph(-)	Ph(+)	Ph(-)
1997	5	4	9	2	3	1	3
1998	9	10	19	4	5	3	7
1999	7	9	16	4	3	2	7
2000	11	8	19	3	8	2	6
2001	13	12	25	5	8	2	10
Toplam	45	43	88	18	27	10	33

Tablo 11 : Phyladelphia Kromozomu Pozitif (Ph+) Sıklığı

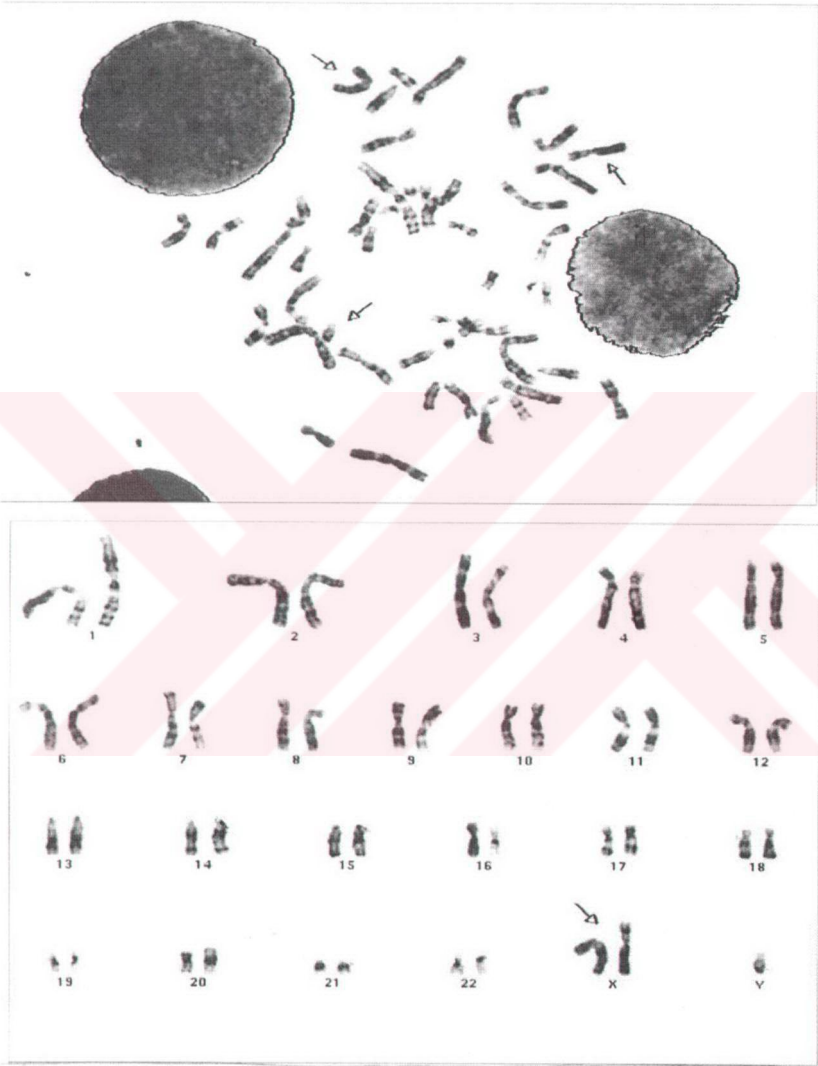
Cinsiyet	Yaş (yıl)		Yaş Ortalaması (Yıl)	Ph(+) Sıklığı (%)
	Minimum	Maksimum		
Erkek	4	65	41.9	40
Kadın	5	52	40	23



Şekil 1: Dişi bireye ait (46,XX) metafaz ve karyotip



Şekil 2:Erkek bireye ait (46,XY) metafaz ve karyotip



Şekil 3: Klinefelter sendromlu bireye ait (47,XXY) metafaz ve karyotip



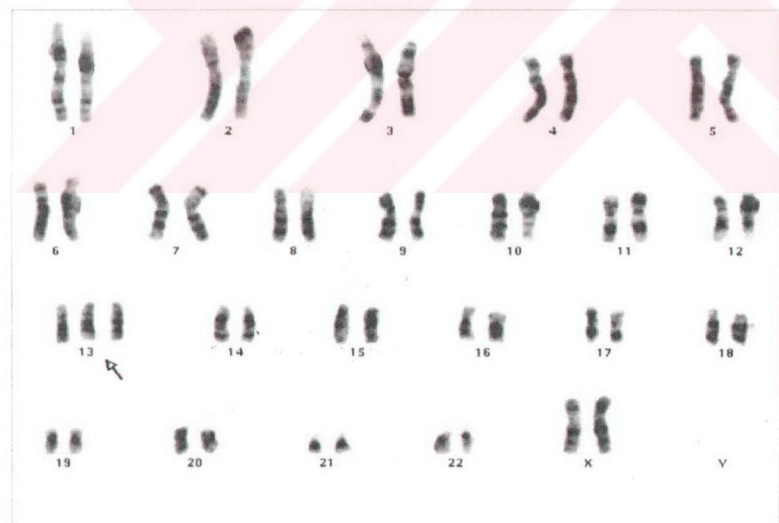
Şekil 4: Turner sendromlu bireye ait (45,X) metafaz ve karyotip



Şekil 5: 45,XX,der(13;15)(q10;q10) olan bireye ait metafaz ve karyotip örneği



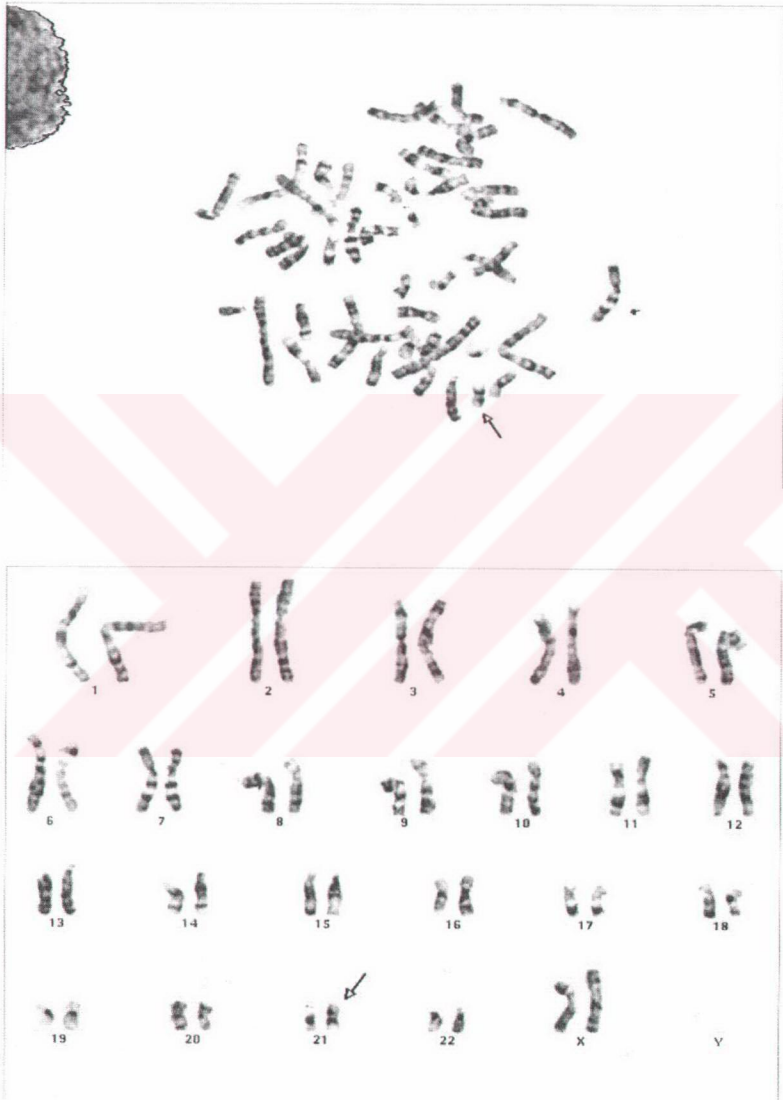
Şekil 6: 46,XY,der(6)t(3;6)(q25;q27) kromozom kuruluşuna sahip bireye ait metafaz ve karyotip



Şekil 7: -Trizomi 13 olgusuna ait (47,XX,+13) metafaz ve karyotip



Şekil 8: Trizomi 21 olgusuna ait (47,XY,+21) metafaz ve karyotip



Şekil 9: Trizomi 21 olgusuna ait 46,XX,der(21;21)(q10;q10) metafaz ve karyotip

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Genetik Tanı Laboratuvarına sevk edilen toplam 1650 hastadan 1452'si doğru Kromozom Analizi Endikasyonu ile gelmişlerdir. Böylece doğru kromozom analizi endikasyonu yüzdesi %88 oranında gerçekleşmiştir.

Normalde kromozom analizi gerektirmeyen ön tanıları konmuş olmasına karşın, Genetik Tanı Laboratuvarına kromozom analizi için sevk edilenler toplam 198'dir. Bunların da genele oranı %12'dir.

Ancak daha önce belirtildiği gibi Kromozom Analizi ve Genetik Tanı kavramını yerleştirmek ve bir alışkanlık ve gereklilik duygusunu geliştirmek bakımından bize ulaşan tüm hastalara kromozom analizi yapılmıştır. Buna göre, Kromozom Analizi Endikasyonu olan 1452 hastadan 204'ünde kromozomal düzensizlik saptanmıştır. Kromozomal düzensizlik saptanan hastaların genele oranı %14 olarak bulunmuştur.

Normalde kromozom analizi gerektirmeyen ön tanıları laboratuvarımıza sevk edilmiş bulunan 198 hastanın toplam 3'ünde kromozomal düzensizlik saptanmıştır. Bunlardan 2'si kardiyovasküler hastalık ön tanısı ile sevk edilmişlerdir. Birinde saptanan 46,XX,13qh+ şeklindeki karyotip mevcut literatür bilgisi ışığında herhangi bir patoloji ifade etmemektedir. Ancak diğeri 47,XY,+21 karyotipinde tespit edilmiştir. Böylece kromozom analizi gerektirmeyen bir ön tanı ile gelen bir hastada en sık rastlanan otozomal kromozom hastalığı olan Down Sendromu tespit edilmiştir. Böylece ön tanıya göre kromozom analizi yapmamamız gerekirken, ancak; önceden belirtilen düşüncelerle kromozom analizi yaptığımız 198 hastadan birinde,(yani %0.5 oranında) önemli bir düzensizlik, gözden kaçırılabilenken tespit edilmiştir.

Ön tanısı itibari ile kromozom analizi gerektiren hastaların toplam sayısı 1452'dir. Bunlardan 204'ü, yani %14'ü, kromozom düzensizliğine sahip bulunmaktadır. Alt gruplarına baktığımızda Tekrarlayan Abortusu olan aile bireylerinde %2.17, Erken Dönem Çocuk Ölümü ile karşı karşıya olan ailelerde %0.97, Tekrarlayan Abortusu ve Ölü Doğumu olan ailelerde %1.4, herhangi bir Kromozom Hastalığı ön tanısı ile gelen olgularda %62.2, Infertilite ön tanısı ile gelen olgularda %3.1, Azospermik erkeklerde %0, kadın doğum uzmanlarıncı primer ve sekonder amenore nedeni ile, ya da herhangi bir ön tanı konmadan sevk edilmiş hastalarında %6.1, Dismorfik hastalarda %6.1, Kemik Displazi'lilerde %2, Genito-Üriner sistem hastalarında %39, Neoplastik hastalarda %26, Mental Motor Retardasyonlu hastalarda %5.7, Gelişme Geriliği olanlarda %2.8 oranında kromozom düzensizliği saptanmıştır.

1 Tekrarlayan Abortus'u Olan Aile Bireylerinde Kromozom Düzensizliği

Campana M., Serra A. ve Neri G. tekrarlayan düşükleri olan çiftlerde %6 oranında kromozomal aberasyon saptamıştır. (33)

Mueller R.F. ve Young ID. (pp 263) tanımlanan %15 düşüklerin %50'sinin kromozom anomalisi içerdiklerini ve bu durumda olan çiftlerden %3-6 'sının en az birinin mayoz hatalı dengesiz kromozom anomalisine neden olduğunu ifade etmektedirler. (3).

Tunçbilek E. tekrarlayan düşükleri olan çiftlerde %10'undan fazlasında ebeveynlerden birinin dengeli bir kromozom anomalisi taşıdığını ifade etmektedir. (34).

Stray-Pedersen B. ve Stray-Pedersen S. habitual abortusu olan bireylerde yaptıkları çalışmada çiftlerin %3'ünde kromozomal aberasyon bulunduğunu saptamıştır. (35).

Ceballos-Quintal JM. ve arkadaşları tekrarlayan düşükleri olan çiftlerde yaptıkları sitogenetik çalışmada %2.9 oranında kromozomal aberasyon saptamışlardır. (36).

Tsui KM. ve arkadaşları spontan abortusları olan çiftlerde %9.92 oranında kromozomal aberasyon saptamıştır. (37).

Kroshikina VG. ve arkadaşları tekrarlayan abortusları olan çiftlerde yaptıkları sitogenetik çalışmada %2.5 oranında kromozomal aberasyon saptamışlardır. (38).

Lenfosit kültürü yaparak elde ettiğimiz metafazlarda düşük öyküsü olan çiftlerde %2.17 oranında kromozom düzensizliği saptadık.

Elde ettiğimiz bu veri Stray-Perdersen B. ve Stray-Perdersen S.'nin %3 (35), Ceballos-Quintal JM.'nin %2.9 (36) ve Kroshikina VG.'nin %2.5 (38) oranlarıyla uyum içindedir. Campana M., Serra A. ve Neri G.'nin %6 (33), Tunçbilek E.'nin %10 (34) ve Tsui KM.'nin %9.92 (37) oranındaki sonuçlar bizim değerlerden daha yüksek bulunmuştur.

2 Erken Dönem Çocuk Ölümü Öyküsü Olan Bireylerde Kromozom Düzensizliği

Hovatta O. ve arkadaşları ölü doğum nedenlerini saptamak için yaptıkları klinik patolojik çalışmada %17 oranında majör malformasyonlar saptamışlardır. (39).

Wen SW. ve arkadaşları majör konjenital anomali nedeni ile ölen çocukların %0.311-0.189 oranında olduklarını saptamışlardır. (10).

Gillerof Y. ve Kovlischer L.'nin letal konjenital malformasyon sıklığı üzerine yaptıkları çalışmada otopsi sonuçlarına göre %63'üne genetik danışma önerdiklerini ifade etmektedirler. (40)

Atasu T. ve Benian A. toplumda her 400 kişiden birinin dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğunu belirtmektedirler. (41)

Thompson and Thompson resiprokal translokasyonun 1/600, Robertsonyan translokasyonun da 1/1300 oranında bulunduğunu belirtmektedir. (1)

Mueller RF. ve Young ID. Yeni doğanlardan ölenlerin %5'inde kromozomal aberasyon olduğunu ifade etmektedirler. (3)

Smith A. ve arkadaşları yeni doğan ölümlerinde %25 oranında kromozomal anomali saptamışlardır. (42)

Yaptığımız çalışmada çocuklarında mortalite öyküsü olan ebeveynlerde kromozom düzensizliğini %0.97 oranında bulduk.

3 Tekrarlayan Abortus ve Ölü Doğumu Olan Ailelerde Kromozom Düzensizliği

Schmidt R., Nitovski HM. ve Dar H. iki ve daha fazla spontan abortusları ve ölü doğumları olan çiftlerde yaptıkları sitogenetik çalışmada %7 oranında kromozomal aberasyon saptamışlardır. (43)

Sider D. ve arkadaşları iki ve daha fazla abortusları ve ölü doğumları olan çiftlerde %8 oranında kromozomal anomali saptamışlardır. (44)

Çalışmamızda abortusları ve ölü doğumları olan çiftlerde sitogenetik çalışmada %1.4 oranında kromozomal aberasyon saptadık. Bulduğumuz %1.4 oranı Schmidt R.'nin saptadığı %7 (43) ve Sider D.'nin saptadığı %8 (44) oranındaki kromozomal anomali değerlerinden daha düşüktür.

4 Kromozomal Hastalığı Olan Bireylerde Kromozomal Düzensizlik

Mueller RF. ve Young ID. yeni doğanlarda %0.5-1 oranında kromozomal anomali saptandığını belirtmektedirler. (3)

Balcı S. seçilmemiş yeni doğanlarda tüm anomalilerde toplam kromozom düzensizliğinin %6.6 oranında olduğunu ifade etmektedir. (45)

Thompson and Thompson (pp 135-156) yeni doğanlarda kromozomal anomali sıklığının yaklaşık %0.7 oranında olduğunu ifade etmektedir. (1).

Zhang Y. ve Zhuang Y. kromozom analizi istenen malforme yeni doğanlarda %50.96 oranında kromozomal anomali saptamışlardır. (46).

Kiss P. ve Osztovcics M. Dismorfik çocuklarda yaptıkları sitogenetik çalışmada yaklaşık %32.6 oranında kromozomal anomali (%22.5 Down Sendromu, %6.6 değişik yapısal ve sayısal otozomal anomali , %3.5 gonozomal anomali) saptamışlardır. (47).

Verma IC. Hindistanda genetik hastalıkların dağılımını yaparken kromozomal hastalıkların bunlar arasında %11.3 oranında bulunduğunu ifade etmektedir. (48).

Bell J. ve arkadaşları yaptıkları populasyon çalışmasında kromozom hastalıkları analizinde pozitif diagnostik oranının %10'dan daha yüksek olduğunu ifade etmektedir. (11).

Kenue RK. ve arkadaşları kromozomal anomalili olduklarından şüphelenilen çocuklarda %41 oranında anormal karyotip saptamışlardır. (49).

Yaptığımız çalışmada kromozom hastalığı ön tanısı ile gönderilenler grubunda, %62.2 oranında kromozomal aberasyon saptadık. Saptadığımız bu kromozomal aberasyon oranı Zhang Y.'nin saptadığı %50.96 (46), Kiss P.'nin saptadığı %33 (47) ve Kenue RK.'nin saptadığı %41 kromozomal anomali oranları ile yakın değerlerdedir.(49).

Verma IC.'nin %11.3 (48), Balcı S.'nin %6.6 (45) ve Bell J.'nin %10 olarak tespit ettikleri aberasyon oranları ise değerlerimizden daha düşük bulunmuştur.(10).

5 İnfertil Bireylerde Kromozomal Düzensizlik

Penna Videau S. ve arkadaşlarının infertil erkeklerde kromozomal anomaliler ve polimorfizm üzerine yaptıkları sitogenetik çalışmada %26.2 oranında seks kromozom anomalisi saptamışlardır. (50)

Micic M., Micic S. ve Diklic V. infertil erkeklerde kromozom kuruluşu üzerine yaptıkları çalışmada %7.3 oranında kromozomal anomali saptamışlardır. (51).

Gündüz G., Lüleci G. ve Baykara M.'nin infertil erkeklerde yaptıkları sitogenetik çalışmada azospermik erkeklerde %34.1 ve oligospermik bireylerde de %3.3 oranında kromozomal aberasyon saptamışlardır. (52).

Rao MM. ve Rao DM. Primer infertil erkeklerde %7.6 oranında kromozomal anomali saptamışlardır. (53).

Korner H. infertil bireylerde yaptığı sitogenetik çalışmada her 50 evli çiftten birinin dengeli kromozom taşıyıcısı olduğunu ifade etmektedir (%2). (54).

Raczkiewicz B. ve arkadaşları üreme ve infertilite problemleri olan evli çiftlerde %8.3 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (55).

Matsuda T. ve arkadaşları subfertil erkeklerde yaptıkları sitogenetik çalışmada %3.2 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (56).

Bourrovillou G., Dastugue N. ve Colombies P. İnfertil çiftlerde yaptıkları sitogenetik çalışmada %2.9 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (57).

Joseph A. ve Thomas IM. Steril ve primer amenoresi olan bireylerde yaptıkları sitogenetik çalışmada %14.7 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (58).

Castillo S. ve arkadaşları üreme problemi olan çiftlerde yaptıkları sitogenetik çalışmada %9.2 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (59).

Kaczorek H., Bocian E., Mazurczak T.; İnfertilite problemleri olan çiftlerde %6.7 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (60).

İnfertilite nedeniyle Genetik Tanı laboratuvarımıza gelen bireylerde %3.1 oranında kromozomal anomali saptadık.

Elde ettiğimiz %3.1 oranındaki kromozomal anomali değeri Korner H.'nin infertil bireylerde saptadığı %2 (54), Matsuda T.'nin subfertil erkeklerde saptadığı %3.2 (56) ve Bourrovillou G.'nin infertil çiftlerde saptadığı %2.9 oranlarıyla uyumludur (57). Rao MM. ve Rao DM.'nin primer infertil erkeklerde saptadığı %7.6 (53), Joseph A. ve Thomas IM.'nin steril ve primer amenoresi olan bireylerde saptadıkları %14.7 (58), Castillo S. ve arkadaşlarının üreme problemi olan bireylerde saptadığı %9.2 (59), Kaczorek H.'nin üreme problemi olan çiftlerde saptadıkları %6.7 oranlarındaki kromozomal anomali sonuçları bizim değerlerimizden daha yüksektir. (60).

6 Azospermik Erkeklerde Kromozomal Düzensizlik

Bourrovillou G. ve arkadaşları erkeklerde infertilite ve kromozomal anomaliler üzerine yaptıkları sitogenetik çalışmada %7.6 oranında kromozomal anomali saptamışlardır. (61).

van Niekerk WA. azospermisi olan erkeklerde %11.5 ve oligospermi olan erkeklerde de %9.1 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (62).

Hori N. ve arkadaşları azospermisi olan erkeklerde %27 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (63).

Rivas F. ve arkadaşları azospermisi olan erkeklerde %23.3 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (64).

Azospermisi olan erkeklerde yaptığımız sitogenetik çalışmada herhangi bir kromozomal anomali saptamadık.

7 Kadın Doğum Kliniğince Sevkedilen Bireylerde Kromozomal Düzensizlik

Joseph A. ve Thomas IM. steril ve primer amenoresi olan dişilerde %10.2 oranında kromozomal düzensizlik saptamıştır. (58).

van Niekerk WA. primer amenoresi olan dişilerde %27.3 ve sekonder amenoresi olan dişilerde de %3.8 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (62).

Devroey P. ve arkadaşları primer ovaryum yetersizliği olan dişilerde %16.6 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (65).

Yaptığımız sitogenetik çalışmada kadın doğum kliniğinin kromozom analizi istediği dişilerde %6.1 oranında kromozomal anomali saptadık.

Saptadığımız %6.1 oranı Joseph A. ve Thomas IM.'nin %10.2 kromozomal anomali oranı ile kısmen uyumlu bulunmuştur (58). van Niekerk WA.'nın %27.3 ve %3.8 oranları (62) ve Devroey P.'nin %16.6 oranları ile uyum içinde bulunmamıştır (65).

8 Dismorfik Çocuklarda Kromozom Düzensizliği

Kiss P. ve Osztovcics M. Dismorfik çocuklarda yaptıkları sitogenetik çalışmada yaklaşık %32.6 oranında kromozomal anomali (%22.5 Down Sendromu, %6.6 değişik yapısal ve sayısal otozomal anomali, %3.5 gonozomal anomali) saptamışlardır. (47).

Lam ST., Chav AS. Çin populasyonunda klinik genetik servisine gelen hastaların %42.9'unu multiple konjenital anomali sendromlarının oluşturduğunu ve bunların da %50'sinin genetiksel hastalıklardan oluştuğunu saptamıştır. (66).

La Sala GB. ve Mantanari R asiste fertilizasyonla doğan çocuklarda %1.5 oranında konjenital malformasyon ve kromozomal anomali saptamıştır. (67).

Dismorfik sendromlarla (çoklu konjenital malformasyonlarda) ilgili yaptığımız sitogenetik çalışmalarda çocuklarda %6.1 oranında kromozomal anomali saptadık.

Saptadığımız %6.1 oranı Kiss P.'nin %6.6 oranına yakın bir değerle uyumlu bulunmuştur (47). Lam ST.'nin %50 (66) ve La Sala GB.'nin %1.5 oranları ile uyumlu bulunmamıştır.(67)

9 Genito-Üriner Sistem Hastalarında Kromozom Düzensizliği

Yamaguchi T., Kitada S., Osada Y.; inmemiş testis ve hipospadiası olan çocuklarda %6.4 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (68).

Boehmer AL. ve arkadaşları familial hipospadiaslı erkek çocuklarda %9.5 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (69).

Genito-Üriner hastalık nedeni ile sitogenetik çalıştığımız bireylerde %39 oranında kromozomal anomali saptadık.

Çalışmamızda saptadığımız %39 kromozomal anomali oranı Boehmer AL.'nin %9.5 (69) oranındaki kromozomal anomali değeri ve Yamaguchi T.'nin inmemiş testis ve hipospadiaslı çocuklarda saptadığı %6.4 oranındaki değerinden daha yüksek bulunmuştur (68)

10 Neoplazi Hastalarında Kromozom Düzensizliği ve Phyladelphia Kromozomu

Swolin B., Rojder S. ve Roupe G. hematolojik hastalarda %32 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (70).

Tefferi A. ve arkadaşları miyelofibrozisi olan hastalarda %57 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (71).

Sole F. ve arkadaşları miyelodisplastik sendromlu (MDS) hastalarda %43 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (72).

Thompson and Thompson kronik miyeloid lösemili (CML) olan hastalarda %95 oranında Philadelphia kromozomu bulunduğunu (Ph+) ve CML oranının erkeklerde dişilerden 1.3 ile 1.7 arasında daha fazla olduğunu ifade etmektedir (1).

Çalışmamızda Kronik Miyeloid Lösemi'li hastalarda Ph(+) bulgu ortalaması %31, sadece erkek hastalar dikkate alındığında %40, sadece dişi hastalar dikkate alındığında %23 olarak saptanmıştır. Erkek/Kadın Ph(+) oranı ise 1.7'dir.

Bu oranlar Thompson and Thompson 'un %95 Ph(+) oranı ile çelişmektedir. Ancak, aynı yazarın erkek/dişi Ph(+) oranını 1.7 olduğu yönündeki ifadesi ile tam uyumludur. (1).

Bulduğumuz %26.4 oranındaki kromozomal anomali değeri ile Swolin B., Rojder S. ve Roupe G.'nin saptadıkları %32 oranındaki kromozomal anomali değerleri ile uyumlu bulunmuştur.(70).

Tefferi A. ve arkadaşlarının %57, Sole F. ve arkadaşlarının %43 kromozomal anomali değerleri bizim değerlerimizle uyumlu bulunmamıştır. (71).

11 Mental-Motor Retardasyonu olan Hastalarda Kromozom Düzensizliği

Camarata S. ve arkadaşları kromozomal anomali nedeni ile gözlenen mental retardasyonlu hasta oranını toplumda %0.183 olarak saptamıştır. (73).

Hagberg B. ve Kyllerman M. şiddetli mental retardasyonu olan bireylerde %29 ve orta derecede mental retardasyonu olan bireylerde %4 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (74).

Krishnan BR. ve arkadaşları mental retardasyonu olan bireylerde %17 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (75).

Yasseen AA. ve Al-Musavi TA. Şiddetli mental retardasyonu olan hastalarda yaptıkları sitogenetik çalışmada %66.6 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (76).

Farag TI. ve arkadaşları mental retardasyonu olan bireylerde %9.25 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (77).

Cora T., Demirel S. ve Acar A. mental retardasyonu olan öğrencilerde %19 oranında kromozomal anomali saptamıştır. (78).

Mental ve motor retardasyonu olan bireylerde yaptığımız sitogenetik çalışmada %5.7 oranında kromozomal aberasyon saptadık.

Saptadığımız %5.7 anomali değeri ile Farag TI.'nin %9.25 kromozomal anomali değerine yakın bir sonuç saptandı (77). Krishnan BR.'nin %17 (75), Cora T.'nin %19 (78) ve Yasseen AA.'nin %66.6 oranındaki kromozomal anomali değerleri bizim değerlerden yüksek bulunmuştur (76).

12 Gelişme Geriliği Olan Hastalarda Kromozom Düzensizliği

Graham SM. ve Selikovitz M. gelişme geriliği olan çocuklarda yaptıkları sitogenetik çalışmada %3.9 oranında kromozomal anomali saptamıştır (79).

Tuveng JM. ve arkadaşları gelişim hastalıkları olan fetuslarda %24 oranında kromozomal anomali saptamıştır (80).

Gelişme geriliği olan hastalarda %2.8 oranında kromozomal anomali saptadık.

Saptadığımız %2.8 kromozomal anomali oranı Graham SM.'nin saptadığı %3.9 oranıyla uyum içinde bulunmuştur (79), Tuveng JM. ve arkadaşlarının saptadığı %24 oranıyla da uyum içinde bulunmamıştır (80).

13 Kromozom Analizi Gerektirmeyen Hasta Grupları

Kromozom analizi gerektirmeyen hasta gruplarından kas hastalıklarında %10, kardiyovasküler hastalıklarda da %13.3 oranında kromozomal anomali saptadık. Metabolik hastalıklar, sağırılık+kulak malformasyonu olanlar, endokrin hastalıklar, gastro-intestinal hastalıklar, kan hastalıkları, göz hastalıkları, deri hastalıkları, nörolojik hastalıklar ve genetik danışma alan bireylerde yapılan kromozom analizinde kromozomal herhangi bir düzensizlik saptanmamıştır.

Kromozom analizi gerektirmeyen bireylerde %1.5 oranında kromozomal anomali saptadık.

14 Kromozom Analizi Gerektiren Hastalarda Toplam Sonuçlar

Bell J. Ve arkadaşları kromozom analizi gerektiren hastalarda %9.7 oranında kromozomal anomali saptamıştır.(11).

Verma RS. ve Dosik H. majör kromozomal anomali gerektiren bireylerde %27.2 oranında ve klinik populasyonunda da %0.48-0.55 oranında kromozomal anomali saptamıştır (81).

Mahfouz R. ve arkadaşları kromozom analizi gerektiren hastalarda %16 oranında kromozomal anomali saptamıştır (82).

Karukaya S. kromozom analizi endikasyonu konan toplumda %18 oranında kromozomal aberasyon saptamıştır. (83).

Navsaria D. Ve arkadaşları kromozom analizi endikasyonu konan bireylerde %16.6 oranında kromozomal anomali saptamıştır (84).

Kosztolanyi G. kromozom analizi endikasyonu populasyonunda %28.7 oranında kromozomal anomali saptamıştır (85).

Kromozom analizi endikasyonu gerektiren bireylerde yaptığımız sitogenetik çalışmada %14 oranında kromozomal anomali saptadık.

Saptadığımız %14 değeri Bell J.'nin %9.7 (11), Mahfouz R.'nin %16 (82), Karukaya S.'nin %18 (83) ve Navsaria D.'nin %16.6 kromozomal anomali oranlarıyla uyum sağlamıştır (84) ve Verma RS.'nin %27.2 (81) ve Kostolanyi G.'nin %28.7 oranlarıyla uyum sağlamamıştır (85).

6. KAYNAKLAR

- 1 **Thompson and Thompson., Nussbaum RL., McInnes RR., Willard HF.:** Genetics In Medicine. Six Ed. W.B. Saunders Comp. 2001.
- 2 **Başaran N. :** Tıbbi Genetik. Güneş- Nobel Tıp Kitapevi. Bursa.1999.
- 3 **Mueller RF.,Young ID.:** Emery's Elements of Medical Genetics. Tenth Ed. Churchill Livingstone.1998.
- 4 **Atasu T.:**Gebelikte Fetusa ve Yeni Doğan'a Zararlı Etkenler.Nobel Tıp Kitapları .Istanbul. 2000.
- 5 **Rosano A. and collagues.:** Congenital Anomalies Around the World.,Journal of Epidemiology and Community Health. 2000. 54:660-6.in: Archivist:Arch Dis Child. 2000 (December). 83:509.
- 6 **Pietrzyk JJ.:** Multifactorial Dependence of Congenital Malformations. Polis Med Cracov.1993; 34(1-4) 97-103.
- 7 **Baraitser M. and Robin W.:** A Color Atlas of Clinical Genetics. Wolfe Medical Publications Ltd. 1983.
- 8 **Cenani A.:** Doğumsal Sakatlıklar. İn: Atasu T. Gebelikte Fetusa ve Yenidoğana Zararlı Etkenle. Nobel Tıp Kitapevleri. Istanbul. 2000:45-52.
- 9 **Modell B.,and Kuliev A.:** Changing paternal age distribution and the human mutation rate in Europe. Hum. Genet. 1990. 86: 198-202.
- 10 **Wen SW., Liu S., Joseph KS., Rouleau J., Allen A.:** Patterns of infant mortality caused by major congenital anomalies. Teratology 2000 May; 61(5):342-6.
- 11 **Bell J., Pearn J., McCarthy C., Jones L., Trouton C., Hunt F., Berry L.:** A. Total population study of diagnosed chromosome abnormalities in Queensland, Australia. Clin. Genet. 1982 Aug; 22(2): 49-56.
- 12 **Little BB., Ramin SM., Cambridge BC., Scheider NR., Cohen DS., Snell LM., Harrod MJ., and Johnston WL.:** Risk of Chromosomal Abnormalities, with Emphasis on Live-Born Offspring of Young Mothers. Am. J. Hum. Genet. 1995. 57: 1178-1185.

- 13 **Kalousek DK., Barret IJ., and Gartner AB.:** Spontaneous abortion and confined chromosomal mosaicism., Hum. Genet. 1992. 88: 642-646.
- 14 **Allderdice PW., Ail M., McAlpine PJ.:** Complementation by two Non Homologous Recombinant Chromosomes. J. American Journal of Medical Genetics.39:396-398.199. in: Bahçe M.(Doktora Tezi) Tekrarlıyan Spontan Düşüklerde Fetal, Maternal ve Paternal Sitogenetik İncelemeler ve Klinik Korelasyonları. Doktora Tezi. GATA. Ankara.1995.
- 15 **Evans MI.:** Reproductive Risks and Prenatal Diagnosis. First Ed. Appleton and Large.1992. in: Bahçe M.: Tekrarlıyan Spontan Düşüklerde Fetal, Maternal ve Paternal Sitogenetik İncelemeler ve Klinik Korelasyonları. Doktora Tezi. GATA. Ankara.1995.
- 16 **Hatch M., Kline J., Levin B., Hartzler M.,Wartburton D.:** Paternal Age ant Trisomy Among Spontaneous abortions. Hum Genet.85: 355-361. in: Bahçe M.: Tekrarlıyan Spontan Düşüklerde Fetal, Maternal ve Paternal Sitogenetik İncelemeler ve Klinik Korelasyonları. Doktora Tezi. GATA. Ankara.1995.
- 17 **Hassold TJ.:** A Cytogenetic Study of Repeated Spontaneous Abortions. Am. J. Hum. Genet. 32:723-730.1980. in: Bahçe M.: Tekrarlıyan Spontan Düşüklerde Fetal, Maternal ve Paternal Sitogenetik İncelemeler ve Klinik Korelasyonları. Doktora Tezi. GATA. Ankara.1995.
- 18 **Neuber M., Rehder H., Zuther C., Lettau R., Sewinger E.:** Poliploidies in abortion material decrease with Maternal age. Hum. Genet , 91: 563-566.1993. in: Bahçe M.:Tekrarlıyan Spontan Düşüklerde Fetal, Maternal ve Paternal Sitogenetik İncelemeler ve Klinik Korelasyonları. Doktora Tezi. GATA. Ankara.1995.
- 19 **Madan K., Kleinhout J.:** First trimester abortions assciated with a translocation t(1;20)(p36;p11).Hum Genet. 76:109.1987.
- 20 **Bahçe M.:(Doktora Tezi) Tekrarlıyan Spontan Düşüklerde Fetal, Maternal ve Paternal Sitogenetik İncelemeler ve Klinik Korelasyonları. GATA. Ankara.1995.**
- 21 **Beksaç MS.:** Fetal Tıp ve Prenatal Tanı.. Medical Network. Ankara.1996.
- 22 **Bajnoczyky K., Gardo. S.:"** Premature anaphase" in a cuple with recurrent miscarriages. Hum. Genet. 1993. 92: 388-390.

- 23 Moorhead PS., Nowel PC., Moolman WS., et all.: Chromosome preparation of leucocytes cultured from human peripheral blood. Exp. Cell Res. 1961 .20: 613-616.
- 24 Şaylı BS.: Medikal Genetik Teorik ve Klinik Sitogenetik. 4. Baskı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını. Sayı: 381. Ankara.1979.
- 25 Ford CE., Jacobs PA.,Lajtha LG.: Human Somatik Chromosomes. Nature.181:1565. 1958.
- 26 Lüleci G.: Başaran S., Bağcı G., Keser İ.: Sitogenetik Uygulama Yöntemleri. Metaksan A.Ş. Ankara.1990. pp 1-50.
- 27 Gustashaw KM.: Chromosome Stains. in: Barch Margaret J.: The Acts Cytogenetics Laboratory Manual Second Ed. Ravend Press. New York. 1991, 205-269.
- 28 Edward JH., Young RB.: Chromosome analysis from small volumes of blood. Lancet.2:48. 1961.
- 29 Hungerford DA.: Leucocytes cultured from small inocula of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCL. Stain Techn. 40: 333.1965.
- 30 Rooney DE. Czepukowski BH.: Human Cytogenetics . Volum II: 1-25. Oxford University Press. New York .1992.
- 31 Tjio JH., Whang J.: Chromosome preparations of bone marrow cell without prior in vitro culture or in vivo colchicine administration . Stain Techn. 37:17.1962 in: Başaran N. ; Tıbbi Genetik 5. Baskı Bilim Teknik Yayınevi Istanbul. 1994.
- 32 Felix M. (ed): ISCN 1995. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. KARGER. Basel.1995.
- 33 Campana M., Serra A., Neri G.: Role of chromosome aberrations in recurrent abortion: a study of 269 balanced translocations. Am J Med Genet 1986 Jun; 24(2): 341-56.
- 34 Tunçbilek E.: Genetik Danışma . in: Beksaç MS.(ed); Fetal Tıp Prenatal Tanı. Medical Network. Ankara 1996:1-5.

- 35 **Stray-Pedersen B., Stray-Pedersen S.:** Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984 Jan 15; 148(2): 140-6.
- 36 **Ceballos-Quintal JM., Pinto-Escalanta D., Canto-Herra J., Castillo-Zapata I.:** [Cytogenetic research in couples with recurrent spontaneous gestational losses]. *Gynecol Obstet Mex* 1996 Nov;64: 503-7.
- 37 **Tsui KM., Yu WL., Lo FM., Lam TS.:** A cytogenetic study of 514 Chinese couples with recurrent spontaneous abortion. *Cin Med J (Engl)* 1996 Aug; 109(8):635-8.
- 38 **Krohkina VG., Voskoboinik NI., Krumin AR., Vasliuk LV., Meldere LV.:** [Cytogenetic study of married couples with recurrent spontaneous abortions]. *Tsitol Genet* 1984 May-Jun;18(3):229-30.
- 39 **Hovatta O., Lipasti A., Rapola J., Karjalainen O.:** Causes of Stillbirth: a clinicopathological study of 243 patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1983 Aug;90(8):691-6.
- 40 **Gillerot Y., Koulischer L.:** [Frequency of lethal congenital malformations. Experience supported by 600 autopsies]. *J Genet Hum* 1985 Sep; 33(3-4):289-93.
- 41 **Atasu T., Benian A.:** Teratojenik Etkiler Değerlendirme ve Gerekli Önlemler.in: Atasu T.; Gebelikte Fetusa ve Yeni Doğana Zararlı Etkenler 2. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri İstanbul.2000.
- 42 **Smith A., Bannatyne P., Russel P., Elwood D., den Dulk G.:** Cytogenetic studies in perinatal death. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990 Aug;30(3):206-10.
- 43 **Schmidt R., Nitowsky HM., Dar H.:** Cytogenetic studies in reproductive loss. *JAMA* 1976 Jul 26; 236(4):369-73.
- 44 **Sider D., Wilso WG., Sudduth K., Atkin JF., Kelly TE.:** Cytogenetic studies in couples with recurrent pregnancy loss. *South Med J* 1988 Dec;81(12):1521-4.
- 45 **Balcı S.:** Kromozom Anomalileri. In: Beksaç MS.(ed).: *Fetal Tıp Prenatal Tanı . Medical Network.* Ankara. 1996: 116-125.
- 46 **Zhang Y., Zhuang Y.:** [Study on the karyotype and recurrence risk of malformed newborns].*Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1998 Aug;33(8):472-4.

- 47 Kiss P., Osztovcics M.: [Cytogenetic investigations in 817 dysmorphic babies]. *Z Gesamte Inn Med* 1981 Jun 1;36(11):356-60.
- 48 Verma IC.: Burden of genetic disorders in India. *Indian J Pediatr* 2000 Dec;67(12):893-8
- 49 Kenue RK., Raj AK., Harris PF., el-Bualy MS.: Cytogenetic analysis of children suspected of chromosomal abnormalities. *J Trop Pediatr* 1995 Apr;41(2):77-80.
- 50 Penna Videau S., Araujo H., Ballesta F., Balleca JL., Vanrell JA.: Chromosomal abnormalities and polymorphisms in infertile men. *Arch Androl* 2001-May-Jun; 46(3): 205-10.
- 51 Micic M., Micic S., Diklic V.: Chromosomal constitution of infertile men. *Clin Genet* 1984 Jan;25(1):33-6.
- 52 Gündüz G., Lüleci G., Baykara M.: Cytogenetic study in 102 infertile men. *Urol Int* 1998 Oct;61(1):32-4.
- 53 Rao MM., Rao DM.: Cytogenetic studies in primary infertility. *Fertil Steril* 1977 Feb;28(2):209-10.
- 54 Korner H.: [Cytogenetic studies in infertility]. *Zentralbl Gynakol* 1975;97(8):467-74.
- 55 Raczkievicz B., Rozyrkowa D., Doraczynski H.: Cytogenetic findings in 311 couples with infertility and reproductive disorders. *Acta Antropogenet* 1983;7(4):355-66.
- 56 Matsuda T., Nonomura M., Okada K., Hayashi K., Yashida O.: Cytogenetic survey of subfertile males in Japan. *Urol Int* 1989;44(4):194-7.
- 57 Bourrouillou G., Dastugue N., Colombies P.: [Value of chromosome tests in genetic counseling of infertile couples]. *J Genet Hum* 1987 Jan;35(1):39-46.
- 58 Joseph A., Thomas IM.: Cytogenetic investigations in 150 cases with complaint of sterility or primary amenorrhea. *Hum Genet* 1982;61(2):105-9.
- 59 Castillo S., Sanz P., Astete C., Daher V., Tobella L., Salazar S.: Results of chromosomal studies in 270 couples with reproductive problems. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1991;56(1):38-42.

- 60 Kaczorek H., Bocian E., Mazurczak T.: Results of cytogenetic examinations in 255 married couples with a history of infertility. *Poly Tgy Lek* 1991 Apr 22-29;46(17-18):329-31.
- 61 Bourrouillou G., Mansat A., Calvas P., Pontonnier F., Colombies P.; [Chromosome anomalies and male infertility. A study of 1444 subjects]. *Bull Assoc Anat (Nancy)* 1987 Dec;71(215):29-31.
- 62 van Niekerk WA.: Chromosome and the gynecologist. *Am J Obstet Gynecol* 1987 Apr 15;130(8):862-75.
- 63 Hori N., Yamamoto I., Hayashi N., Sugimura Y., Suzuki S., Sakurai M., Araki T., Tsukamoto K., Yamakawa K., Kawamura J.: [Chromosomal investigation in infertile cases of azoospermia]. *Hinyokika Kyo* 1987 Feb;33(2):187-92.
- 64 Rivas F., Garcia-Esquivel L., Diaz M., Rivvera H., Cantu JM.: Cytogenetic evaluation of 163 azoospermics. *J Genet Hum* 1987 Aug;35(4):291-8.
- 65 Devroey P., Wisanto A., Camus M., Van Waesberghe L., Bourgain C., Liebaers I., Van Steiteghem AC.: Oocyte donation in patients without ovarian function. *Hum Reprod* 1988 Aug;3(6):699-704.
- 66 Lam ST., Chau AS.: An analysis of multiple congenital anomaly syndromes in a Chinese population. *Chin Med J (Engl)* 1991 Jul;104(7):577-80.
- 67 La Sala GB., Montanari R.: [Incidence of chromosomal anomalies and congenital malformations in children born from assisted fertilization]. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2000;71 Suppl 1:473-8.
- 68 Yamaguchi T., Kitada S., Osada Y.: Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias. *Urol Int* 1991;47(2):60-3.
- 69 Boehmer AI., Nijman RJ., Lammers BA., de Conick SJ., Van Hemel JO., Themmen AP., Mureau MA., de Jong FH., Brinkmann AO., Niermeijer MF., Drop SL.: Etiological studies of severe or familial hypospadias. *J Urol* 2001 Apr;165(4):1246-54.
- 70 Swolin B., Rojder S., Roupe G.: Cytogenetic studies in patients with mastocytosis. *Cancer Genet Cytogenet* 2000 Jul 125;120(2):131-5.

- 71 Tefferi A., Messeri RA., Schroeder G., Hanson CA., Li CY., Dewald GW.: Cytogenetic findings and their clinical relevance in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2001 Jun;113(3):763-71.
- 72 Sole F., Woessner S., Florensa L., Perez-Losada A., Acin P., Besses C., Garcia-Eroles L., Sans-Sabrafen J.: [Cytogenetic study of 93 myelodysplastic syndromes]. *Med Clin (Barc)* 1998 Jan 31;110(3):94-8.
- 73 Cammarata S., Archidiacono N., Romeo G., Benassi G., Guarino M., D'Alessandro R.: Prevalance of mental retardation related to fragile-X syndrome and other chromosomal abnormalities in the Republic of San Marino. *Dev Med Child Neurol* 1988 Oct;30(5):646-9.
- 74 Hagberg B., Kyllerman M.: Epidemiology of mental retardation-a Swedish survey. *Brain Dev* 1983;5(5):441-9.
- 75 Krishnan BR., Ramesh A., Kumari MP., Gopinath PM.: Genetic analysis of a group of mentally retarded children. *Indian J Pediatr* 1989 Mar-Apr;56(2):249-58.
- 76 Yasseen AA., Al-Musavi TA.: Cytogenetics study in severely mentally retarded patients. *Saudi Med J* 2001 May;22(5):444-9.
- 77 Farag TI., al-Awadi SA., el-Badramary MH., Aref MA., Kasravi B., Krishna Murty DS., el-Khalifa MY., Yadav G., Marafie MJ., Bastaki L., et al.: Disease profile of 400 institutionalized mentally retarded patients in Kuwait. *Clin Genet* 1993.Dec;44(6):329-34.
- 78 Cora T., Demirel S., Acar A.: Chromosomal abnormalities in mentally retarded children in the Konya region -Turkey. *Genet Couns* 2000;11(1):53-5.
- 79 Graham SM., Selikowitz M.: Chromosome testing in children with developmental delay in whom is not evident clinically. *J Paediatr Child Health* 1993 Oct;29(5):360-2.
- 80 Tuveng JM., Eik-Nes SH., Svggum O., Isaksen C., Berg K., Leren TP., van der Hagen CB.: [Karyotyping of fetuses with developmental disorders. A 5-year material 1985-89]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1993 Jan 30;113(3):339-42.
- 81 Verma RS., Dosik H.: Incidence of major chromosomal abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations: a report of 357 cases. *Clin Genet* 1980 May;17(5):305-8.

- 82 Mahfouz R., al-Oreibi G., Darwiche N., el-Khechen S., Zahed L.: Constitutional chromosome abnormalities among patients referred for blood karyotype analysis : a –5 year study at the AUBMC. J Med Liban 2001 Jan-Feb ;49(1):6-12.
- 83 Karukaya S.: Chromosomal abnormalities in a selected population in Kurume. Kurume Med J 1990;37(1):23-36.
- 84 Navsaria D., Mathews T., Conte RA., Verma RS.: Chromosomal anomalies in 1.000 children referred with suspected genetic disorders. Hum Hered 1993 May-Jun;137-40.
- 85 Kozstolanyi G.: A diagnostic survey of patients referred for chromosome analysis. Acta Paediatr Acad Sci Hung 1982 ;23(1):35-40.

