

37659

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİNDAKTİLİ TİP II (Sinpolidaktili) : GENETİK
ÖZELLİKLERİ, AİLE ve POPULASYON ÇALIŞMASI

DOKTORA TEZİ
Dr. Ayşe Nurten AKARSU

TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Bekir Sıtkı ŞAYLI

ANKARA - 1993



" Sunulan çalıřmadaki bilgilerin
üretilebilmesi için büyük bir
özveri ile araştırmaya destek
veren tüm Derbent ailesi
üyelerine..."

iÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. ÖNSÖZ	i
2. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1-22
- El iskeleti anatomisi	1
- Ayak iskeleti anatomisi	6
- El-Ayak gelişimine embriyolojik yaklaşım	9
- Sindaktili: Tanım ve sınıflama	12
- Sindaktili tip II	20
3. MATERYAL - METOD	23
4. BULGULAR	33-78
- Bölgenin tanımı	33
- Proband üzerinden düzensizliğin tanımlanması	36
- Sinpolidaktili popülasyonunun ayrıntılı analizi	39
- Formal genetik inceleme	73
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	79
6. ÖZET	93
7. İNGİLİZCE ÖZET	94
8. KAYNAKLAR	95
9. EKLER	98

ÖNSÖZ

Sunulan çalışma insanda normal el-ayak gelişimini sağlayan süreçteki bir düzensizliğin incelenmesi niteliğindedir ve yapının anlaşılmasında oldukça ilginç bir model oluşturmaktadır.

Çalışmada genetik epidemiyolojinin en önemli metodlarından birisi olan aile incelemeleri kullanılmıştır. Uygulanan bölümü ile metod bu alanda yapılabileceklerin en iyisi değildir. Ancak populasyon genetiği metodları ile birleştirilen insan pedigrî analizlerinin hastalıklara ne kadar farklı bakış açısı verebileceğini ortaya koyması açısından ilginçtir.

Çalışma Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri desteğinde Afyon Sağlık Müdürlüğü ve Bayat Sağlık Ocağı'nın yanısıra Bayat Nüfus Müdürlüğü'nün değerli yardımları ile tamamlanabildi. Bu alanda özel ilgilerini gördüğüm Dr. Pınar Erdoğan, Bayat Sağlık Ocağı tabibi Dr. Sinan Saral, ebe Ayşe Taş ve Afyon ve Emirdağ Devlet Hastaneleri personeline teşekkür ederim.

İlgili tez çalışması A.Ü Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı'nda edindiğim eğitimin bir ürünüdür. Bilimsel özerkliğin giderek bilimsel tacize dönüştüğü günümüz koşullarında her bilim kurumunda bulunması gereken karşılıklı bilgi alışverişine açık, motivasyonu bol ve özerk bir ortamı bana sağlayan tez danışmanım Prof. Dr. Bekir Sıtkı Şaylı ve hocam Prof. Dr. Işık Bökesoy'a, en ümitsiz ve başarısız anlarımda dahi yeni bir enerji ile başa dönmeme yardımcı olan, her an desteklerini yanıbaşımdayken hissettiğim çalışma arkadaşlarım, başta Dr. Ajlan Tükün olmak üzere Dr. Hatice Ilgın ve Dr. Gürol Tunçman'a, x-ray grafilerinin değerlendirilmesinde yardımcı olan Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Ana Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Okan Akhan'a, çalışmalarına katkılarından dolayı bazı süreçlerin hızlanmasını sağlayan Dr. Serdar Ceylaner ve Dr. Gülay Başkaya'ya, fotoğraf işlemlerindeki özveriyle yardımlarından dolayı başta Mehmet Emre olmak üzere tüm Artcamera çalışanlarına, özellikle "Linkage analizi" ne giden yolda fikirlerinden yararlandığım Assoc. Prof. Mansoor Sarfarazi'ye (Ph.D, Connecticut Üniversitesi, A.B.D) ve özel hayatımdaki tüm yükleri omuzlayarak bu çalışmayı tamamlamamı olanaklı kılan dostum Sultan Onay'a ve ailemin tüm üyelerine teşekkür ederim.

Ankara , Aralık 1993

Dr. A. Nurten Akarsu

GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

Sindaktili terimi Yunanca syn (birlikte olma) ve daktylos (parmak) kelimelerinin birleşmesinden oluşmuş bir ya da birden fazla parmağın birbirine bitişik olması ile karakterli konjenital bir malformasyondur (35). Hem el hem ayak parmaklarını tutan bu malformasyon eğer parmakların sadece proksimal kesimini ilgilendirecek olursa parsiyel, parmak uçlarına kadar tüm parmağı içine alacak olursa komplet sindaktili olarak adlandırılır. Konunun derinliğine anlaşılabilmesi için ilk planda el ve ayak iskeletinin anatomisi ve embriyolojik gelişimine göz atmak gereklidir.

El iskeleti : El iskeleti eklemler aracılığı ile birbirine birleşmiş 27 kemikten meydana gelir ve başlıca 3 segmentten oluşur (9,25,39).

1. Karpal kemikler
2. Metakarpal kemikler
3. Falankslar ya da parmak kemikleri (Şekil 1.1).

Karpal kemikler proksimal ve distal olmak üzere iki sıralı toplam 8 kemikten ibarettir. Her sırada 4 kemik bulunur ki bunlar el bileğinin iskeletini oluştururlar. Proksimal sıradaki kemikler lateralden mediale os. scaphoideum, os. lunatum, os. triquetrum ve os. psiforme'den oluşurken distal sıra os. trapezium, os. trapezoideum, os. capitatum ve os. hamatum olarak adlandırılırlar. Anatomik

yerleşim içinde el bileğinin dorsal yüzü konveks bir yapı oluştururken palmar yüz (avuç içi) pürtüklü ve konkavdır. Bu yüze el kasları ile bağları yapışır. El bileğinin distal sırasındaki kemikler metakarpal kemiklerle eklem yaparlar.

Metakarpal kemikler (el tarağı) yine lateralden mediale doğru numaralandırılan 5 ince, uzun tübüler kemikten oluşur. Herbirinin karpal kemiklerle eklem yapan bazal parçaları, falankslarla eklem yapan kaput kısımları bulunur. Bazal parça metakarpal kemiklerin en dar kısmını oluştururken distale doğru gidildikçe kemikler birbirinden uzaklaşırlar ve yüzleri karpal kemikler gibi konkav, plantar yüzleri ise konvektir.

Falankslar (parmak kemikleri) ise baş parmak hariç, her parmak 3 ufak kemikten oluşacak şekilde biçimlenmişlerdir. Bunların metakarpal kemiklerle eklem yapanına proksimal falanks denilmektedir. Diğerleri medial ve distal falanks olarak adlandırılır. Baş parmakta sadece 2 adet falanks vardır (proksimal ve distal falanks). Bunlar öteki parmaklardakine oranla daha geniş ve kalındırlar.

El bileği radius ile karpal kemiklerin proksimal sırası arasındaki radiokarpal eklem ile ön kola birleşir. Hareket sırasında bu eklem ile karpal kemiklerin 1 ve 2. sırası arasındaki midkarpal eklem birbiri ile uyumlu çalışır ve bu sayede el bileğinin fleksiyon (85°), ekstansiyon (85°), addüksiyon (ulnar deviasyon), abdüksiyon (radial deviasyon) ve sirkumdüksiyon hareketleri yapılabilir.

Karpal kemiklerin distal sırası ile metakarpal kemikler arasında nispeten az hareketli karpometakarpal eklemler bulunur. Buna karşın baş parmağın karpometakarpal eklemi (articulatio carpometacarpea pollices) fonksiyonları açısından diğer eklemlerden farklıdır. Eklem kapsülünün genişliği yanısıra eklem hareketlerine engel bağların yokluğu baş parmağın çeşitli yönlerde geniş hareket edebilmesine olanak sağlar. Böylelikle baş parmak diğer hareketlerine ek olarak avuç içine paralel olacak şekilde diğer parmaklara doğru yaklaşıp uzaklaşabilir. Bu hareket sırasıyla baş parmağın oppozisyonu ve repozisyonu olarak adlandırılır.

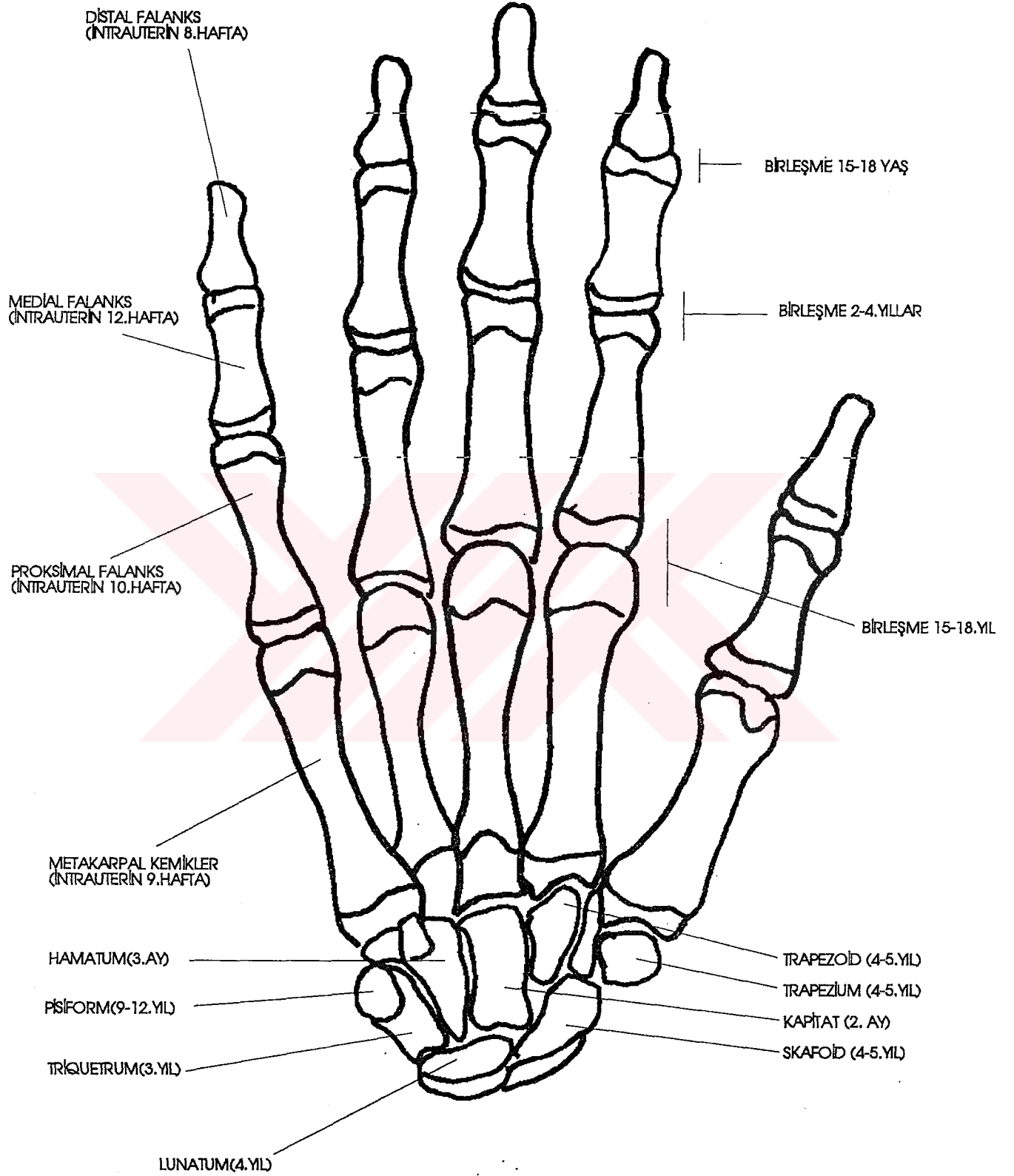
Metakarpal kemiklerin distal uçları ile birinci falanksların proksimal uçları arasındaki metakarpofalanjial eklemler aracılığı ile parmakların abdüksiyon-addüksiyon, fleksiyon-ekstansiyon ve sirkumdüksiyon hareketleri gerçekleşir. Falankslar arasında ise interfalanjial eklemler mevcuttur.

El ve parmakların hareketi ön kol kaslarının fonksiyonları ile sağlanır. Bu kasların çoğu humerusun alt ucundan başlar, aşağı gittikçe incelir ve hepsi bilek eklemine gelmeden kırıışleşirler. işte elin yumuşak dokusu özellikle elin dorsalinde deri, deri altı dokusu ve ele ekstansiyon yaptıran bu kasların kırıışlerinden oluşur. Elin palmar tarafında ise fleksiyon yaptıran kasların kırıışlerinin yanısıra başparmağın hareketi ile ilgili tenar kaslarla küçük

parmağın hareketi ile ilgili hipotenar kaslar yumuşak doku yapısına katılırlar.

El kemiklerinin ossifikasyonu: Karpal kemikler doğumda çoğunlukla kartilaginöz yapıdadırlar. Kemikleşme doğum sonrasında başlar ve en erken os. capitatum ile os. hamatum, en geç os. psiforme kemikleşir. Bu kemiklerin yanısıra os. centrale adı verilen ek bir kemik daha bulunabilir. Scaphoid, trapezoid ve capitat kemikler arasında yer alan bu kemik intrauterin yaşamın 2. ayında scaphoid kemikle füzyona uğrar. Bazen de üçüncü metakarpal kemiğin stiloid çıkıntısı ile birleşir. Tüm el kemiklerinin ossifikasyon zamanları Şekil 1.1'de gösterilmiştir.

Metakarpal kemiklerde ossifikasyon iki merkezden başlar. Merkezlerden biri (primer ossifikasyon merkezi) metakarpal kemiklerin diafizlerinin ortasındadır ki burada intrauterin yaşamın 9. haftasında ossifikasyon görülür. İkinci merkez (epifizeal merkez) ise birinci metakarpal kemik için proksimal uç ya da bazis kısmında olup diğer 4 metakarpal kemik için distal uç ya da baş kısmındadır. Birinci metakarpal kemik için ikinci ossifikasyon 2-3'üncü yıllarda başlar ve her iki ossifikasyon merkezi, dişi ve erkeklerde farklı olmakla birlikte, genellikle 15-17'nci yaşlarda birleşir. Diğer metakarpal kemiklerde ikinci ossifikasyon 1,5-2,5 yaşlarında başlar ve hayatın 15-19'uncu yıllarında tamamlanarak iki ossifikasyon odağı birleşir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1 :Normal el iskeleti ve ossifikasyon merkezlerindeki kemikleşme zamanları

Falankslara bakıldığında ossifikasyonun yine iki merkezden gerçekleştiği görülür. Primer merkez aynı şekilde falanksların düz kısmının ortasında yer alırken epifizeal merkez proksimal kısmında yer alır. İki merkezin birleşmesi dişilerde 15-16, erkeklerde 17-18 yaşlarında tamamlanacak şekilde ortalama 15-18 yaşlarında olmaktadır (Şekil 1.1).

Ayak iskeleti : Ayak iskeleti de başlıca 3 grup kemikten oluşmuştur.

1. Tarsal kemikler (ayak bileği)
2. Metatarsal kemikler (ayak tarağı)
3. Falankslar (ayak parmakları)

Tarsal kemikler : Ayak bileğini meydana getiren kemikler tıpkı el bileğindeki gibi iki sıra halinde incelenirler. Proksimal sıra talus ve kalkaneustan oluşurken gövde ağırlığını ilk planda bütünüyle üzerlerine alan bu iki kemiktir. Distal sıra medialden laterale doğru medial kuneiform, intermedial kuneiform, lateral kuneiform ve kuboid kemiklerden teşekkül eder. Ayak bileğini yapan bu iki sıra kemik arasında medial tarafta os. naviculare vardır (Şekil 1.2).

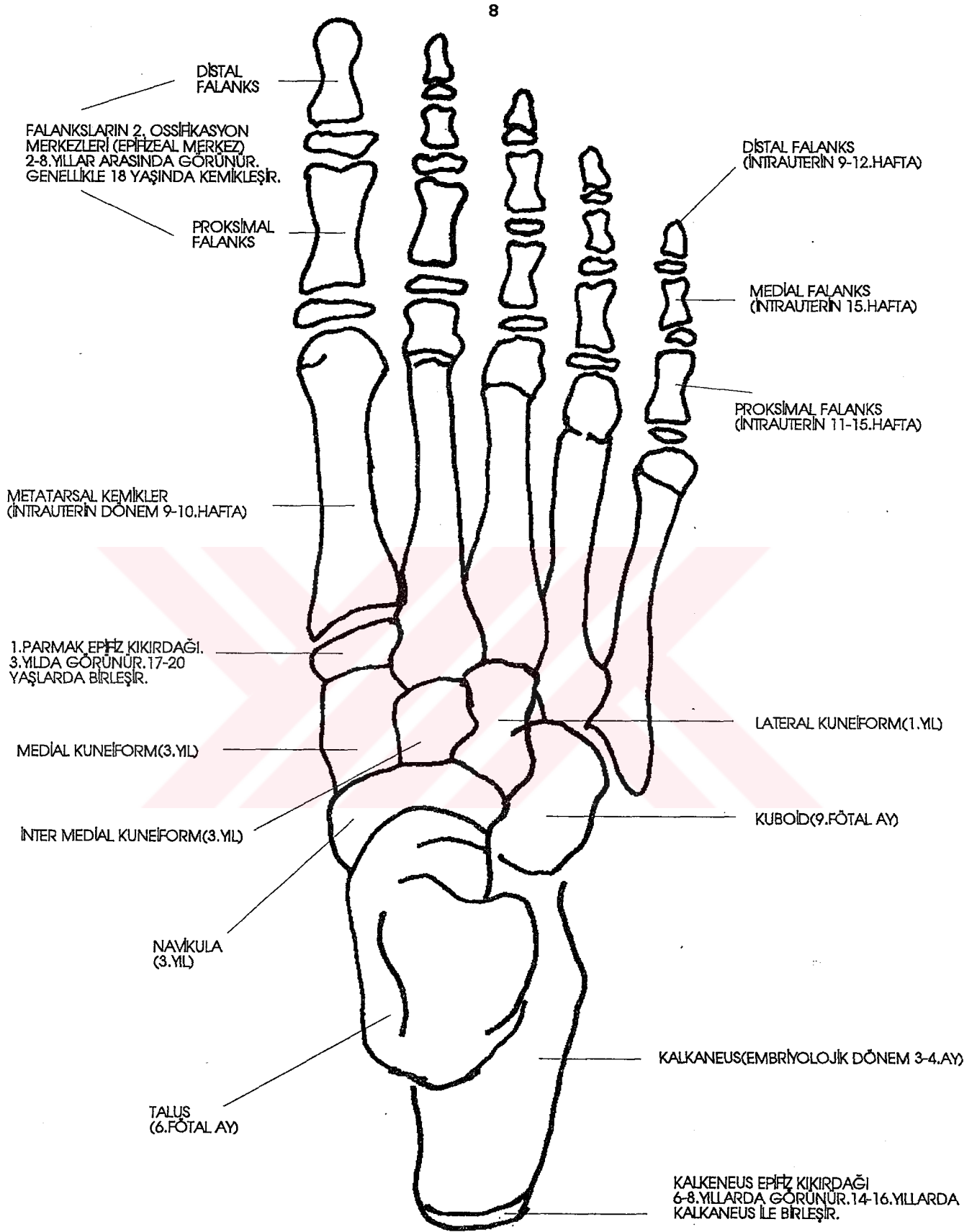
Metatarsal kemikler : Sayıları 5 tane olan uzun ve ince kemiklerdir. İlk üçü kuneiform kemikler, geriye kalan ikisi de kuboid kemikle eklem yaparlar. Metatarsal kemiklerin tarsal kemiklerle eklem yapan bu uçlarına proksimal parça ya da bazis denilir ki tüm kemikler dikkate alındığında aynı hizada görülmezler. İkinci metatarsal kemik daha küçük

olduğundan arkaya daha fazla sokulur; böylece bu eklemler düzensiz bir çizgi oluşturacak şekilde sıralanırlar (Lisfrank eklem çizgisi). Metatarsal kemiklerin falankslarla eklem yapan uçlarına ise distal parça ya da kaput bölümü adı verilir.

Falankslar: Başparmak (hallux) hariç her parmakta 3 tane falanks bulunur ve proksimal, medial ve distal falankslar olarak adlandırılırlar. Başparmakta iki falanks vardır. Proksimal falanksların bazis parçalarında metatarsal kemiklerle eklem yapan konkav eklem yüzleri bulunur. insanların normalde % 30-40 kadarında beşinci ayak parmağı orta ve son falanksları birbirine yapışık olarak bulunabilir.

Ayak kemiklerinin ossifikasyonu : Kalkaneus haricinde diğer tarsal kemiklerin her biri tek bir ossifikasyon merkezine sahiptir (Şekil 1.2). Kalkaneusun posterior kısmında ikinci bir ossifikasyon merkezi daha bulunur.

Metatarsal kemiklere gelince bunlarda başlıca ikişer tane ossifikasyon merkezi vardır. Birinci ossifikasyon merkezi metakarpal kemiklerde olduğu üzere metatarsal kemiklerin de diafiz kısmındadır. ikinci ossifikasyon merkezi ya da epifizeal merkez birinci parmak için proksimal parçada, öteki 4 metatars için ise distal kısımda yer alır. Metatarsal kemiklerde ossifikasyon intrauterin yaşamın 9-10'uncu haftasında birinci ossifikasyon merkezinden başlar. Epifizeal merkezlerde kemikleşme hayatın 3-4'üncü yıllarında

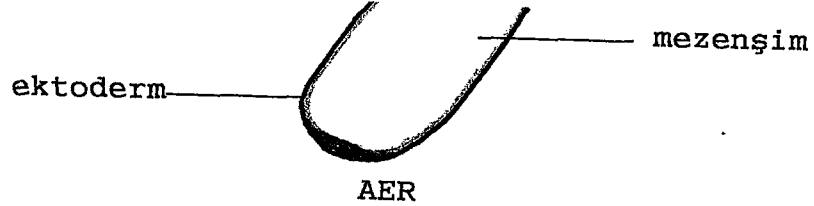


Şekil 1.2 : Normal ayak iskeleti ve ossifikasyon merkezlerindeki kemikleşme zamanları

gözlenir. iki merkezin birleşmesi 17-18'inci yaşlarda olur.

Falanksların kemikleşmesine bakıldığında her bir falanks için primer odağın yanısıra ikinci bir odağın daha varlığı görülür. Falankslarda ilk kemikleşmeler intrauterin yaşamın 9-12'inci haftalarında kemik diafizlerinin ortalarındaki primer odaktan başlarken proksimal kesimlerinde yer alan epifizeal odaklardaki kemikleşmenin başlangıcı hayatın 2-8'inci yıllarını bulur. İki merkezin birleşmesi ise 18'inci yaşta olmaktadır (Tüm ayak kemiklerinin ossifikasyon zamanları şekil 1.2'de gösterilmiştir).

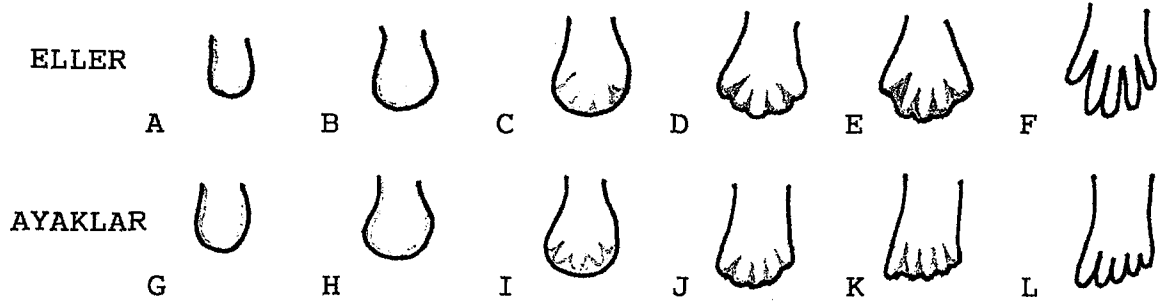
El-ayak gelişimine embriyolojik yaklaşım: insanlarda embriyolojik dönemde alt ve üst ekstremité tomurcukları fertilizasyondan sonra 4'üncü hafta içinde embriyonun ventrolateral bölgesinde mezenşimal bir çekirdek halinde ortaya çıkar (23). Üst kol tomurcukları 26-27'nci günlerde seçilmeye başlarken alt ekstremité tomurcukları çoğu kez 28'inci günde farkedilir. Somatik mezodermden derive her bir ekstremité tomurcuğunda mezenşim kitlesinin üstü ektoderm ile kaplıdır. Ekstremité tomurcuklarının uç kısımlarında yer alan ektodermal hücreler çoğalarak yalancı çok katlı bir epitel tabakası oluştururlar. Bu kısma "apical ectodermal ridge (AER)" adı verilir (Şekil 1.3).



Şekil 1.3: Embriyolojik dönem "apikal ectodermal ridge (AER)" nin lokalizasyonu

AER'nin altta yatan bu mezenşim tabakası üzerinde indükleyici etkisi vardır ve bu etki sonucu proliferen olan mezenşim uzamaya başlar. Kısaca AER ekstremitenin uzaması, kıkırdak, kemik ve kasların oluşması ve sonunda ekstremitenin differansiasyonu için gerekli olan tabakadır.

Erken dönemlerde üst ve alt ekstremitelerin gelişimleri benzerdir. Sadece üst ekstremiteninki alt ekstremiteninki gelişiminin birkaç gün öncesinden gider. Başlangıçta ekstremiten kökleri bir küçük tomurcuk halindeyken ("flipper-like") giderek kısa kürek ("paddle-shaped") görünümüne dönüşürler (Şekil 1.4). El ve ayak parmaklarını oluşturacak dijital hatlar ise 6'ncı haftanın başında (41'inci gün) ortaya çıkmaya başlar. Aynı olay yedinci haftada ayak parmakları için söz konusudur. Üst ekstremitelerde 52-53'üncü günlerde, alt ekstremitelerde ise 54-56'ncı günlerde parmaklar tamamen ayrılmış durumdadırlar.



Şekil 1.4 : 4-8'inci haftalar arasında el ve ayakların gelişimi (Moore K.L : THE DEVELOPING HUMAN (değiştirilerek) alınmıştır.

- A ve G : ekstremiten kökleri (27 ve 28'inci günler)
 B ve H : kısa kürek görünümü (32 ve 36'nci günler)
 C ve I : dijital hatların ortaya çıkışı (41 ve 46'nci günler)
 D ve J : dijital hatlarda ayrılma (46 ve 49'uncü günler)
 E ve K : membranla birleşmiş parmaklar (50 ve 52'nci günler)
 F ve L : ayrılmış parmaklar (52 ve 56'nci günler)

Bu kompleks embriyolojik gelişim sonunda el ve ayak baş parmakları preaksial, öteki parmaklar postaksial yönde olmak üzere sayı ve şekilce normal parmak oluşmasını gerçekleştirecek bir formasyon meydana gelir. Bu formasyona yol açacak differansiasyon bir pozisyonel informasyona bağlıdır; böyle bir bilgi proximo-distal, antero-posterior (preaxial-postaxial) ve dorso-ventral eksenler doğrultusunda olmalıdır (40). AER'nin hemen altındaki mezenşimal hücreler hızla proliferasyon olarak bir "progress zone" oluştururlar. Ekstremiteler uzadıkça zondaki hücreler buldukları yerden ayrılarak gelişmekte olan mezenşimal yapılara katılırlar. işte kol gelişimindeki pozisyonel bilginin hücrelerin "progress zonda" kaldıkları sürenin uzunluğu ile kazanıldığı ileri sürülmüştür (33). Bu bölgeden erken ayrılan hücreler daha proksimaldeki yapıları oluştururken daha uzun süre kalan ve geç ayrılan hücreler distal yapıları teşkil ederler.

Parmakların birbirlerinden ayrılması parmak aralarındaki mezenşim dokusunun kaybı ile gerçekleşir. Bu işlemde programlanmış hücre ölümü (apoptoz) mekanizmasının önemine dikkat çekilmiştir (40). Bu olay sırasında AER'nin yine temel rol oynadığı ileri sürülmektedir; çünkü AER yerinden uzaklaştırıldığı zaman parmak arası dokuların hücre ölümüne gitmeyip kartilajinöz elementleri üretmeyi sürdürdükleri gösterilmiştir (14). Aynı zamanda bu olay polidaktilinin olası mekanizması olarak da ileri sürülmektedir (14).

Bir yandan ekstremiteler uzayıp gelişmeye devam

ederlerken öte yandan kemik yapılar olgunlaşmaya başlarlar. intrauterin 5'inci haftanın başlarında (yaklaşık 33. gün) ekstremitte kemiklerini oluşturmak üzere mezenşimal bir taslak (mezenşimal primordium) oluşur (23). Daha sonra bu kondanse mezenşimden kıkırdak dokuları gelişmeye başlar. Altıncı haftanın sonlarında özellikle üst ekstremitelerin kıkırdak taslakları esasen meydana çıkmış bulunurlar. Kemikleşme (ossifikasyon) ise 7'nci haftadan itibaren primer ossifikasyon odaklarından başlar; farklı kemikler için farklı dönemlerde ossifikasyon merkezlerinin faaliyete geçmesi söz konusudur (daha önce el ve ayak anatomisi bölümünde ayrıntıları ile özetlenmişti).

Kemikler şekillendikçe her bir ekstremitenin büyük kas kitleleri miyoblastlar tarafından oluşturulmaya başlanır (14). 7'nci haftanın başlarında ekstremiteler gövdenin yanlarında avuç içleri ve ayak tabanları birbirine bakacak şekilde ventral olarak uzanır durumdadırlar. Sonraki haftalarda ekstremitte rotasyonları gözlenir; 90° ye varan rotasyonlar sonucunda ekstansör kaslar üst ekstremitelerde posterior, alt ekstremitelerde ise anterior bölgede bulunur hale gelirler (39).

SİNDAKTİLİ: Tanım ve sınıflama

Sindaktili başlangıçta belirtildiği gibi yanyana duran parmakların birbirlerinden ayrılamaması, birbirlerine yapışık kalmaları halidir. Parmakların sadece proksimal segmentleri olaya katılıyorsa parsiyel sindaktili, parmak uçlarına kadar tüm parmağın

yapışıklığına ise komplet sindaktili denir. Olaya katılan doku tipine göre de yumuşak doku ve kemik sindaktilileri (sinostozlar) olarak sınıflandırılır (35). Sindaktili izole olarak karşımıza çıkabildiği gibi, kromozomal anomaliler dahil, bir sendroma eşlik eden malformasyon olarak da gözlenebilir. Bu nedenle ayırıcı tanıdaki önemi düşünülerek sindaktili klasifikasyonu başlıca iki başlık altında yapılacaktır.

1. izole sindaktililer

2. Diğer malformasyonlarla birlikte görülen sindaktililer

izole Sindaktililer : insanlarda en sık rastlanan el deformitesidir (35). Sıklığı farklı kaynaklarca değişik olarak bildirilmekle birlikte ortalama 1/3000 doğum olarak verilebilir (4). İlk başlarda izole sindaktili sınıflaması en genel anlamıyla komplet ve inkomplet diye yapılmakla birlikte 1953 yılında Bell tarafından sindaktililer başlıca 4 gruba ayrılmıştır (Bak 5,21,35)). Bu sınıflamaya göre :

A1 tipi : Sadece ayaklarda 2 ve 3'üncü parmak sindaktilisi vardır. Eller olaya katılmaz, intakt kalırlar.

A2 tipi : Ellerde 3 ve 4'üncü parmaklar arasında sindaktili vardır. Bununla birlikte 4'üncü parmak kısmi veya tam olarak düplikasyona uğramıştır (4'üncü parmak polidaktilisi). Ayaklar olaya katılmaz.

B1 tipi : Ayaklarda 4 ve 5'inci parmak sindaktilisi varken 5. parmak polidaktilisi deformiteye eklenebilir.

C tipi : Her 4 ekstremitede 3 veya daha fazla parmağın

sindaktilisi söz konusudur.

Bunların dışında kalan sindaktililer Bell sınıflamasına göre A1,A2 veya A2,B1 tiplerinin kombinasyonları olarak ifade edilmektedir. Temtamy ve McKusick 1978'de daha ayrıntılı bir sınıflama yapmışlardır (35). Bu sınıflamaya göre izole sindaktililer başlıca 5 farklı tipe ayrılmaktadır. Bunun dışında kalanlar ise "diğerleri" başlığı altında toplanmıştır.

1. Tip I (zygodactyly): Ellerde 3 ve 4'üncü, ayaklarda 2 ve 3'üncü parmak sindaktilisi mevcuttur. Sindaktili komplet veya parsiyel olabilir. Her zaman dört ekstremitenin birden tutulması beklenmez, bazen öteki parmakların da olaya katıldıkları görülür. En sık rastlanan sindaktili tipidir (4,35).

2. Tip II (sinpolidaktili): Ellerde 3 ve 4'üncü, ayaklarda 4 ve 5'inci parmak sindaktilisi ana komponent olup tabloya ellerde 3 ve 4'üncü, ayaklarda 5'inci parmak polidaktilisi eşlik edebilir. Polidaktili komplet bir ekstra parmak şeklinde olabileceği gibi parsiyel düplikasyon şeklinde de olabilir. Söylenenlerin dışındaki parmaklar da etkilenebilir. Sindaktilinin nadir rastlanılan formlarındandır. Şimdiye kadar yayınlanan en geniş pedigree 7 kuşakta 42 musap birey içermektedir (37).

3. Tip III (yüzük parmağı ve küçük parmak sindaktilisi): Ellerde 4 ve 5'inci parmak sindaktilisi vardır. Ayrıca 5'inci parmak orta falanksları genellikle rüdimenter veya gelişmemiştir. Ayaklarda sindaktili

saptanmamıştır.

4. Tip IV (Haas tipi komplet sindaktili): Tüm parmakların katıldığı komplet yumuşak doku sindaktilisi gözlenir. Parmaklar ele çukur görüntü "cupped shape" verecek şekilde fleksiyon deformitesine uğramıştır. İlk tanımlandığı zaman üst ekstremitte polidaktilisinin olaya eşlik etmediği , ayakların da olaya katılmadığı söylenmişse de daha sonra Gillesen-Kaesbach ve Majevski tarafından ellerde polidaktili ve ayaklarda 2 ve 3'üncü parmak sindaktilisi bildirilmiştir (10).

5. Tip V (metakarpal ve metatarsal sinostozla birlikte olan sindaktili) : Yine sindaktilinin nadir rastlanan formlarından biridir ki "split hand" deformitesi ile sıklıkla karışabilir. Bu formda ana malformasyon metakarpal ve metatarsal sinostozla birlikte giden sindaktilidir. En sık 3 ve 4'üncü veya 4 ve 5'inci metakarplar ve metatarslarda tutulum görünür. Yumuşak doku sindaktilisi de sıklıkla ellerde 3 ve 4'üncü, ayaklarda 2 ve 3'üncü ayak parmaklarını etkiler.

Bu sınıflamalar içindeki tüm sindaktililer otozomal dominant kalıtım , eksik penetrans ve ekspressivite farklılığı gösterirler (21,27,35).

6. Diğerleri :

a. Metakarpal 4-5 füzyonu : Otozomal dominant örnekler yanısıra "X-linked" resesif formu da bildirilmiştir (35).

b. Sinostoz ile birlikte giden total sindaktili (Cenani Lenz tipi) : Elerde metakarpal ve falanksların biçimsiz,

amorf disorganizasyonu ile giden komplet sindaktili saptanır. Malformasyon ulna ve radius füzyonları ile eşlik halindedir (21,35).

Günümüzde en çok refere edilen sindaktili klasifikasyonu bu olmakla beraber sınıflama tüm sindaktili formlarını kapsamaya yetmemekte ve ileride ayrıntılı olarak açıklanacak yeni sınıflamaları zorunlu kılmaktadır.

Diğer malformasyonlarla birlikte bulunan sindaktilliler: Bu grup sindaktilliler de iki alt başlık altında toplanabilir.

a. Kromozom düzensizlikleriyle birlikte bulunan sindaktilliler

b. Bir sendroma eşlik eden anomali olarak sindaktilliler

a. Polidaktili ve/veya sindaktili çeşitli kromozomal anomalilerle birlikte sıklıkla bildirilmiştir. Böyle örneklerde sindaktili veya polidaktili tek başlarına görülmeyip öteki organlara ilişkin çeşitli ağır veya hafif malformasyonlarla birlikte. Şimdiye kadar saptanan düzensizlikler şunlardır (3):

1. Parsiyel duplikasyon 3q (3q→ qter)
2. Parsiyel duplikasyon 4p (4p14→ pter)
3. Del 7p21→ pter
4. Trizomi 13 (Patau sendromu)
5. Parsiyel duplikasyon 17q (17q23→ qter)

b. Sindaktili ve/veya polidaktili yine assosiyé bulgularla birlikte pek çok sendromda görülür. Araştırma konusu olan malformasyonda herhangi ek anomali bulunmadığı için bunlar ayrıntılı ele alınmayıp Tablo 1.1'de özetlenecektir.

TABLO 1.1 : Sendromlarla birlikte olan sindaktililer

SENDROM	DiJİTAL ANOMALİ	EŞLİK EDEN BULGU
1. POLAND SENDROMU	2-3'üncü parmak sindaktilisine eşlik eden brakidaktili	Pektoral kas defekti
2. AKROSEFALOSİNDAKTİLİ (ACS) SENDROMLARI		
a. Tipik ACS: (Apert sendromu)	Elde 2'inci parmaktan 5'e kadar, ayakta tüm parmaklarda komplet sindaktili, bazen ayakta baş parmak polidaktilisi	Kranial suturelerde sinostoza eşlik eden zeka geriliği
b. Atipik ACS sendromları (Saethre-Chotzen sendromu, Waardenburg tipi akrosefalosindaktili, Pfeifer sendromu, Herman Opitz tipi akrosefali, Summit tipi akrosefali)		
3. GREİG SEFALOPOLİSİNDAKTİLİ SENDROMU		
	Elde ve ayakta genellikle preaksiyal, bazen postaksiyal polidaktilinin eşlik ettiği sindaktili	Tipik yüz görünümü, hipertelorizim, basık burun kökü, hafif zeka geriliği
4. OKULODENTODİJİTAL DİSPLAZİ (ODD SENDROMU)		
	Tip III sindaktili, bazı vakalarda ayakta postaksiyal polidaktili	Bilateral mikroftalmi ve mikrokornea, hipotrikoz ve hipoplazik dişler
5. AKROPEKTOROVERTEBRAL DİSPLAZİ (F-SENDROMU)		
	ilk dijital hattın anormal separasyonuna bağlı kısa, kalın, malforme baş parmak, bazen ekstra kemik, bazen de 1 ve 2'inci parmağın sindaktili kitlesi içinde kalması	Minor kraniofasial anomalilerin yanı sıra pektoral ve vertebral anomaliler
6. KRİPTOFTALMUS SENDROMU		
	El ve ayakta değişik derecelerde sindaktili	1. kriptoftalmus 2. parietal kemik anomalisi 3. Genito-üriner sistem anomalileri
7. SİNDAKTİLİ ve İSKELET DİSPLAZİLERİ BİRLİKTELİĞİ		

Tez konusu malformasyonun ikinci komponenti polidaktilidir. Polidaktilinin de izole ve sendromlarla birlikte görülen formları mevcuttur (35). izole polidaktili sınıflaması Tablo 1.2'de verilmiştir.

Tablo 1.2 : izole malformasyon olarak polidaktili

Tip	ELLER	AYAKLAR
Preaksiyal Tip I	Bir veya daha fazla bifalanjial özellikte baş parmak	Eldeki anomalinin aynısı
Preaksiyal Tip II	Trifalangeal baş parmak	Baş parmak duplikasyonu
Preaksiyal Tip III	işaret parmağı duplikasyonu. Bazen baş parmak kaybolabilir ve yerine bir ya da daha fazla işaret parmağı gelebilir	Ayak baş parmağı veya 2'nci parmak polidaktilisi
Preaksiyal Tip IV *	Baş parmak dupliktedir, bazı vakalarda 5.parmakta küçük bir çıkıntı(postminimi) bulunur. Olaya 3-4. parmak sindaktilisi eşlik eder	1. veya 2. parmak dupliktedir, sindaktili tüm parmakları etkileyebilir
Postaksiyal Tip A **	5. metakarpa yapışık tam şekillenmiş ekstra parmak	Ellerle aynı
Postaksiyal Tip B	5. parmak yanında rudimenter çıkıntı	Ellerle aynı

* Kraniofasiyal anomaliler ve pre-postaksiyal polidaktili ile birlikte giden Greig sendromu ile aynı anomali olduğu düşünülmektedir.

** Başlangıçta postaksiyal polidaktilinin bu iki formu çeşitli ırklarda farklı oranlarda görülmesi ve penetranslarının değişik olmasına bakılarak iki ayrı antite sayılmışken Kutchereria tarafından aynı bireyde iki olayın da bildirilmesinden sonra aynı genin iki olaydan birden sorumlu olabileceği kabul edilmektedir (19).

Son yıllarda moleküler biyoloji ve embriyoloji alanlarındaki gelişmeler yeni bir klasifikasyonu gündeme getirmiştir (40). Bu sınıflama temelde el-ayak paternlerinin normal ya da anormal olmasına göre yapılmıştır. Temtamy-McKusick sınıflamasının dayandığı, eğer polidaktili mutlaka gözlenir sindaktili buna eşlik eden anomali ise bu anomaliler polisindaktili adıyla polidaktili; karşıt durum yani sindaktili mutlaka görülür polidaktili buna eşlik eden anomali ise sinpolidaktili adıyla sindaktili sınıflaması altına sokulmalıdır görüşü terkedilerek her iki anomali de normal patern formasyonu gösteren grup altında polidaktilin farklı formları olarak nitelenmiştir. Yine Temtamy- McKusick sınıflaması ile tam olarak açıklanamıyan bazı anomaliler de bu sınıflamada yer alabilmiştir. Bu sınıflamaya göre sindaktilliler :

-NORMAL YAPI GÖSTERENLER

Parmaklarda anormal separasyon gösteren grup (sayı sıklıkla normal)

Preaksiyal	:	F sendromu
Mesoaksiyal	:	Sindaktili tip I
Postaksiyal	:	Sindaktili tip III ve V
Total sindaktili	:	Apert sendromu

Parmaklarda sayı artışı gösteren grup (sıklıkla anormal separasyon ile birlikte)

Preaksiyal	:	Preaksiyal polidaktili tip I
Mesoaksiyal	:	Sinpolidaktili
Postaksiyal	:	Postaksiyal polidaktili tip A ve B
Pre ve postaksiyal:	:	Preaksiyal polidaktili tip IV (Greig sendromu)

Parmaklarda sayı azalması gösteren grup

- Preaksiyal : Radial hat defekti
 Mesoaksiyal : Yarık (split) el/ayak
 Postaksiyal : Ulnar hat defekti

-ANORMAL YAPI GÖSTERENLER

Preaksiyal :

işaret parmağı polidaktilisi (preaksiyal polidaktili tip III)
 Trifalanjial baş parmak (preaksiyal polidaktili tip II)

Parmaklarda simetrik sayı artışı ile birlikte olanlar :

Ayna hayali el ve ayak ("mirror hands/feet")

Parmaklarda pre ve postaksiyal sayı artışı ve anormal separasyon : Haas tipi polisindaktili (sindaktili tip 4)

Parmakların karışık anormal separasyonu : Cenani-Lenz sendromu olarak ayrılmaktadır.

SINDAKTİLi TIP II (Sinpolidaktili= SPD) :

Sindaktili tip II (McKusick, MIM 186000, 1992) sindaktililer içinde en nadir formu oluşturmaktadır (4,21,35,). Şimdiye kadar yayınlanan en geniş pedigri yukarıda belirtildiği üzere Thomsen tarafından bildirilen olup aynı kindrette 7 kuşakta 42 musap birey vardır. Sindaktili esas olarak mesoaksiyal tiptedir ve malformasyonun yukarıda özetlenen klasik özelliklerini taşımaktadır. El ve ayaklarda geniş ekspressivite değişikliği gösterir, ayrıca metakarpal ve metatarsal kemiklerde değişiklikler gözlenmiştir (22,27). Hatta metakarpal ve metatarsal değişikliklerin sendromun temel özelliklerinden biri sayılması gerektiği ileri sürülmüştür (22). Bilateral tutulum açısından erkek ve kadınlar arasında fark olduğu,

kadınlarda her dört ekstremitenin birden olaya katılımına daha az rastlandığı ileri sürülmüştür (5,35). Bunların yanısıra malformasyon gösteren tüm bireylerde anormal palmar dermatoglifik saptanmıştır. Sonuncu grup anomaliler, komplekse katılan parmaklardaki klasik parmak izi yapısının kaybolarak yerlerine enine çizgilerin gelmesi, avuç içinde de b ve c digital triradiusların kaybı ve yerlerini komplekse katılan parmakların hemen altında transvers çizgilerin alması olarak özetlenebilir (5).

Genetik özellikleri : Kondisyon eksik penetrans gösteren otozomal dominant bir genle kalıtılır. Genin penetransı tam olarak belirtilmemekle birlikte Cross 27 musap birey bildirdiği ailede 2 kişinin kendilerinde herhangi bir belirti olmaksızın geni aktardıklarını ifade etmiştir (5). Şimdiye kadar yayınlanan diğer pedigrilerde de toplam 6 kadın, 2 erkekte nonpenetrans bildirilmiştir (21). Ekspresyon basit yumuşak doku sindaktilisinden terminal falankslardaki kemik sinostozlarına varan bir varyasyon gösterir. Aynı şekilde polidaktili tam bir parmak düplikasyonu şeklinde olduğu gibi küçük bir kemik çıkıntısı biçiminde de görülebilir. Dört ekstremitenin birden olaya katıldığı vakalara karşılık sadece bir ekstremitenin tutulduğu örnekler de vardır.

Erkek/Kadın oranları incelendiğinde anomalinin erkeklerde daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Sadece Ridler ve arkadaşları yayınladıkları pedigride bu bulguyu desteklememişlerdir (28). ABO, MNSs,P, Rh ve Kell antijenleri kullanılarak "linkage" çalışmaları yapılmış ve bu lokuslardan

hiçbirisi ile linkage bulunamamıştır (28).

Bu çalışmada tartışmasız bugüne kadar yayınlanan en büyük sinpolidaktili kindreti incelenerek niteliğin özellikleri hakkında daha ayrıntılı bilgi edinilmesi hedeflenmiştir.



MATERYAL METOD

ARAŞTIRMA POPULASYONU : Afyon ili, Bayat ilçesi, Derbent köyünde pek yaygın bir nitelik kazanmış olan sindaktili tip II (SPD) vakaları üzerinde yapılan bu çalışma köydekiler yanısıra civar il ve ilçelerde tespit edilen 182 SPD vakası bunların normal kardeşleri ve evlenmeler yoluyla aileye katılan bireyler olmak üzere toplam 425 kişiyi kapsamaktadır.

YÖNTEMLER: 1.Pedigri analizleri

2.Fizik muayene

3.Radyolojik muayene

4.Diğer laboratuvar yöntemleri

5. İstatistiksel yöntemler

1.PEDİGRİ ANALİZLERİ : Çalışma Bayat ilçesi, Derbent köyü'ne gidilerek gerçekleştirilmiştir. Saha araştırması 7 gün sürmüştür. Pedigriler oluşturulurken ilgili kişilerle doğrudan görüşmeler yapılmış, ek olarak Bayat Sağlık Ocağı ev tespit fişleri (ETF kayıtları) ve Bayat Nüfus Müdürlüğü nüfus hareketleri kayıtlarından yararlanılmıştır. Musap bireyler ile mümkün olduğunca direkt görüşülmüş, bunun mümkün olmaması halinde kişiye ait bilgiler değişik kaynaklardan sağlanmıştır. Köyden göç etmiş olanların adresleri bulunarak civar köylerle öteki il ve ilçelere gidilmiş, musap bireyler muayene edildikten sonra pedigriye dahil edilmişlerdir. Böylelikle bir göç haritası oluşturmak olanağı da yaratılmıştır. Daha önceki ya da yaşlı kuşaklar hakkındaki bilgiler için önce Derbent muhtarlık kayıtları incelenmiş, ancak bu yaklaşımın yeterli olmadığı görülünce eski

kuşaklardan bireylerle ailelerini yakından tanıyan kişilerle konuşulmuş ve onlarla birlikte Bayat Nüfus Müdürlüğü'ne gidilip nüfus kayıtları incelenmiştir. İlk planda ailelerin mevcut nüfus kütükleri bulunarak geriye doğru gidilmiş, akrabalıklar saptanmaya çalışılmıştır. Kayıtlarda bireylerin malformasyonları yazılı değilse de özellikle ilk kuşaklardaki akrabaların belirlenebilmesi ve ana (master) pedigrimizi oluşturan ailelerin birbirlerine bağlanabilmesi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.1). Bu şekilde bölgede ilk yazılı kayıtların bulunduğu 1906 yılına kadar inilmiş, ancak kayıtların Osmanlıca olması ve pek düzenli tutulmamasından dolayı ilk kuşak bireyler hakkındaki bilgiler kısıtlı kalmıştır. Bilgi toplanmasındaki zorluklar şu şekilde özetlenebilir :

a. Şayet musap birey kadınsa kadınların eşlerinin nüfuslarına kayıt edilmeleri ve ana babalarının soyadlarının nüfusta yazılı olmaması hangi aileden geldiklerinin belirlenememesine yol açmaktadır.

b. Özellikle önceki kuşaklar hakkında bilgi toplanırken doğan çocukların hepsinin resmi nikahlı eşin üzerine kaydedilmiş olması belli bazı örneklerde bir "maternite" problemi yaşanmasına neden olmaktadır (Örneğin, şekil 2.1 IV-37'nci birey ve çocukları).

3. Soyadı kanunu ile birlikte aynı aileden gelen kişilerin farklı nedenlerden dolayı farklı soyadları almaları durumu daha da karıştırmaktadır (Örneğin, şekil 2.1 IV-42 ve 43'üncü bireyler kardeş olmalarına rağmen farklı soyadı

taşımaktadırlar).

Tüm bu zorluklar köyden nüfus idaresine birlikte götürülen kişilerin yardımları sayesinde büyük ölçüde giderilmiştir.

Pedigri ler oluşturulurken bireylerin yaşları mümkün olduğunca nüfus kağıtları görülerek alınmıştır. Ancak ölen çocukların nüfus kağıtlarının sonraki çocuklar için kullanılması bu gibi örneklerde yaşların ifade edildikleri gibi kalmasına yol açmıştır (Örneğin şekil 2.1 VI-57'inci birey aslında 31 yaşlarında olduğunu ifade ederken nüfus kağıdında 38 yaşında görülmektedir).

Saha çalışmasının sonucunda tüm bireyleri içine alan bir yuvarlak pedigr i oluşturulmuş (Şekil 2.1), izleme kolaylığı açısından bu ana pedigr i 6 büyük aileye ayrılarak metin içerisinde ikinci tip pedigr iler kullanılmıştır (Şekiller 2.2-2.7). Bölümlenmiş bu pedigr iler in çizimi Plot2000 (Sarfarazi M., Wolak G., Fenton F) programı ile gerçekleştirilmiştir. Bunların ana pedigr i ile birleşme noktaları aşağıda ifade edilmiştir.

<u>Aile No</u>	<u>Bireyin bölümlenmiş pedigr i numarası</u>	<u>Bireyin yuvarlak pedigr i numarası</u>
SPD-1	I-2	III-4
SPD-2	I-1	III-6
SPD-3	I-1	II-3
SPD-4	I-1 veya 2	II-2
SPD-5	I-1	III-18
SPD-6	I-1 veya 2	II-9

2. FİZİK MUAYENE : Musaplık saptanan 182 vakadan yaşayan 106 tanesi Derbent ile yaşadıkları civar il ve ilçelerde bulunarak muayene edilmişler, el ve ayak fotoğrafları çekilmiş, genel görünümde eşlik eden başka herhangi bulgu olup olmadığı araştırılmıştır.

3. RADYOLOJİK MUAYENE : Musap bireylerin X-ray incelemeleri için Afyon Sağlık Müdürlüğü koordinasyonunda Emirdağ Devlet Hastanesi ve Afyon Devlet Hastanesi olanaklarından yararlanılmıştır. Röntgen çekilmesi gerekli bireyler rızaları alınmak suretiyle ilgili merkezlere götürülerek ön-arka pozisyonda el ve ayak x-ray grafileri alınmıştır.

4. DİĞER LABORATUAR YÖNTEMLERİ : El ve ayak malformasyonlarını düzeltmek amacıyla operasyon için Ankara'ya gelen 7 bireyin tüm rutin laboratuar incelemeleri Etimesgut Devlet Hastanesinde yapılmış gerekli konsültasyonlar gerçekleştirilmiştir.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER : Bulguların istatistiksel analizinde farklı yöntemler kullanıldı.

1. Doğurganlık oranı ("reproductive fitness") : Populasyonda bir genotipin daha çok çoğalma şansına sahip olması onun yaşama ve döl verme yeteneğinin öteki genotiplere göre daha fazla olması demektir. Böylece doğurganlık oranı direkt olarak seleksiyonu belirleyecek bir faktör olacaktır.

Doğurganlık oranlarının tespitinde en basit yol ilgilendiğimiz niteliği taşıyan bireylerin döl verme yeteneklerinin normallerle karşılaştırılmasıdır (8,38).

Ancak burada fertilitenin ırk, sosyoekonomik yapı, kültürel değerler gibi pek çok faktörden etkilendiğini bildiğimize göre normal bireylerin seçimi öneme kazanır. Bu amaçla genellikle musap bireylerin normal kardeşleri ile karşılaştırılması önerilmektedir (8,12). Bu çalışmada kontrol grubu hem musap bireylerin normal kardeşleri hem de aynı köyde yaşayan ailesinde ilgili anomaliyi taşıyan hiçbir birey bulunmayan normal ailelerdir.

Bireyler üreme çağını tamamlamış olan kişilerden seçilmiştir. Üreme yaş sonu olarak 43 yaş alınmıştır. Kuşaklar arası yaşam koşullarının olayı etkilemesini önlemek amacıyla sadece bir kuşak (1930-1950) yılları arasında doğmuş olan bireyler örneklere dahil edilmişlerdir. Buna ek olarak:

- a. Sadece ana-babadan birinin musap olduğu durum göz önüne alınmış, her ikisinin de musap olduğu durumlar dahil edilmemiştir.
- b. ilgili geni taşıyıp kalıttığı halde fenotipik olarak eksprese etmeyen bireyler (nonpenetran heterozigot) örneklemeden çıkarılmışlardır.
- c. Ölüm kayıtları güvenilir olmadığı için musap ve normal kişilerin sadece yaşayan çocukları dikkate alınmıştır.

Bu koşullara uyan 20 musap 19 normal kardeş toplam 39 bireyin üreme performansı test edilmiş, aynı zamanda bu musap bireylerin cinsiyet ve yaş kontrollü olarak aynı köyden tamamen normal 39 bireyle döl verme yetenekleri karşılaştırılmıştır.

2. Segregasyon analizi : Bir niteliğin kalıtım kalıbının bildiğimiz kalıtım kalıplarına uyup uymadığının test edilmesi işlemidir. Burada basit olarak yapılan gözlediğimiz musap ya da normal birey sayısının test etmek istediğimiz kalıtım kalıbına göre olmasını beklediğimiz birey sayısına uyup uymadığının kontrolüdür (7,8,18,30). Burada asıl karşılaşılan sorun örneklemeye dahil edilen bireylerin aynı anda bir istatistiksel hatayı da birlikte getirmesidir ("ascertainment bias"). Başlıca iki tip yanılğı yapılabilir.

1. Soruşturmalar ailedeki musap bireylere göre yapıldığı için tamamen şans eseri musap çocuk sahibi olmayan aileler başlangıçta gözden kaçmaktadır. Bu özellikle otozomal resesif durumlar için büyük bir risk oluşturmaktadır.

2. Birden fazla musap çocuk olan ailelerin dikkatimize gelmesi ihtimali daha fazladır. Özellikle saha çalışması yapılmıyor fakat ilgili malformasyonu bulunduran aileler tek tek ele alınıyorsa bu tip ailelerin örnekleme içine alınmaları şansı çok daha fazla olacaktır.

Bu tür yanılğılar göz önüne alınarak farklı tipte örnekleme oluşturma metodları önerilmiştir.

1. "Complete ascertainment" : Burada tüm musap bireylerin aile hikayesine bakılmaksızın tek tek görülüp incelendikleri varsayılır.

2. "Incomplete ascertainment" : Özellikle hastane kayıtlarından çalışma yapıldığı zaman popülasyondaki her bireyin görülmüş olduğunu varsaymak imkansızdır. O zaman ailedeki tek musap birey üzerinden ("single incomplet

ascertainment") veya ailedeki bir veya daha fazla musap birey üzerinden ("multiple incomplet ascertainment") örneklem oluşturulur.

İlgili çalışmada polidaktili-sindaktili malformasyonunun kolaylıkla tanı koyulabilir bir anomali olması, ayrıca pedigrideki musap bireylerin çoğunun (toplam 106 kişi) muayene edilmiş, kalanlarının da birden fazla kaynaktan soruşturulmuş olmasına dayanılarak "complete ascertainment" uygulanmıştır.

Pedigriler incelendiği zaman musap x musap evliliğinden normal çocukların doğuyor olması kalıtımın otozomal resesif modelden, erkek ve dişi oranlarının eşit olması ve babadan oğula kalıtımın gözlenmesi de x'e bağlı resesif kalıtım modelinden uzaklaşılması için yeterlidir. Böylelikle niteliğin klasik otozomal dominant kalıttan beklenen oranlardan anlamlı olarak ayrılıp ayrılmadığı test edilmiştir.

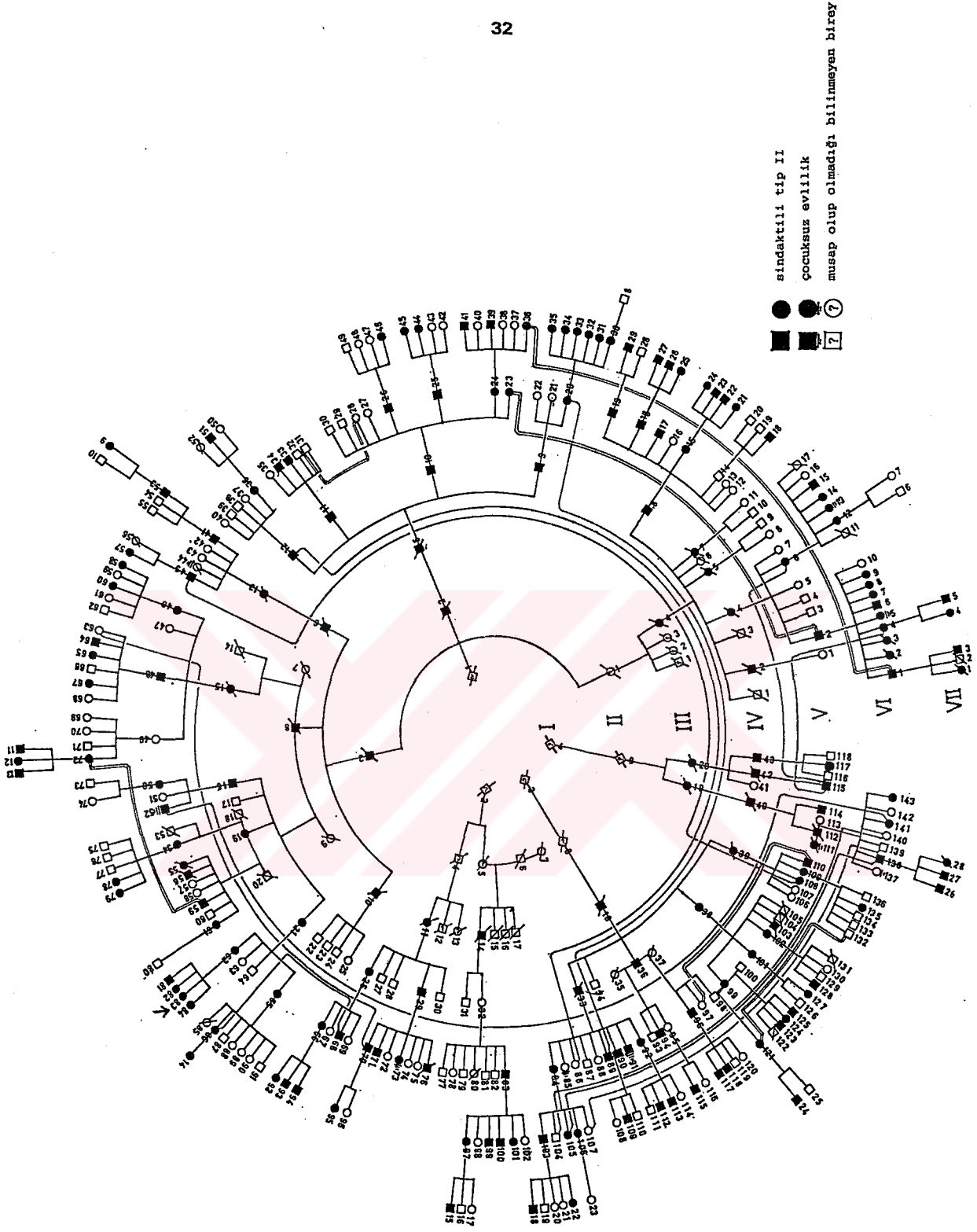
Bunun için kindred, ilk kuşaklardaki bireylerin musap olup olmadıkları tam olarak bilinmediği için musaplığı kesin olarak bilinen bireylerden başlanılarak 6 adet bölümlenmiş aile üzerinden incelenmiştir. Beklenen oranlar ailelerdeki musap x normal (A1 musap A2 normal alel olarak kabul edildiği zaman A1A2 X A2A2) ve musap x musap (A1A2 X A1A2) evliliklerine göre hesaplanmış, aile için toplam beklenen olasılık bulunmuştur. Daha sonra gözlenen değerler ve beklenen olasılıklar X^2 (chi square) testi ile 1 serbestlik derecesinde test edilmişlerdir.

3.Genin penetransının tahmini: Penetrans tahmininde yapmak istediğimiz aile üyesinin hastalık genini aldığı halde fenotipik olarak niteliği göstermesi olasılığını hesaplamaktır. Basitçe geni fenotipik olarak ifade eden bireylerin, ifade edip etmediğine bakılmaksızın geni taşıyan bütün bireylere oranıdır (26,32). Örneğin geni taşıyan ve bir sonraki kuşağa aktaran 100 birey olduğunu varsayalım. Bunlardan 50 tanesinde nitelik fenotipik olarak gözleniyorsa o genin penetransı % 50 demektir. Ancak bu yöntemde çocuk sahibi olmadan ölen, henüz fertilité yaşına gelmemiş veya geldiği halde steril olan normal fenotipli bireyler ihmal edilmektedir ki bunların nonpenetran heterozigot olup olmadıklarını bilmeye olanak yoktur. Yine pedigrindeki tek çocuklu normal bireylerin çocuğunda hastalığın belirmemiş olması şansı ile çok çocuklu normal bireylerin bütün çocuklarının normal olması şansı eşit değildir. Bu nokta da basit penetrans tahmininde ihmal edilmektedir. Görülüyor ki özellikle küçük pedigrilerde bu metodla hesaplanan penetransın gerçekte olması gereken değerden belirgin bir sapmaya yol açacağı açıktır. Tüm bu nedenlerden dolayı klasik metod yerine Bayesian tahmin metodu önerilmiştir (29). Bu yöntemin esası ise bir ön olasılıktan (prior probability) yola çıkıp her ailenin kendi verilerini kullanarak şarta bağlı bir olasılık dağılım fonksiyonu oluşturmak ve bununla bir son olasılığa ("posterior probability") ulaşmaktır.

Bayesian tahmin metodu özellikle küçük kapasiteli

pedigriler için tartışmasız en iyi metod olmasına karşın Derbent kindretinin genişliği göz önüne alındığında yukarıda sıralanan sakıncaların basit metodla tahmin edilen değerden önemli bir sapma yapmayacağı açıktır. Bu nedenle genin penetransının tahmini için Stern'in tanımladığı basit metod kullanılmıştır (32). Vakalar ayrıca vücudun sağ ve sol tarafının tutulumuna göre ya da el ve ayak tutulumlarına göre penetranslarının farklı olabileceği hipotezinden yola çıkılarak aynı metodla test edilmişlerdir.

4. Diğer bulguların karşılaştırılmasında istatitiksel önem kontrolleri için X^2 ("chi square") testi kullanılmıştır.



Şekil 2.1 : Derbent kindreti. Normal bireylerin çocukları pedigrisi üstünde gösterilmemiştir.

BULGULAR

Bulgular aşağıdaki sıraya göre metin içinde yer alacaktır.

1. Bölgenin tanımı

2. Düzensizliğin klinik özelliklerinin proband üzerinde açıklanması

3. Sinpolidaktili popülasyonunu oluşturan diğer bireylerin ayrıntılı analizi

4. Formal genetik inceleme :

a. Cinsiyet oranı

b. Segregasyon analizi

c. Doğurganlık oranı ("reproductive fitness")

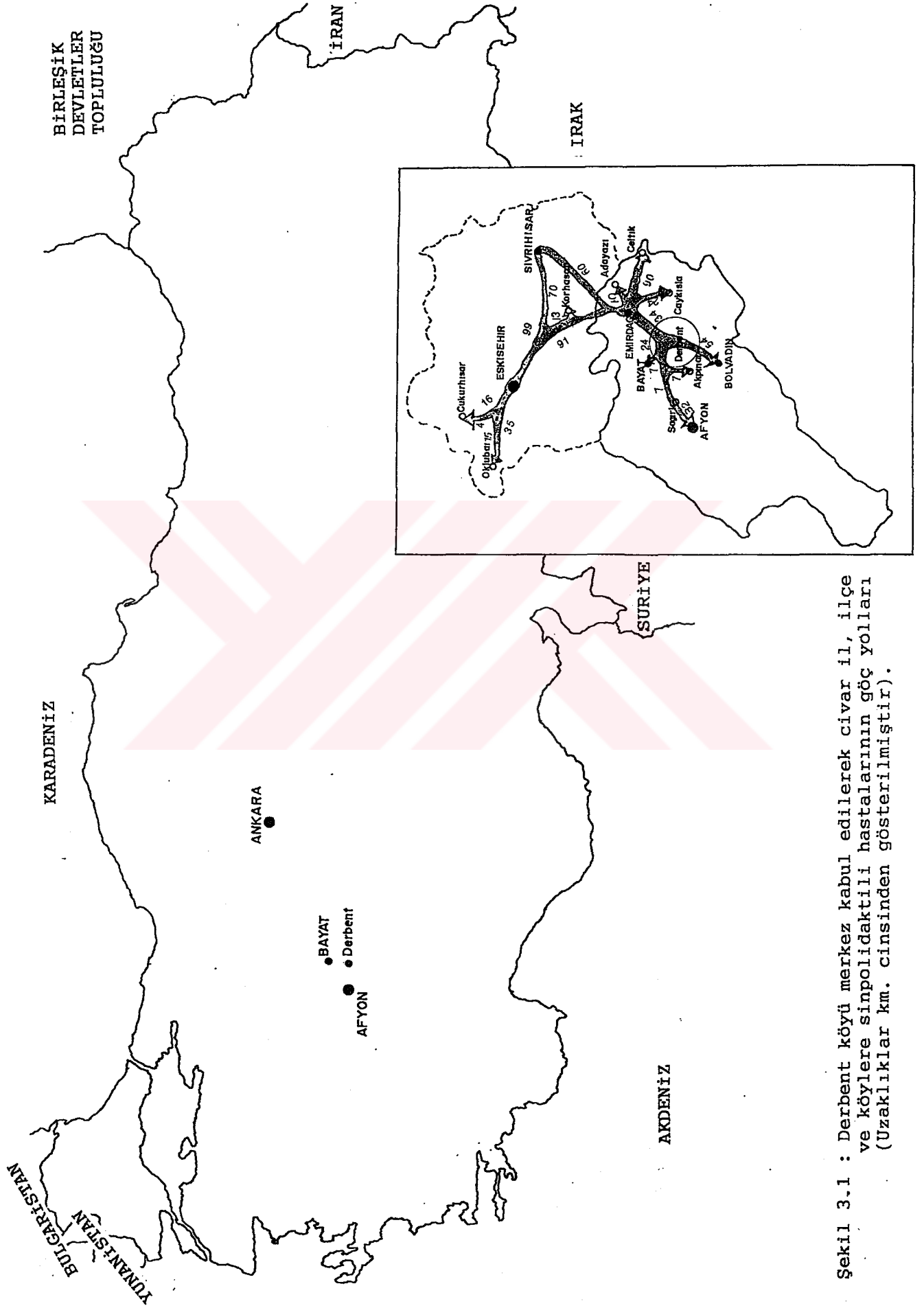
d. Penetransın belirlenmesi ve ekspresyon değişiklikleri

1. Bölgenin tanımı : Derbent köyü Ankara-Afyon karayolu üzerindeki Bayat ilçesinin 8 km güneydoğusunda kurulmuş bir yörük köyüdür. 1992 Bayat Sağlık Ocağı kayıtlarına göre köyde 107 hanede toplam 1024 kişi yaşamaktadır. Köyün ana geçim kaynağı hayvancılık ve tarımdır. Genellikle büyükbaş hayvan besiciliği yapan birkaç ailenin yanısıra köyün büyük çoğunluğu bu ailelerin yanında veya civar köylerde çobanlık ve yarıcılık yaparak geçimlerini sağlamaktadırlar. Köyde tek bir kaynaktan ve oldukça az miktarda su çıktığı için son derece kısıtlı sulu tarım imkanları vardır ve genellikle buğday ve kontrollü olarak haşaş ekimi yapılmaktadır. Köyde iki tane ilkokul

bulunmaktadır; ancak, ailelerin ekonomik durumları çok düşük, buna karşılık çocuk adedinin yüksekliğine bağlı olarak eğitim-öğretim düzeyi sadece ilkokul seviyesinde kalmaktadır.

Anlatılanlara göre kondisyon köyden birinin tartışması edilen el ve ayak malformasyonlarına sahip bir kadınla evlenmesi yoluyla başlamıştır ve yıllardan beri süregelmektedir. Fakat bu kişinin kim olduğu veya hangi aileye mensup bulunduğu kimse tarafından hatırlanmamaktadır. Biz çalışmalarımızda ancak 7 kuşak öncesine kadar gidebildik (Şekil 2.1) ama "ilk örnek" diye tanımlanan bireyin kindret içindeki yerini belirleyemedik. Bayat Nüfus Müdürlüğü kayıtları da bu konuda yardımcı olamamıştır. Eğer bir kuşak ortalama 20 yıl olarak hesap edilirse anomalinin en az 140 yıldan beri yörede mevcut olduğu söylenebilir.

Köy psikososyal yapı bakımından köylülerin kendi deyimleri ile "sakatlar ve sağlamlar" olmak üzere ikiye ayrılmış durumdadır. Sağlamlar kendilerini sakatlık olan ailelerden saymak istememektedirler. Davranışta "eğer ailede sakatlık varsa kişinin kendisi sağlam olsa bile çocuğunda sakatlık çıkabilir" görüşü en büyük rolü oynamaktadır. Aynı sebepten anomali taşıyan pek çok kişi civar köy, il ve ilçe merkezlerine göçmüş durumdadır (Şekil 3.1). Halen büyük çoğunluğu Afyon, Emirdağ-Çeltik, Eskişehir-Oklubal üçgeni içinde dağılmış olarak yaşamaktadırlar. Sadece bir ailenin Muğla iline göçtüğü bildirilmişse de adresini tüm soruşturmalarımıza rağmen elde edemedik. Bu ailenin dışındaki musap bireylerin hepsinin kaba bir hesapla yaklaşık



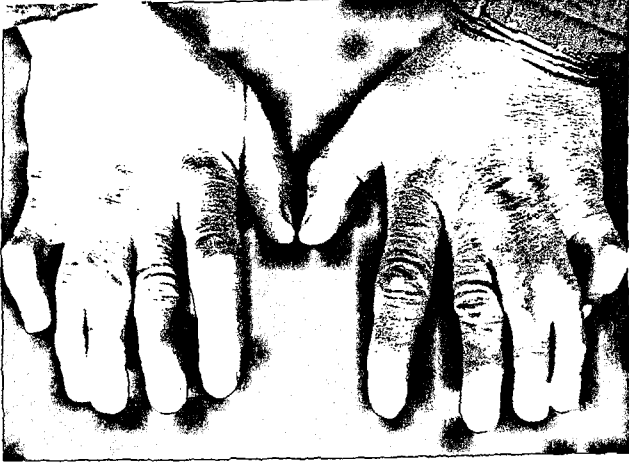
Şekil 3.1 : Derbent köyü merkez kabul edilerek civar il, ilçe ve köylere sinpolidaktilli hastalarının göç yolları (Uzaklıklar km. cinsinden gösterilmiştir).

160 km²'lik bir alan içine yayıldıkları söylenebilir.

2.Proband üzerinden düzensizliğin tanımı : Fizik ve x-ray muayeneleri gerçekleştirilen 106 kişinin tamamının bulgularını tüm ayrıntıları ile vermek kolay olmadığı için proband olarak seçilen H.U. (Şekil 2.1, VI-83) tanımlanacak, ötekilere ait bulgular bölümlenmiş pedigriler üzerinde gösterilecektir (Ek 1-6). Vakaların biri dışında hiçbirinde el ayak malformasyonuna eşlik eden bulguya rastlanmamıştır. Bu tek vakada sinpolidaktili ile birlikte Down sendromu fenotipi gözlenmiştir (Şekil 2.3 Aile 2 birey 55).

Proposita : H.U., Derbent doğumlu, 13 yaşında, ilkokul mezunu, el ve ayak anomalileri dışında sağlıklı bir kız çocuktur. Taşıdığı el ve ayak anomalisi günlük işlerini yapmasına engel olmamaktadır. Genel fizik muayenesinde malformasyona eşlik eden herhangi bir düzensizlik saptanmamıştır.

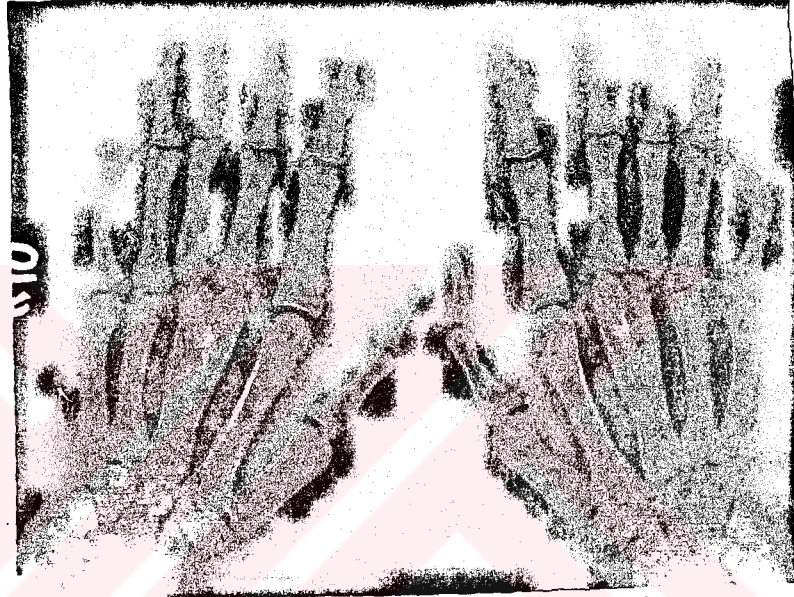
Eller: Her iki elde 4. parmak polidaktilisi şeklinde toplam 6'şar parmak gözlenmektedir. İki tarafta da 3'üncü parmaktan 6'ıncı parmağa kadar kısmi yumuşak doku sindaktilisine ek olarak 5'inci parmak klino-kamptodaktilisi mevcuttur (Resim 1-a). Tırnaklar normal olup el eklemi hareketlerinde kısıtlanma yoktur. X-ray grafide bilateral 5 adet metakarpal kemik gözlenmekte, ancak 3'üncü metakarp distal parçalarında yarıklanma şeklinde (bifid) düplike durumdadır. Yine bilateral 6 digitte de proksimal, medial ve distal falankslar iyi şekillenmiş olarak görülmekte, 3 ve 4'üncü proksimal falankslar bifid nitelikteki 3'üncü metakarp ile eklem



A



C



B

(Sol)



D



E

Sağ

Resim 3.1 : Proposita'nın (VI-83) el-ayak resimleri ve x-ray grafileri

oluşturmaktadır. İki elde birden 5'inci parmak medial falanksında hipoplazi ve buna bağlı olarak klinodaktili deformitesi gelişmiştir (Resim 1-b).

Ayaklar : Her iki ayakta 6 parmak mevcuttur. Sol tarafta 5'inci ve 6'ncı parmaklar arasında sağda 4'üncü parmaktan 6'ncı parmağa kadar yumuşak doku sindaktilisi gözlenmektedir. Baş parmağın dışındaki tüm falankslarda hafif fleksiyon deformitesi ve sinostotik parmakların tırnaklarında dismorfizm göze çarpmaktadır (Resim 1-c). X-ray grafisinde hem sağ hem solda 5 adet iyi şekillenmiş metatars seçilirken 4'üncü ve 5'inci metatarslar arasında rüdimenter (hipoplazik) ekstra bir metatars yer almıştır. Beşinci metatars normalden ufak ve distale doğru daralma göstermektedir. Yine bilateral 5'inci parmakta proksimal falanks Y figürü oluşturacak biçimde deformite göstererek duplike olmuş durumdadır. İkinci falankstan itibaren medial ve distal falankslar hipoplazik olup yer yer medial ve distal falanks füzyonları saptanmaktadır (Resim 1-d).

Tanı : Ellerde 3'üncü, ayaklarda 5'inci parmak polidaktilisi ile birlikte olan sindaktili tip II deformitesi.

Pedigri incelendiği zaman propozitanın annesi (V-62), anneannesi (IV-21) ve anne tarafından büyük dedelerinin (III-8 ve II-3) aynı anomaliye sahip olduklarını anlıyoruz. Propozitanın, biri erkek ikisi kız 3 kardeşi var ve hepsi aynı anomaliyi göstermekte. Pedigrinin sadece bu parçası söz konusu edildiğinde tam penetran otozomal dominant

bir genle karşı karşıya olduğumuz kolaylıkla söylenmektedir.

3. Sinpolidaktili popülasyonunun ayrıntılı analizi :

Bölgede ilgili anomaliyi taşıyan 90 tanesi erkek 92 tanesi kadın olmak üzere toplam 182 birey saptanmıştır. Bunların 74 erkek, 81 kadın olmak üzere toplam 155 normal kardeşleri mevcuttur (Tablo 3.1). Bu sayıya musap olup olmadığı tespit edilemeyenler ve ayrıca evlenme yoluyla katılan bireyler de eklenirse Derbent kindredi toplam 425 kişiyle şimdiye kadar yayınlanan en büyük sinpolidaktili kindretini oluşturur.

Tablo 3.1 : Derbent kindretini oluşturan bireylerin dökümü

DURUMLARI	YAŞAYAN			ÖLÜ			TOPLAM		
	♂	♀	Top	♂	♀	Top	♂	♀	Top
Musap	72	77	149	18	15	33	90	92	182
Normal	63	75	138	11	6	17	74	81	155
Toplam	135	152	287	29	21	50	164	173	337
Bilinmeyen	0	0	0	8	6	14	8	6	14
Eşler	19	19	38	19	17	36	38	36	74
TOPLAM	154	171	325	56	44	100	210	215	425

Görüldüğü gibi 182 musap bireyin 33 tanesi araştırmaya başlandığında esasen ölüdürler. Kalan 149 vakadan 106 (% 71) tanesi muayene edilmiş, bunların toplam 40 (%37.7) tanesinin X-ray grafileri alınmıştır. Bu muayeneler sonucunda araştırma popülasyonun 4 farklı anomaliyi içerdiği görülmektedir.

1. Klasik sindaktili tip II (SPD) fenotipi gösterenler
2. Pre-postaksiyal sinpolidaktiliyi birarada gösteren bireyler

3. Sadece postaksiyal polidaktilik kişiler

4. Komplet, kompleks sinpolidaktili örnekleri

Fizik muayene bulguları bölümlenmiş 6 adet pedigrî üzerinde gösterildiği gibi toplam döküm Tablo 3.2 'de özetlenmiştir.

Tablo 3.2 : Sinpolidaktili (SPD) popülasyonunda gözlenen ekstremite düzensizlikleri

	Klasik SPD	Pre+Post	Postaksiyal Polidaktili	Komplet Kompleks	Toplam
Kadın	50	-	2	6	58
Erkek	42	1	4	1	48
TOPLAM	92	1	6	7	106

1. KLASİK SPD FENOTİPİ GÖSTEREN VAKALAR : Genel bilgiler bölümünde ayrıntılı olarak anlatıldığı üzere SPD fenotipi geniş bir ekspressivite farklılığı göstermektedir. Burada genel olarak ellerde 3-4 sindaktili ve/veya polidaktili, ayaklarda 5'inci parmak polisindaktilisi gösteren vakalar klasik SPD fenotipi gösteren vakalar grubu altında toplanmıştır. Sadece fizik muayene bulgularına göre bir bireyde ekstra parmağın görülmesi veya sindaktili kitlesi içinde ekstra parmak izlenimi alınması ya da çift tırnak oluşumu esas alınarak bireydeki anomali sinpolidaktili olarak adlandırılmış ve Sp kısaltması ile bölümlenmiş pedigrîler üzerinde işaretlenmiştir. Yine ekstra parmağın bulunmadığı vakalar, sindaktili (S) olarak ifade edilmiş, her iki anomalide gözlenmeyen vakalar da normal (N) olarak gösterilmiştir (Ek 1-6, şekiller 2.2-2.7)).

a. Üst ve alt ekstremitenin olaya katılımı açısından klasik SPD fenotipinde olan vakaların incelenmesi : Muayene edilen toplam 92 SPD fenotipli hastanın kadın ve erkek cinsiyete göre sağ , sol el ve ayaklarındaki anomaliler karşılaştırmalı olarak tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 3.3 : Fizik muayene sonucu SPD fenotipi gösteren bireylerdeki bulguların dökümü

a. KADIN :

Anomali	SAĞ EL				
	Sp	S	N	Top	
SOL EL	Sp	43	4	-	47
	S	2	-	1	3
	N	-	-	-	-
Top	45	4	1	50	

Anomali	SAĞ AYAK				
	Sp	S	N	Top	
SOL AYAK	Sp	22	-	2	24
	S	2	1	-	3
	N	7	-	16	23
Top	31	1	18	50	

b. ERKEK :

Anomali	SAĞ EL				
	Sp	S	N	Top	
SOL EL	Sp	36	1	-	37
	S	2	1	-	3
	N	2	-	-	2
Top	40	2	-	42	

Anomali	SAĞ AYAK				
	Sp	S	N	Top	
SOL AYAK	Sp	20	-	2	22
	S	2	4	2	8
	N	3	1	8	12
Top	25	5	12	42	

Toplam 92 hastanın 89 (% 96.7) tanesinin ellerinde bilateral, kalan 3 (% 3.3) tanesinde ise ünilateral tutulum mevcuttur. Ayaklar incelendiğinde 92 hastanın 51 (% 55.4) tanesi bilateral, 17 (% 18.5) tanesi ünilateral tutulum

gösterirken kalan 24 (% 26.1) vakada iki ayak birden normaldir. Görülüyor ki alt ekstremitelerde %44.6 oranında en az bir ayak normal olurken üst ekstremitelerde en az bir elin normal olması % 3.3 düzeyinde kalmaktadır. Ellerin bilateral normalliğine nonpenetran heterozigotlar hariç hiçbir örnekte rastlanmamıştır.

b. Vücudun sağ ve sol tarafının olaya katılım açısından incelenmesi : 50 kadın, 42 erkek toplam 92 vakanın 62 tanesinde (% 67.4) sağ tarafta hem el hem ayak tutulumu varken, sol taraf için bu oran 54 vaka ile % 58.7 olarak bulunmuştur. Sağ ve sol tarafta anomalinin görülmesi birbirinden bağımsız değişkenler olarak ele alındığında sağ taraf daha fazla olaya katılıyor görünmesine rağmen bu iki parametrenin birbirine bağımlı olup olmadığı test edildiğinde bunun istatistik olarak anlamlı olduğu görülür (Tablo 3.4).

Tablo 3.4 : H_0 : Sağ ve sol tarafta malformasyonun gözlenmesi birbirinden bağımsızdır

H_1 : Sağ ve sol tarafta malformasyonun gözlenmesi birbirine bağımlı değişkenlerdir.

SAĞ EL ve AYAKTA ANOMALİ	SOL EL ve AYAKTA ANOMALİ		
	+	-	Toplam
+	49	13	62
-	5	25	30
Toplam	54	38	92

χ^2 : 32.44 $p < 0.001$

Destekleme oranı : % 80
Sensivite : % 79
Spesifite : % 83.3

Sonuç olarak sağ tarafta anomali görüldüğü zaman % 79 olasılıkla sol taraf da olaya katılmaktadır. Ya da sol tarafta anomalinin yokluğunda sağ tarafın da normal kalma olasılığı % 83.33 tür. O zaman bunları bağımsız değişkenler olarak test etmek anlamsız olacaktır.

Yine vücudun sağ ve sol taraf tutulumu açısından cinsiyet farkı olup olmadığı test edildiğinde eller, vakaların %96.7'sinde en az biri musap olduğu için, belirleyici parametre olarak kullanılamaz. Ayaklara bakıldığında bilateral musap ve bilateral normal olan vakalar örneklerden çıkarıldığında kadınlarda unilateral tutulum gösteren 9 vakadan 7'sinde (% 77) sağ ayak etkilenmiş bulunurken 8 erkek vakada sağ sol etkilenme oranı 4:4 vaka ile eşit kalmaktadır. Kadınlarda sağ ayak daha fazla tutuluyor gibi görünmekle birlikte bu konuda yorum yapmak için vaka sayısı yetersizdir.

c. Her dört ekstremitenin olaya katılımı açısından vakaların incelenmesi : Vakalar tetrasin ve/ veya polidaktili açısından incelendiğinde kadın ve erkek arasında fark gözlenmemiştir.





	<u>Kadın</u>	<u>Erkek</u>	<u>Toplam</u>
Dört ekstremitede tutulum var	24 (% 48)	25 (% 59.5)	49
En az biri normal	26 (% 52)	17 (% 40.5)	43
TOPLAM	50	42	92

$$X^2 = 1.216$$

X-Ray grafilerinin incelenmesi : Muayene edilen bireylerin toplam 40 tanesinde el ve ayaklarda röntgenografik inceleme

gerçekleştirilmiştir. Bunların 31 (% 77.5) tanesi (17 kadın 14 erkek) klasik SPD fenotipi göstermektedir. Bu vakaların anatomik klasifikasyona göre grafilerinin değerlendirilmeleri aşağıdadır.

Tablo 3.5 : El ve ayak malformasyonlarının X-ray grafilerine göre karşılaştırmalı değerlendirmeleri

KARPAL KEMİKLER	TARSAL KEMİKLER
Vakaların hepsinde normal	Vakaların hepsinde normal
METAKARPAL KEMİKLER	METATARSAL KEMİKLER
<p>31 vakanın 6 tanesinde (% 19.3) metakarplar bilateral normal bulunmuş; % 80.7 vakada <u>bu seviyede tutulum gözlenmiştir.</u> Değişiklik sayısal ya da yapısal olabilir.</p> <p>a. <u>Sayısal:</u> 3 ve 4'üncü veya 4 ve 5'inci metakarplar arasına girmiş ekstra genellikle rüdimenter kemik</p> <p>b. <u>Yapısal:</u> 3'üncü metakarp-ta Y şeklinde deformite. Bunun da 3 ayrı formu görülebilir.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>Klasik</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Eklemlili</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Asimetrik</p> </div> </div> <p>Bu deformiteden başka yine 3'üncü metakarp distalde normalden kalın ve kısmen bifid durumda gözlenebilir.</p> <div style="text-align: center;">  <p>bifid nitelik</p> </div>	<p>31 vakanın 5 tanesinde (% 16.1) bilateral metatarslar normal bulunurken kalan % 83.9 vakada <u>tutulum gözlenmiştir.</u> Değişikliklerin ele oranla daha az varyasyon gösterdiği dikkat çekmiştir.</p> <p>Vakaların hepsinde bilateral ya da ünilateral 4-5'inci metatarslar arasında komplet veya rüdimenter kemik parçacıkları halinde ekstra metatarslar bulunurken bütün vakalara 5'inci metatarsın hafif hipoplazisi ve distalde daralması [(beyzbol sopası görünümü "baseball stick shape")] eklenir.</p> <p>Toplam 8 vakada (%26) 2'inci metatars bazalinde genişleme ve ekleme zıt yönde gelişen egzostoz benzeri kemik çıkıntısı dikkati çekmektedir (Resim 2). Bir aile dışında röntgrafi uygulanan tüm bireylerin ana ve babalarının grafileri tamamlanamadığı için anomalinin belli bir</p>

SAĞ

	1	2	3	4	N	Top
1	8	-	1	1	-	10
2	-	-	1	-	-	1
SOL 3	2	-	3	1	2	8
4	1	-	-	4	-	5
N	1	-	-	-	6	7
Top	12	-	5	6	8	31

1= 3-4 arasında , 2= 4-5 arasında ekstra kemik, 3= Y şeklinde deformite 4= Bifid nitelik, N= Normal Top= Toplam

Metakarpları normal olan 6 birey çıkarıldığı zaman kalan 25 bireyin 15 (% 60) tanesinde bilateral olarak aynı düzensizlik gözlenirken kalan % 40 vakada sağda ve solda farklı anomaliler gözlenmektedir. Yine bu 25 kişi içinde 14 kişi (% 56) en az bir elinde 3'üncü ve 4'üncü metakarplar arasında ekstra metakarp içermektedir. Böylece bu anomali en sık görülen metakarpal düzensizliği oluşturmaktadır.

kalıtım gösterdiğini söylelemek güçtür. Elimizdeki tek ailede ise anne ve iki çocuğunda aynı anomali vardır (Aile 1; 31, 62 ve 65'inci bireyler).



Resim 3.2: Egzostoz benzeri kemik çıkıntısı (okla gösterilmiştir).

FALANKSLAR

Bir tek vaka haricinde el baş parmak ve işaret parmağı falanksları normal olarak bulunmuştur. Tek vakada (Aile 3 Birey 95) baş parmak proksimal falanksı distalde hipoplazi gösterirken distal falanksla arasındaki artikülasyonun değiştiği ve distal falanksın hiperekstansiyonda kontrakte olduğu gözlenmektedir (Resim 3.3). Bu kişinin SPD fenotipli kardeşine x-ray grafi uygulanmış ancak söz konusu anomali gözlenmemiştir.

FALANKSLAR

Ayaktaki klasik anomali 5. parmağa eklenen ekstra parmak veya 4-5. falankslar arasındaki ekstra kemik parçacıklarıdır. Ek olarak ellerden farklı biçimde patolojilerin 2'inci parmaktan itibaren başladığını görmekteyiz. Baş parmak tüm vakalarda normal bulunmuştur.

Vakaların tamamında 2'inci parmaktan itibaren tüm parmakların mediyal falankslarında hipoplazi,

Falankslardaki anomali 3'üncü parmaktan başlayıp yer yer 5'inci parmağı da içine alacak şekildedir. Fizik muayenede sindaktili gözlenen tüm vakalarda tam gelişmiş bir parmak olmasa bile ekstra bir kemik, amorf bazı kemikler veya özellikle proksimal falanksın polidaktiliyi düşündürecek tarzda bifid yapısı söz konusudur. Vakaların tümünde yumuşak doku sindaktilisi esas olarak 3 ve 4'üncü falanksları ilgilendirmekte, bazılarında 5'inci parmak da olaya karışmaktadır. Ancak ekstra kemik oluşumu söz konusu ise 5'inci falanksın olaya katıldığı hiç görülmemiş olup ekstra oluşumların sadece mezoaksiyal düzlemde (3 ve 4'üncü parmaklar) kaldığı görülmüştür.

5'inci parmakta toplam 22 vakada (% 70.96) medial falanks hipoplazisi ve buna bağlı olarak klinodaktili saptanmıştır. Kalan 9 vakada ise klinodaktili gözlenmemekle birlikte minimal düzeyde medial falanks hipoplazisi bulunmaktadır. 3 ve 4'üncü falanksların medial falanksları hakkında yorum yapmak kompleks sindaktili ve sinostozlardan dolayı oldukça güçtür. İşaret parmağında ise ilgili falanks hipoplazisi gözlenmemektedir.

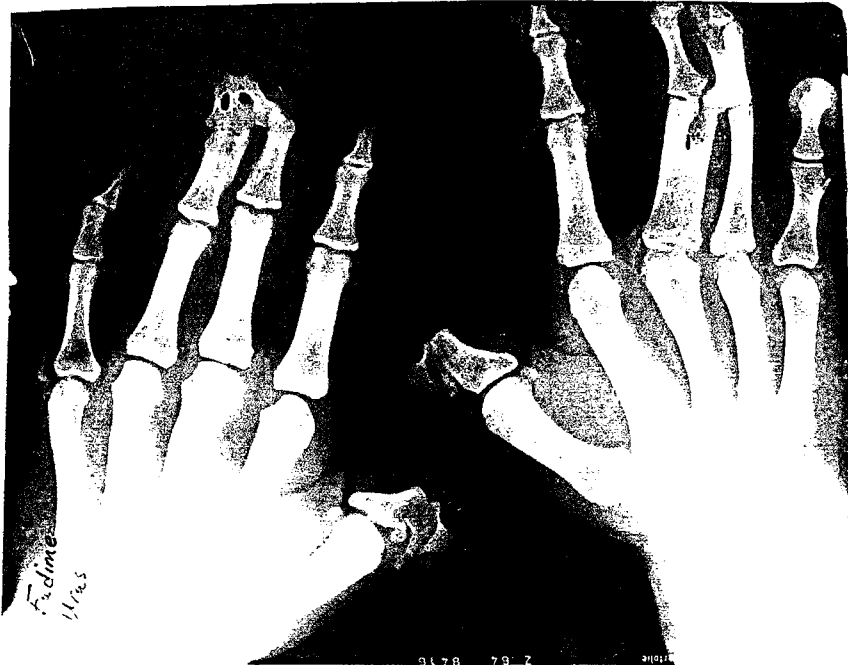
bazılarında agenezi ya da mediyal ve distal falanks füzyonları sonucu medial falanksın gözlenmemesi söz konusudur. Hatta bilateral ayakları normal olan 5 vakada medial falanks hipoplazisi değişmez bir şekilbulgu olmuştur (Resim 3.4).

Vakaların birinde bilateral tipik 5 sinpolidaktili yanısıra 2'inci proksimal falanksta polidaktiliyi oluşturacak şekilde bifid görünüm izlenmektedir.

Toplam 4 vakada ayak distal falankslarında uçları yenmiş görünüm (acroosteolizis) bulunmuştur.



Resim 3.4: Medial falanks hipoplazileri



Resim 3.3 : Baş parmak proksimal falanks hipoplazisi ve distal falanksta değişmiş artikülasyon

2. PRE ve POSTAKSİYAL SİNPOLİDAKTİLİYİ BİR ARADA GÖSTEREN

VAKALAR : Saha çalışmaları sırasında bir kişinin ellerinde bilateral tipik anomali yanısıra ayaklarında sağda 1'inci parmak, solda ise 5'inci parmak polisindaktilisi gösterdiği belirlendi. İlginçliği dikkate alınarak fizik muayene ve X-ray incelemesi aşağıda ayrıca özetlenmiştir.

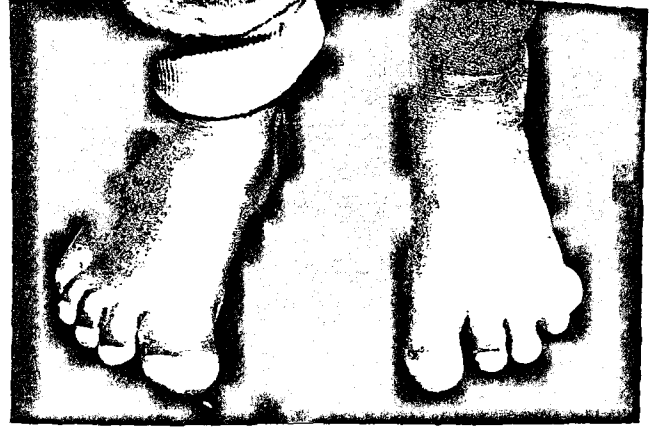
Ş.i (Aile 1 Birey 73 , Şekil 2.1 VII-3), 3 yaşında el ve ayak anomalisi dışında ek bir düzensizlik gözlenmeyen erkek çocuk.

Eller : Sağ ve solda 3 ve 4'üncü parmakların polidaktili ve sindaktilisi ile bilateral 5. parmak klinodaktilisi mevcut (Resim 3.5-a). X-ray incelemesinde bilateral 1'inci metakarpta daha belirgin olmak üzere 3 ve 4'üncü metakarplarda hipoplazik görünümünden başka sağ tarafta 3'üncü metakarpal kemiğe bitişik ekstra rüdimenter kemik parçacığı izlenmekte. Aynı şekilde 3 ve 4'üncü parmak falankslarının tüm seviyelerinde klasik SPD fenotipine uyar bilateral polisindaktilik görünüm, sağda daha fazla olmak üzere yine bilateral 5'inci parmak medial falanks hipoplazisi ve klinodaktili saptanmakta (Resim 3.5-b).

Ayaklar: Sağ ayak baş parmağı çift tırnaklı bifid yapıda olup diğer parmaklarda hafif kamptodaktilik görünüm dışında patoloji yok. Solda ilk 3 parmak normalken 4 ve 5'lerle ekstra parmak komplet yumuşak doku sindaktilisi kitlesi içerisinde izlenmekte. Beşinci parmakta çift tırnak yapısı var (Resim 3.5-c). X-ray incelemesinde diğer bütün vakalardan ayrı olarak tarsal kemiklerde eksiklikler seçilmekte. Bilateral her üç kuneiform kemikle navikülar



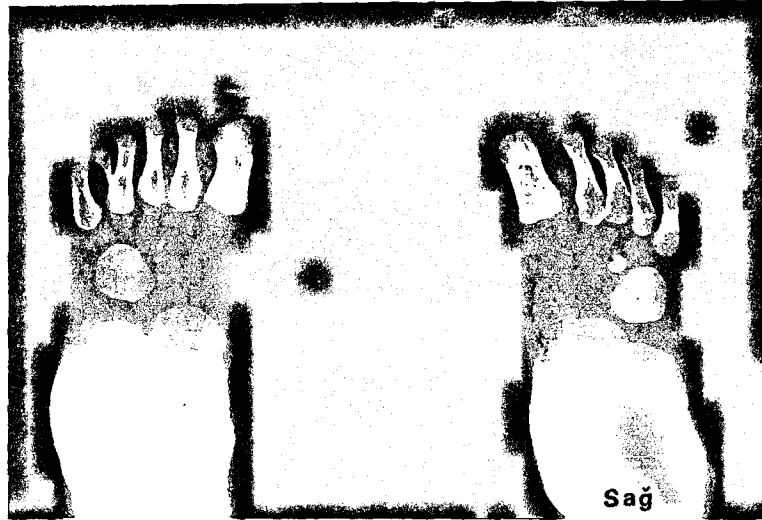
A



C



B



D

Resim 3.5 : Ş.i (Aile 1 Birey 73). Sağ ayakta preaksiyal solda postaksiyal polisindaktili dikkat çekmektedir.

kemik aplazileri mevcut. Sadece kuboid kemik izlenmekte. Sağ tarafta 5 adet metatars açıkça seçilirken sol tarafta 4 ve 5'inci metatars arasına ekstra rüdimenter bir metatars girmiş. Tüm parmaklarda medial falanks hipoplazisi gözlenirken sağda bifalanjiyal baş parmağa bağlı preaksiyal polisindaktili, sol tarafta ise 4 ve 5'inci parmak arasındaki rudimenter falanksa bağlı postaksiyal polisindaktili gözlenmekte (Resim 3.5-d).

Pedigri analizinde Ş.i'nin anne ve babasında SPD anomalisini göstermekle birlikte her ikisinin de ayaklarında normal olarak 5 parmak bulunmaktadır (Aile 1 39 ve 40. bireyler). Ancak babanın ve babaannenin (18. birey) ayaklarından birinde baş parmağın ileri derecede büyük olduğu gözlenmekte. ilginçtir ki malformasyon babada sol ayakta (Resim 3.6-a) babaannede sağ ayaktadır (Resim 3.6-b) . Ancak tüm ısrarlara rağmen ikisinin de X-ray grafisi alınmadığı için bu büyük baş parmağın altında yatan patolojinin gerçekten polidaktili olup olmadığı ortaya konamamıştır. Her iki bireyin de kardeşleri incelendiğinde böyle bir anomaliyi içermedikleri saptandı (Aile 1 ve Aile 2). Yine her iki bireyde de ek anomali bulunmuyordu.



A



B

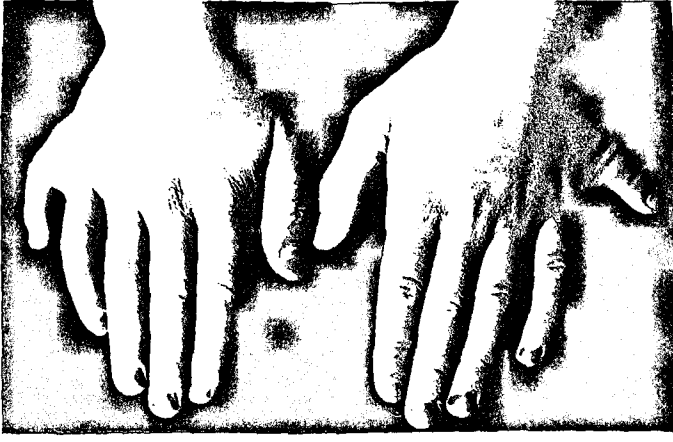
Resim 3.6 (a): R.İ (Aile 1 Birey 39) sağ büyük ayak baş parmağı, (b) ; Yine 1'inci aile 18'inci bireyde sol tarafta aynı anomali

3. SADECE POSTAKSİYAL POLİDAKTİLİ GÖSTEREN BİREYLER : Bölümlenmiş pedigrilerde 4'üncü aile 47'nci (Şekil 2.1 V-83) birey ve çocuklarının şimdiye kadar anlatılanlardan farklı biçimde sadece postaksiyal polidaktili gösterdikleri belirlenmiştir. Baba H.i ellerinden ve bir ayağından opere edildiği için klinik görünüm bu aile için tipik sayılan H.i (birey 59) üzerinden anlatılacaktır.

H.i, 13 yaşında kız çocuk. El ve ayak anomalileri dışında herhangi bir patoloji yoktur. Ellerde 5'inci parmağa bitişik normalden ufak olmakla birlikte oldukça iyi şekillenmiş ekstra 6'ıncı parmak mevcut. Alt tarafta solda yine 5'inci parmak polidaktilisi gözlenirken sağ ayak normaldir (Resim 3.7 a-c). X-ray grafide :

Eller : Sağda metakarpal kemiklerin beşi normal olarak gözlenirken 5'inci parmağa bitişik, proksimal, medial ve distal falanksları hipoplazik ekstra parmak mevcut. Beşinci parmağın mediyal falanksı da hafif hipoplazik ve klinodaktilik yapıda. Solda da benzeri anomali gözlenmekle birlikte 5'inci metakarpal kemik tipik Y deformitesi göstermekte (Resim 3.7-b).

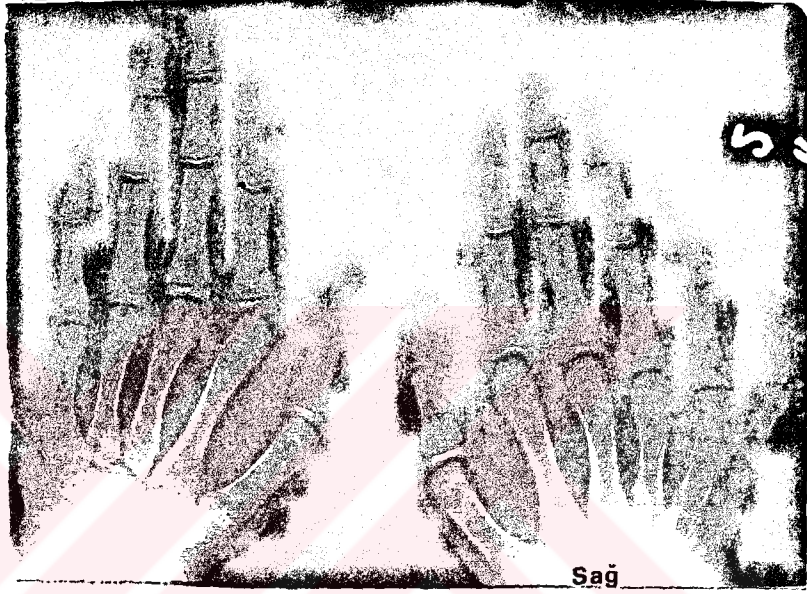
Ayaklar : Sağ ayakta metatarslarla parmakların proksimal falanksları normal. Ancak orta falanks hipoplazileri sonucu özellikle 5'inci parmakta belirgin klinodaktili yanısıra tüm parmaklarda hafif tibial deviasyonlar bulunmakta. Sol ayakta 5'inci metatars Y şeklinde deformite oluşturmuş ve bununla eklem yapan fazla bir parmak mevcut. Aynı ayakta ayrıca orta falanks hipoplazileri izlenmekte (Resim 3.7d).



A



C



B



D



Sağ

Resim 3.7 : H.i (Aile 4 Birey 59). Tipik postaksiyal polidaktili tip A örneği

Bu bulgularla anomali Temtamy-McKusick sınıflamasına göre postaksiyal polidaktili tip A grubuna sokulmuştur. Pedigri analizi H.i dışında 7 kuşak boyunca 6 kişinin daha benzer anomaliye sahip olduklarını ortaya çıkarmıştır. Bunlardan ölmüş olan 12'nci birey dışındakiler muayene edilerek tanı doğrulanmıştır. Nitekim H.i'nin babası (Birey 47) ve yeğeninde (birey 61) alt ekstremitelerde postaksiyal polidaktili ile birlikte aynı parmakları tutan minimal yumuşak doku sindaktilisi saptanmıştır (Resim 3.8, sağ ayak tipik anomaliyi göstermektedir sol ayak operedir).



Resim 3.8 : H.i'de (Aile 4 Birey 47) sağ ayakta beşinci parmak sinpolidaktilisi

Analiz sırasında ortaya konan diğer bir nokta 25'inci bireyin bu düzensizliği kendisinde herhangi bir anomali göstermeksizin kalıtıyor görünmesidir (Resim 3.9 a-b). İlgili kişi çok yaşlı ve hasta olduğu için x-ray grafisi gerçekleştirilememiştir.



Resim 3.9 : D.i (Aile 4 Birey 25). Nonpenetran heterozigot olan bireyin normal el ve ayakları

Tartışması edilen anomalinin ailenin öteki üyelerinde farklı oluşu nedeniyle nüfus kayıtları incelenip kişisel sorgulamalar yapılarak kindredin bu dalının gerçekten aileyle ilgili olup olmadığı anlaşılmaya çalışılmış ve nüfus kayıtlarından 5'inci bireyin 3'üncü bireyle (Şekil 2.1 II-4 ve 5) kardeş oldukları saptanmıştır. Ancak o kişinin ilgili anomaliyi gerçekten taşıyıp taşımadığı kimse tarafından hatırlanamamıştır. Kayıtlarda zaten böyle bir bilgi yoktur.

4. KOMPLET KOMPLEKS SİNPOLİDAKTİLİ FENOTİPİ GÖSTEREN BİREYLER

Tablo 3.2'de görüldüğü gibi Derbent kindretinin farklı dallarında bulunan 7 birey diğerlerinden çok daha şiddetli, tüm parmakların olaya katılımı ile giden bir fenotip göstermekteydiler. İlginç olan şurasıdır ki hepsinin anne ve babaları SPD fenotipine sahiptirler. SPD popülasyonunda 8 musap-musap evliliği bulunmaktadır. Bunlardan doğan toplam 30 çocuğun 27 tanesi musap bulunmuştur. Bu 27 çocuğun Mendeliyen dominant kalıtıma göre $1/3$ kadarı yani ortalama 9 tanesinin homozigot musaplığı beklenirdi. Musap musap evliliğinden doğmuş bu kişilerin homozigot genotipi temsil ettikleri, yaşıyor oldukları, ve bu nispeten daha ağır fenotipi gösterdikleri akla gelecek ilk açıklamadır. Bugüne kadarki bilgilerimize göre homozigotların sağ kalımları ve fenotipik özellikleri hakkında herhangi bilgi olmadığı için homozigot kabul edilen 7 bireyin tek tek tanımları yapılacaktır. Hemen söylemek isteriz ki hiçbirinde fizik muayene sonucu el ve ayak anomalilerinin dışında tabloya eşlik eden herhangi bir düzensizlik saptanamamıştır.

A.T (Aile 1, Birey 43) : 30 yaşında ilkököl mezunu kadın. Her iki el ufak olup genel olarak "kedi pençesi " izlenimi alınmakta (Resim 3.10-a). Tüm parmakların katılımı ile giden komplet kompleks bilateral yumuşak doku sindaktilisi mevcut. Sağ elde rudimenter baş ve işaret parmakları gözlenirken öteki parmaklar parmak uçlarına kadar uzanan yumuşak doku sindaktilisi kitlesi içerisinde kalmışlar. Baş ve işaret parmağı tırnakları hafif hipoplazi gösterirken sindaktilik kitle üzerinde üç adet tırnak seçilmekte. Sol elde yine rüdimenter baş ve işaret parmakları ve hipoplazik tırnak oluşumunun yanısıra 3'üncü parmak ayırt edilebilmekte. Dördüncü parmaktan itibaren muhtemelen diğer parmaklar geniş bir tek tırnakla sonlanmışlar. Deri bilateral olarak dorsal kesimde normalden fazla görülürken palpasyonda büyük olasılıkla kemik hipoplazilerine bağlı olarak deri altında yer yer kemik dokusu bulunmadığı izlenimi alınmakta. X-ray grafilerde el kemiklerinin tüm seviyelerinde anormal biçimde kemik adacıkları gözlenmekte (Resim 3.10-b). Özellikle metakarp ve falanksların beklenen ince uzun ortaları dar şekilleri kaybolmuş, yerlerini küboid ve poligonal yapıdaki tanımları bazen gerçekten güçlük yaratan kemikler almış. Karpal kemiklerde diğer seviyelerdeki anomalilere nazaran daha az olmakla birlikte yine kuboid yapı ve yer yer minimal füzyonlar izlenmekte. Karpal-metacarpal sınır düzeni aynı şekilde bozulmuş, metakarp olarak yorumlanan nispeten uzunca ancak tübüler yapısını hayli yitirmiş anormal şekilli 6 adet kemik gözlenmekte. Sol

tarafda mezoaksiyal seviyeden itibaren bu yapılar karpal oluşumlarla füzyon halindedir. Tam olarak ayırt edilememekle birlikte anormal yapıdaki bu metakarpal yapıların peş peşe duplike oldukları da söylenebilir. Falanks diye nitelendirilebilecek solda 8 sağda 7 adet kemik oluşumu mevcut. Tabloya hem preaksiyal hem postaksiyal polidaktili eklenmekte. Baş parmağın oluşumuna katılan falankslar ileri derecede hipoplazik ve displazik olduğu ve artikülasyon defekti gösterdikleri için her iki elde ekstranın hangisi olduğu kararlaştırılamamakta. İkinci parmak medial falanks aplazisi veya medial-distal falanks füzyonuna bağlı atipik distal falanks yapısı keza bilateral olarak mevcut. Üçüncü parmaktan itibaren özellikle mediyal falankslarda belirgin olmak üzere tüm falankslarda hipoplazi, 4'üncü parmakta orta falanks aplazisi dikkati çekmekte. Postaksiyal bölgede sonuncu parmak sayılabilecek yapılar falanks özelliğini tamamen kaybetmiş amorf iki adet kemik şeklinde. Solda aynı anomalilere ek olarak 5 ve 6'ıncı parmakların medial ve distal falanksları ileri füzyona uğramış, küçük parmak olabilecek yapıda ise ne medial ne distal falanks var.

Ayaklar : Her iki ayak normalden ufak ve bilateral komplet yumuşak doku sindaktilisi göstermekte (Resim 3.10-c). Sol ve sağda baş parmaklar normal; ancak bu parmakların tırnakları bilateral aplazik denecek kadar ileri hipoplazik. Solda daha fazla olmak üzere baş parmakla sonraki kompleks arasındaki mesafe genişlemiş. ileri derecede hipoplazik 2'inci parmak yumuşak doku sindaktilisi ile sonraki parmakların ayrı olarak



A



C



B

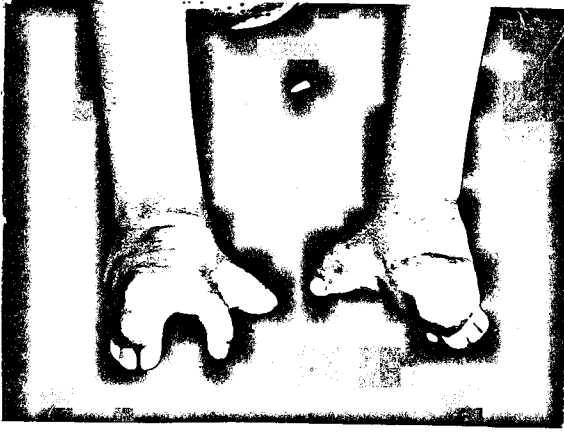


D

Resim 3.10 : El ve ayaklarında komplet kompleks sinpolidaktili gösteren A.T (Aile 1 Birey 43)'nin el ayak resimleri ve x-ray grafileri (Olası homozigot fenotipi 1)

seçilemediği komplekse bağlanmakta. Üzerlerindeki deri hafif buruşuk. Bilateral x-ray filmlerinde, tarsal kemiklerden talus, kalkaneus ve naviküler kemik seçilirken küneiform kemikler birbirleri ve metatarsal oluşumlarla füzyona uğramış, küboid kemik normal yapısını tamamen kaybetmiş; muhtemelen 4 ve 5'inci metatarslarla birleşerek dev poligonal bir yapı halini almış (Resim 3.10-d). Böylelikle tipik tarsal-metatarsal ayrımın yapılamadığı normal şekillerini hayli yitirmiş kemik adacıkları oluşmuş. Baş parmak proksimal falanksı belirgin tibial deviasyon gösterirken distal falanksta hafif hipoplazi izlenmekte. Bilateral ekstra parmak yok.Sağda normal tübüler yapısını hayli kaybetmiş proksimal ve distal falankslar seçilirken medial falankslarda ileri hipoplazi hatta aplaziler mevcut. Üçüncü ve dördüncü parmakların proksimal falanksları metatarsofalanjial eklemle füzyon oluşturmuş, muhtemelen 5'inci proksimal falanksa ait kemik ise tamamen şekilsiz bir nitelik almış. Solda aynı şekilde benzeri görünüm, özellikle ikinci ve beşinci falankslarda mediyal falanks aplazileri dikkat çekmekte. Yine bu tarafta metatarsal oluşumlarla kaynaşma gözlenmesi de falankslar klasik tübüler yapılarından hayli uzaklaşmış durumdadır.

G.T (Aile 1 Birey 74) : 8 yaşında ilkokulda okuyan kız çocuk. Eller ufak ve solda daha belirgin olmak üzere yine pençe görünümünde (Resim 3.11-a). Solda sadece birinci, sağda ilk iki parmak ayırd edilebilmekte. Diğer parmaklar tek bir kitle içinde kamptodaktilik bir yapıda. Bu sindaktilik kitleye



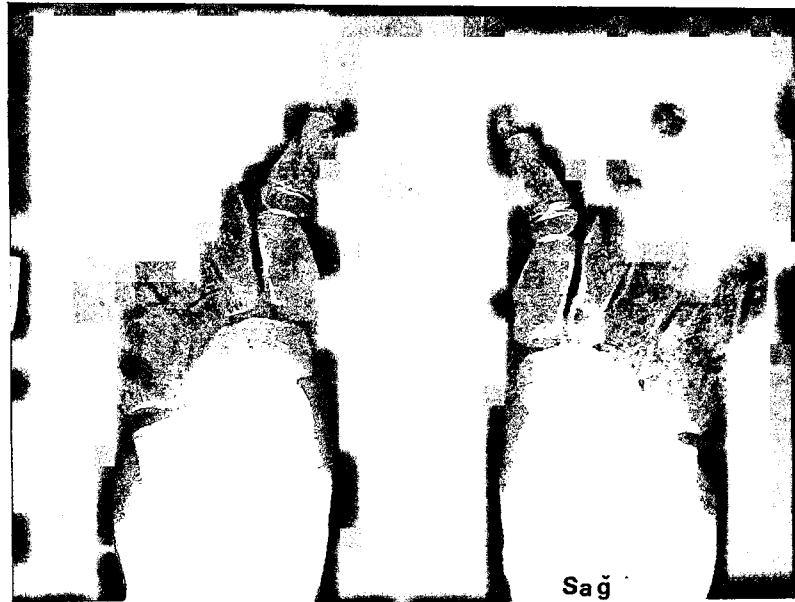
A



C



B



D

Resim 3.11 : El ve ayaklarında komplet kompleks simpolidaktili gösteren G.T (Aile 1 Birey 74)'nin el ayak resimleri ve x-ray grafileri (Olası homozigot fenotipi 2)

rağmen tırnaklar normal olarak izleniyor. x-ray grafilerde radius ve ulna normal olarak değerlendirilmiş, karpal kemiklerde bilateral füzyonlar ve dev kemik oluşumu saptanmıştır. Normal tübüler yapısını kaybetmiş küboid, poligonal özellikler kazanmış metakarpal olmaları gereken kemikler hem sol hem de sağda 6'şar tane sayılmakta. Tipik yapılarından hayli uzaklaşmış olan falankslarda hipoplazi, aplazi ve füzyonlar mevcut. Sol ve sağda trifalanjial olabileceği düşünülen bir baş parmak ve ekstra bir kemik, postaksiyal tarafta ise hangi parmağın polidaktilisi olduğu tam tespit edilemeyen (muhtemelen 5'inci parmak) postaksiyal polidaktili olaya eşlik etmekte (Resim 3.11-b).

Ayaklar :iki ayak birden oldukça ufak olup baş parmak normal; diğer parmaklarla arasındaki açıklık artmış. ikinci parmaktan itibaren komplet yumuşak doku sindaktilisi gözlenmekte (Resim 3.11-c). Tırnaklar baş parmaklarda daha belirgin olmak üzere hipoplazik. Grafilerde talus, kalkaneus ve navikular kemikler seçilebildiği halde küneiform ve küboid kemikler görülememekte, onların yerini muhtemelen bu kemiklerle füzyona uğramış dev metatarsal oluşumlar almakta (Resim 3.11-d). Baş parmak trifalanjial yapıda ve ileri tibial deviasyon göstermekte. Öteki parmak falankslarında tüm seviyelerde ileri derecede hipoplazi ve aplaziler mevcut. Ekstra parmak gözlenmediği gibi, tersine, parmak izlenimi veren toplam 4 adet oluşum bulunmakta. Muhtemelen 5'inci parmağı oluşturacak kemik amorf yapıda.

S.T (Aile 1 Birey 75) : 5 yaşında erkek çocuk. Eller

bilateral ufak, sağ tarafta belirgin "kedi pençesi" görünümü (Resim 3.12-a). Sağ baş parmak dışındaki diğer parmaklar komplet yumuşak doku sindaktilisi şeklindeki kitle içinde kalmışlar. Sol tarafta baş ve işaret parmaklarının dışındaki parmaklar tek tırnaklı komplet yumuşak doku sindaktilisi altında toplanmışlar. Bilateral ellerde hafif buruşukluk gözleniyor. X-ray grafilerde radius ve ulna normal izlenirken karpal kemik füzyonları sonucu karmo-metakarpal sınır izlenememekte (Resim 3.12-b). Metakarplar normal yapılarını belirgin olarak yitirip yer yer küboid özellikler kazanmış. İki tarafta da metakarp olarak düşünölen 5 adet kemik görölmekte. Sağ ve solda ekstra parmak bulunmamakta. Sağda medial falankslarda daha belirgin olmak üzere tüm falankslarda hipoplazi ve anormal şekillenmeler yanısıra 5'inci parmakta sadece ileri derecede rudimenter bir proksimal falanks gözlenmekte. Solda 3'üncü parmaktan itibaren diğer parmaklar distal falankslarından bütünüyle denecek kadar füzyona uğramışlar. Ayrıca tüm seviyelerde falanks hipoplazi ve aplazileri mevcut. Beşinci parmakta proksimal falanks dışındakiler görölmemekte.

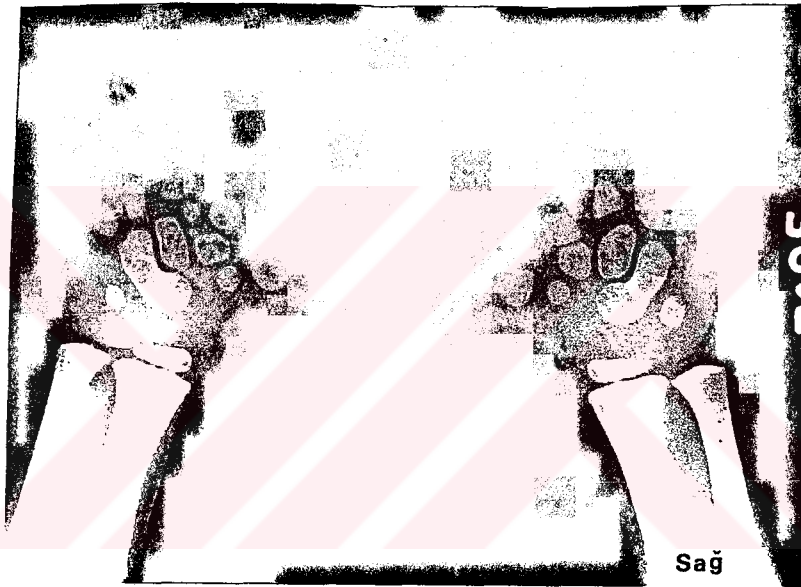
Ayaklar : Bilateral ufak ve baş parmakların normal fakat tırnakların aplazik sayılacak ölçüde hipoplazik olduğu ayaklar (Resim 3.12-c). İlk parmakla ötekileri arasındaki açıklık artmış ve baş parmaklar daha belirgin tibial deviasyon göstermekte. Baş parmak dışındakiler yumuşak doku sindaktilisi içinde kalmış. X-ray grafide, küneiform olabileceği düşünölen anormal yapıdaki kemikler İki tarafta



A



C



B



D

Resim 3.12 : S.T (Aile 1 Birey 75), olası homozigot fenotipi 3

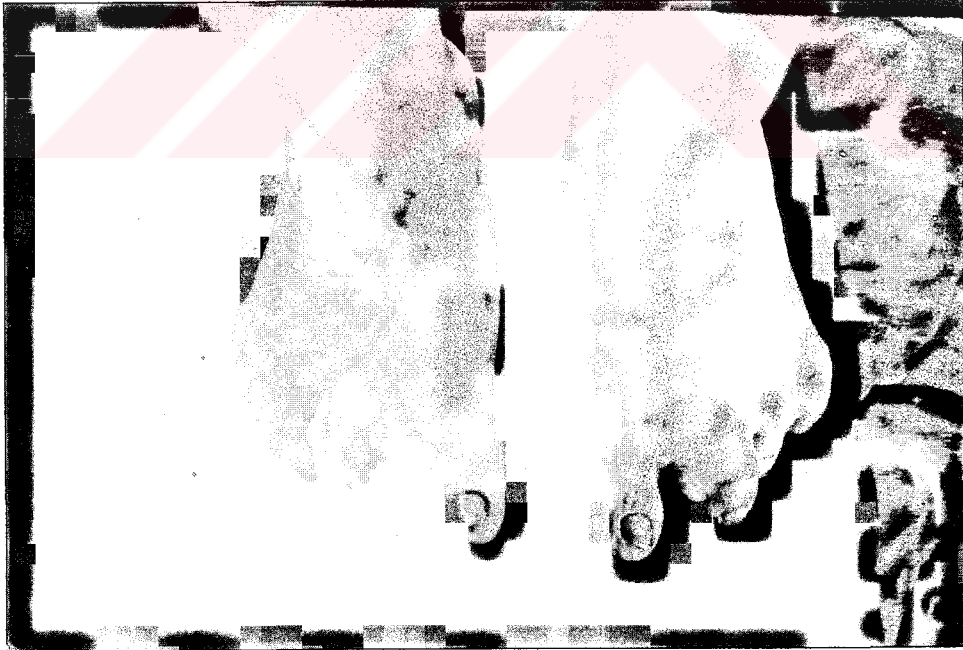
birden metatarsal oluşumlarla yer yer füzyonlar yapmış, küboid kemik izlenmemekte ama yerine dev bir metatarsal yapı gelmiş (Resim 3.12-d). Baş parmak bifalanjial yapı ve belirgin tibial deviasyonda. ileri derecede hipoplazik öteki parmaklarsa yumuşak doku sindaktilisi kitlesi içinde kalmışlar. Ekstra parmak oluşumu gözlenmediği gibi 5'inci parmak sayılabilecek yapılar amorf küçük kemik parçacıkları halinde.

N.i (Aile 1 Birey 45) : 19 yaşında, evli, henüz çocuk doğurmamış ilkökul mezunu kadın. Her iki el ufak ve el sırtı derisi buruşuk (Resim 3.13-a). Bilateral baş ve işaret parmakları hem rudimenter hem kamptodaktilik. işaret parmağı ile diğer parmaklar arasında açıklık artmış. Üçüncü parmaktan itibaren diğer parmaklar terminal falankslara kadar uzanan sindaktili kitlesi içinde kalmış. Tırnaklar distrofik. Ayaklar : Bilateral ufak, baş parmakların normal izlendiği ayaklar (Resim 3.13-b). Baş parmak ile 2'nci parmak arasındaki mesafe artmış. Bu parmaktan itibaren özellikle 4 ve 5. parmaklarda terminal falankslara kadar uzanan komplet yumuşak doku sindaktilisi mevcut. Gebelik şüphesi nedeniyle röntgenografi uygulanmamıştır.

D.D (Aile 2 Birey 44) : 8 yaşında sağlıklı kız çocuğu. Bilateral ufak eller, deri buruşuk ve dorsalde yumuşak doku fazlalığı (Resim 3.14-a). Palpasyonda kemik hipoplazilerine bağlı olarak kemik yokmuş izlenimi alınmakta. Bilateral pençe görünümü. Sağ rüdimenter baş parmak yanısıra ele elektrodaktilik görünüm verecek şekilde 2 ve 3'üncü parmaklar



A

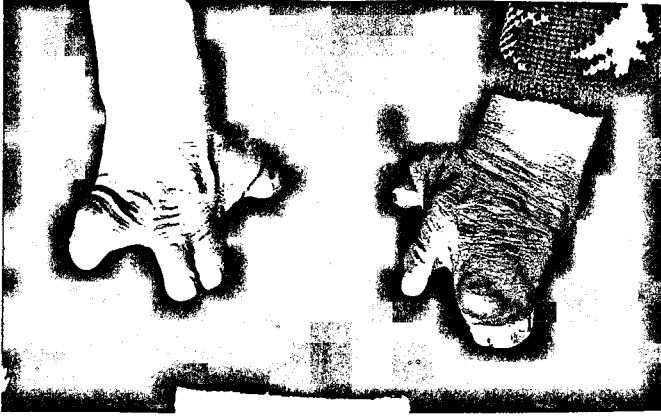


B

Resim 3.13 : N.T (Aile 1 Birey 45),olası homozigot fenotipi 4

ile 4 ve 5'inci parmaklar terminal falankslara kadar komplet sindaktili oluşturmuş. Tırnaklar distrofik. Sol elde baş ve işaret parmakları rüdimenter olarak seçilirken 3'üncü parmaktan itibaren terminal falankslara kadar komplet sin-kamptodaktili. X-ray incelemesinde karpal kemikler normalden büyük atipik şekilde olup karmo-metakarparal ayırım kesin olarak yapılamamakta (Resim 3.14-b). İki tarafta birden tipik tübüler yapısını kaybetmiş, kısa ve poligonal nitelik kazanmış metakarpar diyebileceğimiz 6 adet kemik parçası görülmekte. Falankslar benzer biçimde tipik yapılarını tamamen yitirmiş, hipoplazik, yer yer kuboid özellikler göstermekte. Bilateral preaksiyal bir baş parmağın daha varlığını düşündürecek kemik oluşumları mevcut. Sağda ve solda işaret parmakları her üç falanksı da bulundurmasına rağmen belirgin orta ve distal falanks hipoplazisi dikkat çekmekte. Sağda 3'üncü parmak proksimal falanksında bifid görünüm yanısıra 4 ve 5'inci parmağa ait olması gereken yapılar komplet yumuşak doku kitlesi içinde kalmış. Sol tarafta 3'üncü parmaktan itibaren kemik sinostozları da içeren kompleks komplet sindaktili gözlenmekte.

Ayaklar : Bilateral küçük ve parmaklar tümüyle sindaktili kitlesi içerisinde gömülü (Resim 3.14-c). Tırnaklar distrofik. Baş parmaklar sindaktili kitlesi içinde seçilebiliyorsa ötekileri tek tek ayırd etmek olanak dışı. X-ray filmler tarsal ve metatarsal kemiklerde yukarıda anlatılan kişilerdeki tipik değişiklikleri ortaya koymakta. (Resim 3.14-d). Bilateral küneiform ve küboid kemikler



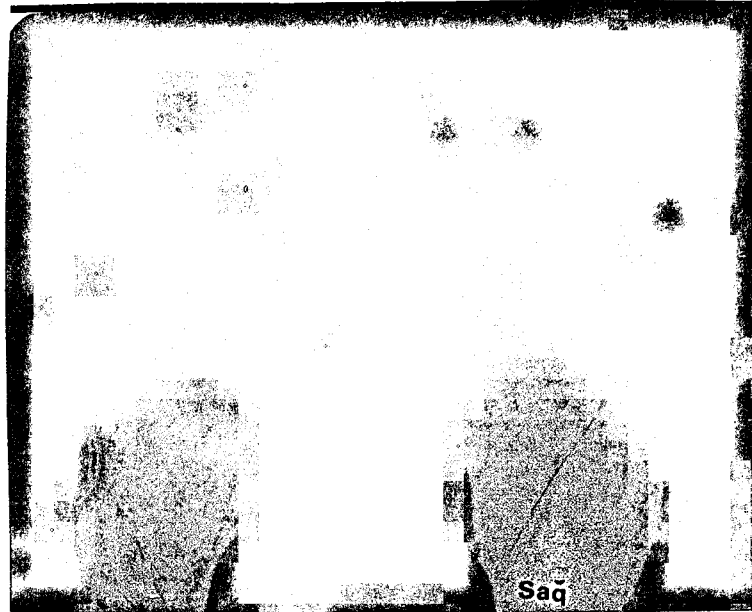
A



C



B



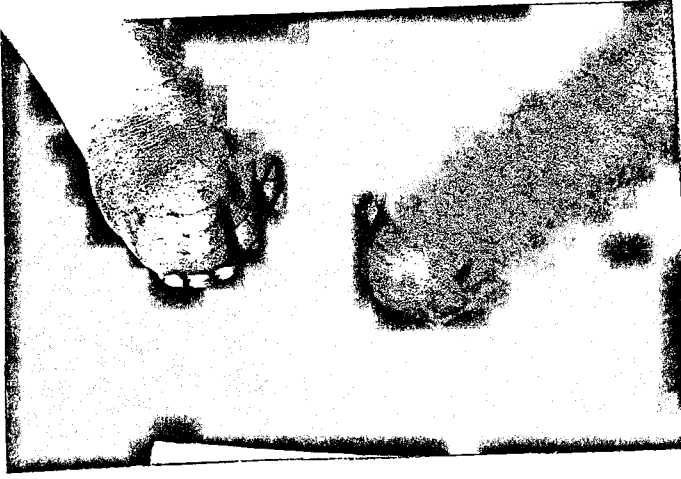
D

Resim 3.14 : D.D (Aile 2 Birey 44), olası homozigot fenotipi 5

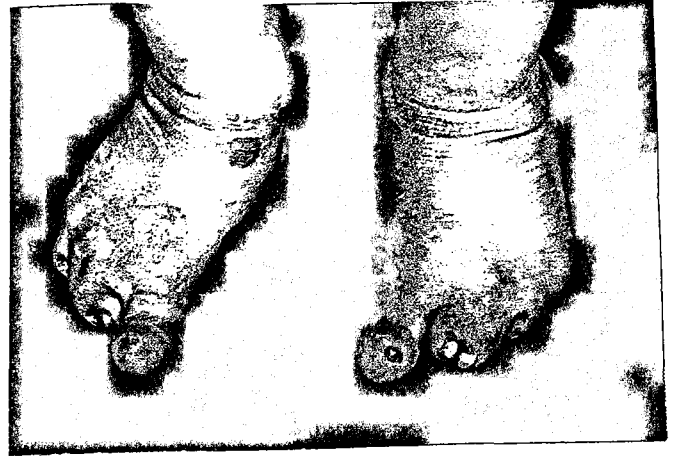
seçilememekte. Bunların yerine muhtemelen metatarsal kemiklerle füzyonları temsil eden 4 adet büyük ve atipik yapılı metatarsal oluşum mevcut. İki baş parmağın hipoplazik fakat trifalanjial yapıları dışında diğer parmakların falankslarını ayırd etmek imkansız.

H.D (Aile 2 Birey 45) : 4 yaşında sağlıklı kız çocuk. Ellerde ufaklık ve öteki kişiler için tanımlanan pençe görünümü (Resim 3.15-a). Sağ ve solda 2'inci parmalardan itibaren parmak uçlarına kadar uzanan komplet yumuşak doku sindaktilisi. Baş parmaklar rüdimenter. Sağ elde tırnaklar normalken solda distrofik ve hipoplazik. Ellerin dorsal kesimlerinde hafif buruşukluk ve yumuşak doku kitlesinin fazlalığı. X-ray incelemesinde yine normalden büyük ve poligonal özellik kazanmış karpal kemikler, karpometakarpal ayrımın tam izlenememesi, metakarpal kemiklerde normal tübüler formasyonun kaybı, muhtemelen metakarpları temsil eden küçük yuvarlak özellikte kemikler ve ileri derecede hipoplazik falankslar (Resim 3.15-b). Baş parmakta bifalanjial yapı ve ekstra küçük kemik oluşumları. Falanks morfolojisi ileri derecede bozulduğu ve özellikle sağ tarafta distalde kemik füzyonları görüldüğü için parmak sayısını saptamak olanaksız.

Ayaklar : Bilateral ufak ayaklar. Baş parmak normal görünmekle birlikte ileri derecede hipoplazi gösteren tırnaklar mevcut (Resim 3.15-c). İkinci parmaktan itibaren bilateral komplet yumuşak doku sindaktilisi görülmekte. Bilateral buruşuk deri ve yumuşak doku artışı tabloya



A



C



B

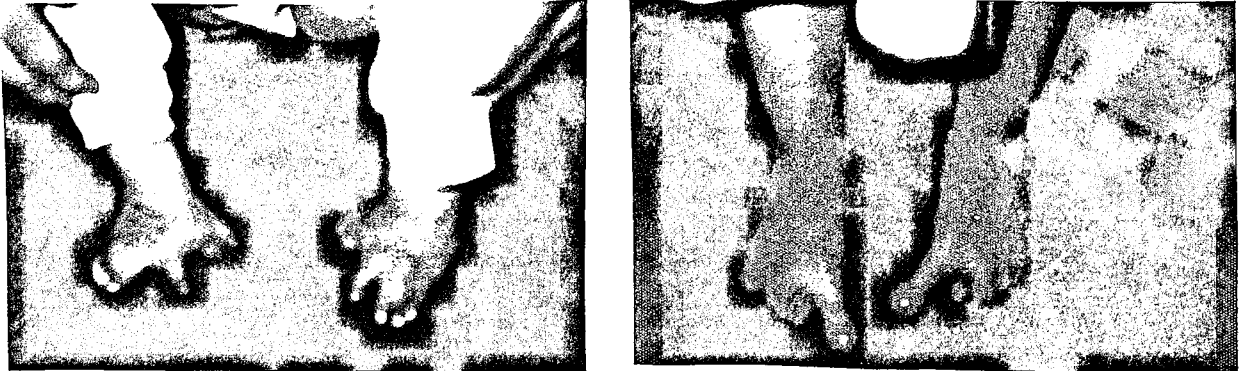


D

Resim 3.15 : H.D (Aile 2 Birey 45), olası homozigot fenotipi 6

eklenirken palpasyonda yer yer deri altında kemik yokmuş izlenimi alınmakta. X-ray incelemesinde ; talus ve kalkaneus normal olarak seçilirken rüdimenter naviküler kemik yanısıra küneiform ve küboid kemikler metatarsal oluşumlarla füzyona uğramış (Resim 3.15-d). Baş parmaklardaki tibial deviasyona ek olarak özellikle orta ve distal falankslarda ileri derecede hipoplazi göstermekle birlikte trifalanjiyal yapı mevcut. İki tarafta birden diğer parmak falanksları ileri derecede hipoplazi ve yer yer aplaziler göstermekte.

F.K (Aile 3 Birey 109) : 4 yaşında sağlıklı kız çocuk. Ellerde bilateral kompleks yumuşak doku sindaktilisi, hafif buruşuk deri ve yumuşak doku kitlesinde artma. Sağ ve solda preaksiyal ekstra baş parmak (Resim 3.16-a). İkinci parmaklar rüdimenter ve parsiyel sindaktili kitlesi içinde görülürken ötekiler komplet sindaktili kitlesi içinde kalmış. Tırnaklar normal yapıda. Ayaklarda baş parmaklar bilateral normal, ancak tırnaklar hipoplazik. Baş parmakla diğerlerinin oluşturduğu kompleks arasındaki açıklık artmış (Resim 3.16-b). Öteki parmaklar sindaktili kitlesi içinde kalmış. x-ray incelemesi gerçekleştirilememiştir.



Resim 3.16 : F.K (Aile 3 Birey 109), olası homozigot fenotipi 7

Görüldüğü gibi homozigot olması kuvvetle muhtemel bu bireyler soy ağacının farklı dallarında olmalarına karşın birbirlerine son derece benzer fenotipe sahiptirler. Bunlarda saptanan ortak özellikler Şekil 3.12 ve 3.13 üzerinde gösterilmiştir. Bu fenotipik görünümde ailevi bir niteliği gözden kaçırmamak için bireylerin ana, baba ve kardeşlerinin fenotipik görünümleri incelendiğinde muşap olanlarının tipik SPD fenotipi gösterdikleri saptanmıştır (Resim 3.17 ; pedigri üstündeki numaralar bölümlenmiş pedigri numaralarıdır. Ayrıca her bireyin altında master pedigri içindeki yeri de gösterilmiştir).



PENÇE EL GÖRÜNÜMÜ

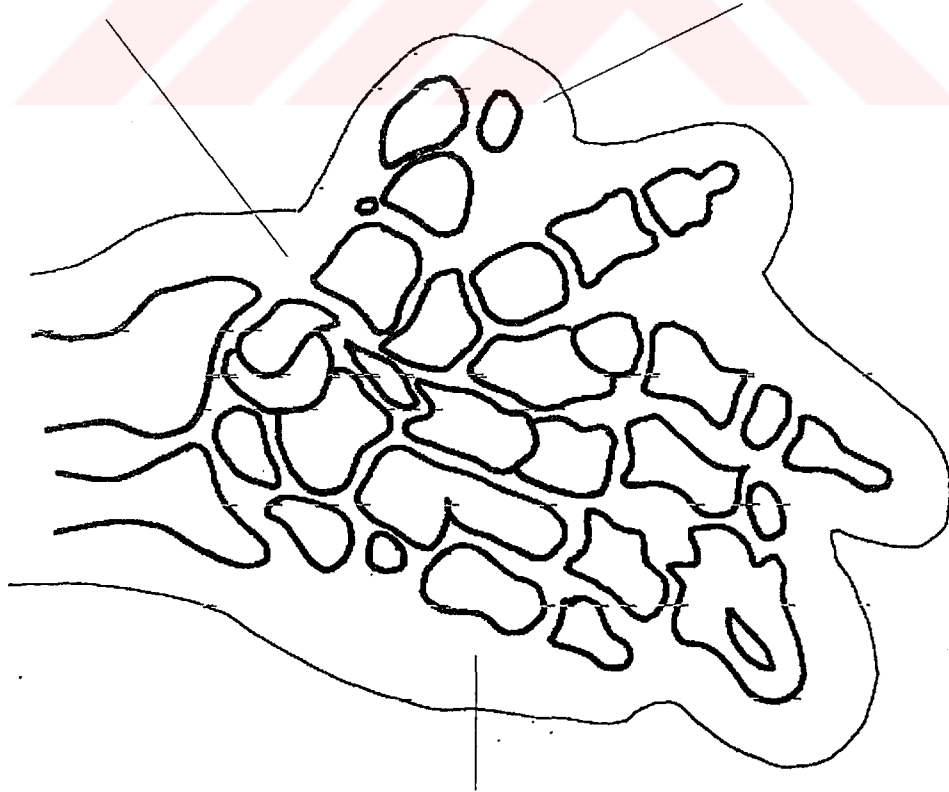
MUHTEMELEN POSTAKSİYAL
5.PARMAK POLSİNDAKTİLSİNİ
OLUŞTURACAK AMORF KEMİK
PARÇACIKLARI

TÜBÜLER MORFOLOJİ KAYBOLMUŞ,
ÖZELLİKLE MEDİAL FALANKSLARDA
BELİRGİN OLMAK ÜZERE TÜM DÜZEYLERDE
HİPOPLAZİK FALANKSLAR, YER YER DİSTALDE
SİNOZTORLAR.



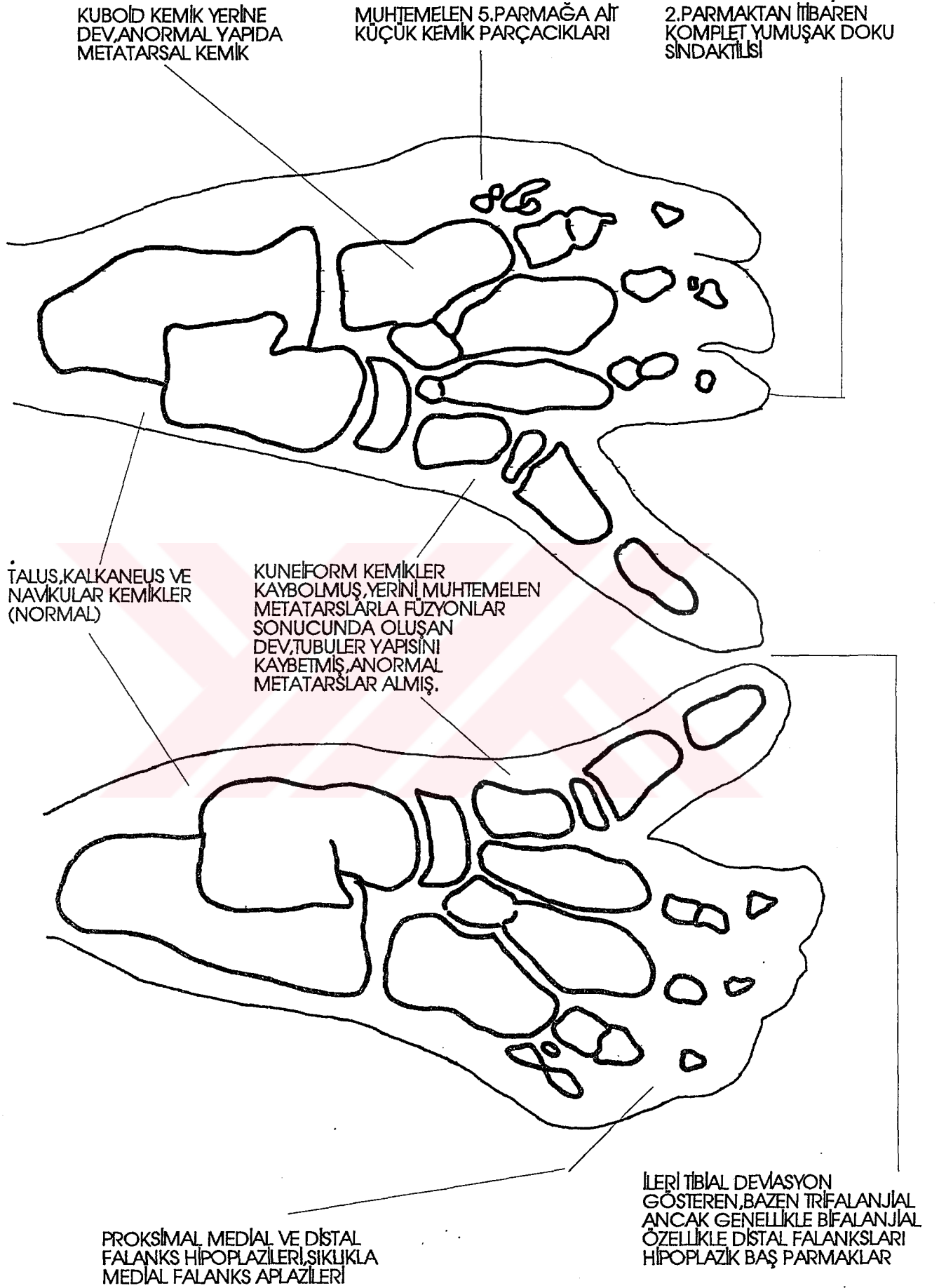
ŞEKİLLERİ BOZULMUŞ OLMAKLA BİRLİKTE
ELİN DİĞER SEVİYELERİNE ORANLA DAHA AZ
ANOMALİ GÖSTEREN KAPAL KEMİKLER.

BAZEN TRİFALANJİYAL YAPI GÖSTEREN,
SIKLIKLA EKSTRA VE ANORMAL KEMİKLERDEN
OLUŞMUŞ BAŞ PARMAKLAR.

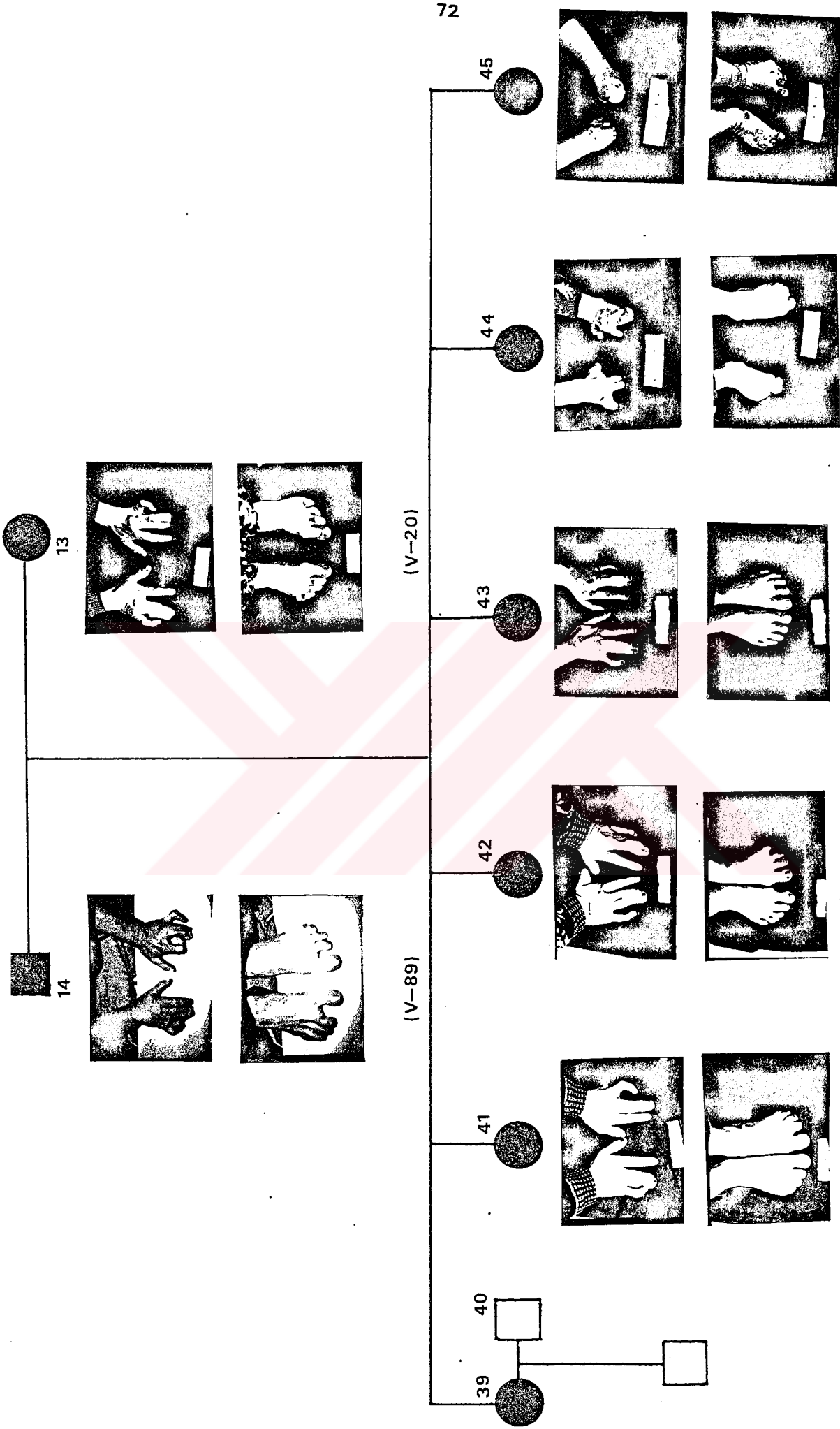


NORMAL TÜBÜLER YAPININ TAMAMEN
KAYBOLDUĞU POLİGONAL-KUBOİD
METAKARPAL OLUŞUMLAR.

Şekil 3.2 : Ellerde olası homozigot fenotipinin şematik görünümü



Şekil 3.3 : Ayaklarda olası homozigot fenotipinin şematik görünümü



(VI-35)

(VI-34)

(VI-33)

(VI-32)

(VI-31)

Resim 3.17 : Komplet kompleks sinplidaktilin gözlemlendiği bir ailedeki diğer musap karşılaştırmalı fenotipik görünümleri

4. Formal genetik inceleme :

a. Cinsiyet oranları : SPD popülasyonundaki musap bireylerin erkek/kadın dağılım oranları (cinsiyet oranı) 90/92 ile 1:1 oranından sapma göstermemektedir.

b. Segregasyon analizi : Derbent kindretinde musap olduğu kesinlikle belirlenen ilk 8 bireyden 174'ü sinpolidaktilik, 155'i normal olmak üzere toplam 329 birey doğmuştur. Böyle bir popülasyondan beklediğimiz oranlara baktığımızda musap-musap evliliğinden beklenen oranlarla musap-normal evliliğinden beklenen oranların aynı bulunmayacağı açıktır. A_1 musap alleli, A_2 normal alleli temsil ettiği varsayıldığında :

$A_1A_2 \times A_2A_2$ eşleşmesinden %50 musap %50 normal beklenirken $A_1A_2 \times A_1A_2$ eşleşmesinden %75 musap %25 normal çocuk beklenecektir. Araştırma popülasyonundaki 329 bireyin 30'u musap-musap evliliğinden doğmuşken, 299'u musap-normal evliliğinden dünyaya gelmiştir. O zaman musap ve normaller için toplam beklenen olasılıklar aşağıdaki gibi olacaktır.

	Musap	Normal	Toplam
$A_1A_2 \times A_2A_2$	149.5	149.5	299
$A_1A_2 \times A_1A_2$	22.5	7.5	30
Toplam	172.0	157.0	329

Beklenen olasılıklarla gözlediğimiz olasılıkları karşılaştırırsak aradaki farkın önemli olmadığı görülür (Tablo 3.6).

Tablo 3.6 : Sinpolidaktili popülasyonunda beklediğimiz oranlarla gözlenen oranların karşılaştırılması

	Musap	Normal	Toplam
Gözlenen (G)	174	155	329
Beklenen (B)	172	157	329
$(G-B)^2$	4	4	
$(G-B)^2 / B$	0.0232	0.0254	<u>0.0486</u>

$$\chi^2 = 0.0486 \quad \text{serbestlik derecesi} = 1$$

c.Doğurganlık oranı ("reproductive fitness") :

Derbent kindretinde materyal-metod bölümünde anlatılan koşullara uyan toplam 20 musap 19 normal kardeşin cinsiyete göre dağılımı tablo 3.7 'de gösterilmiştir.

Tablo 3.7: Reprodüktif yaşını tamamlamış 20 musap, 19 normal kardeşin cinsiyete göre dağılımı

CİNSİYET	DURUM		
	Musap	Normal sib	TOPLAM
Erkek	7	8	15
Kadın	13	11	24
TOPLAM	20	19	39

7'si erkek 13'ü kadın 20 musap bireyin toplam 94 adet çocuğu olduğu görülürken bu sayı 19 normal kardeşte 82 olarak belirlenmiştir (Tablo 3.8).

Tablo 3.8 (a) : Normal kardeşlerin çocuk sayısı dökümü

Ailedeki çocuk sayısı	Erkek	Kadın	Toplam birey	Toplam çocuk sayısı
0	-	1	1	0
1	-	-	-	0
2	2	2	4	8
3	2	1	3	9
4	1	1	2	8
5	2	2	4	20
6	1	-	1	6
7	-	2	2	14
8	-	1	1	8
9	-	1	1	9
Toplam	8	11	19	82

(b). Niteliği taşıyan bireylerin çocuk sayısı dökümü

Ailedeki çocuk sayısı	Erkek	Kadın	Toplam birey	Toplam çocuk sayısı
0	1	-	1	0
1	-	-	-	0
2	-	-	-	0
3	-	2	2	6
4	1	3	4	16
5	1	5	6	30
6	4	3	7	42
7	-	-	-	-
8	-	-	-	-
9	-	-	-	-
Toplam	7	13	20	94

Birey başına düşen çocuk sayısı yönünden musap ve normal kardeşler karşılaştırıldığında musaplar normal kardeşlerine oranla daha çok çocuk sahibi oluyor görünmelerine rağmen bu oran 1:1 'den büyük sapma göstermemektedir (Tablo 3.9).

Tablo 3.9 : Musaplar ve bunların normal kardeşlerinin "fitness" değerleri

	Musap	Döller	Döl/Musap	Normal	Döller	Döl/Normal
Erkek	7	33	4.71	8	30	3.75
Kadın	13	61	4.692	11	52	4.727
Toplam	20	94	<u>4.700</u>	19	82	<u>4.315</u>

Hasta:Normal oranı = 4.700 : 4.315 = 1.09 : 1

Seks ve yaş kontrollü olarak aynı köyden ailesinde hiç musap birey bulundurmayan kişilerin çocuk adedi çıkarılmış ve kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. ilgili kriterlere uyan 20 erkek, 19 kadın toplam 39 normal bireyden 201 çocuk doğduğu görülmüştür (Tablo 3.10).

Tablo 3.10: Köy populasyonundaki ailesinde hiç musap birey bulunmayan normal kişilerin çocuk sayıları

Ailedeki çocuk sayısı	Erkek	Kadın	Toplam birey	Toplam çocuk sayısı
0	1	-	1	0
1	-	-	-	0
2	1	1	2	4
3	4	1	5	15
4	2	3	5	20
5	5	3	8	40
6	5	7	12	72
7	1	1	2	14
8	-	-	-	0
9	1	3	4	36
	20	19	39	201

Bütün bireylerin doğurganlık oranları yönünden birbirlerine göre karşılaştırmaları yapıldığı zaman, kontrol grubunun "fitness" değeri 1 olarak kabul edildiğinde, normal kardeşlerin gerek musaplara gerekse kontrollere göre daha az

çocuk sahibi oldukları görülmektedir. Musaplar ile kontroller arasında ise belirgin bir fark yoktur. Sonuçlar "fitness" değerleri de verilerek tablo 3.11 üzerinde gösterilmiştir.

Tablo 3.11 : Musaplar ve normal kardeşlerin kontrol grubu ile karşılaştırmalı "fitness" değerleri

	Kişi adedi	Döller	Döl/Kişi	Fitness
Musap	20	94	4.700	0.91
Normal kardeş	19	82	4.315	0.84
Kontrol	39	201	5.154	1

d. Penetransın belirlenmesi ve ekspressivite değişiklikleri:

Derbent örneğinde geni bir sonraki kuşağa aktaran toplam 83 bireyden 4 tanesinin nonpenetran ("skipped generation") olduğu görülmektedir (Şekil 2.1). Böylelikle genin penetransı $79/83 = \%95$ olarak belirlenmiştir.

Sadece ellerinde ilgili malformasyonu bulunduran ayakları normal olan bireylerin (Örn : Aile 4 27'nci birey, aile 3 21'inci birey ve aile 5 20'nci birey) çocuklarının ayaklarında tipik SPD fenotipi tekrar ortaya çıkabilmektedir. Oysa ki nonpenetran bireyler dışında ellerde anomali görülmeksizin niteliği kalıtan kimse yoktur. Böylece ellerde genin penetransı $\%95$ olarak kalırken ayaklarda bu oran değişmektedir. Derbent örneğinde musap-musap evlilikleri çıkarıldığında peşpeşe iki kuşak fizik muayeneleri tamamlanabilen, nonpenetran bireyler dahil, toplam 29 aile vardır. Bunlardan 16 tanesi ayaklarında ilgili anomaliyi bulundurmakta, 10 tanesinde bilateral ayaklar normal olmasına

rağmen gen çocuklarına aktarılmış görünmekte, 3 tanesinde ise ne ayaklarında anomali bulunmakta ne de bunu kalıtmış görünmektedirler. Bu son 3 aile örneklemden çıkarıldığı zaman geriye kalan 26 ailenin 16 tanesi niteliği eksprese ederek kalıtmış görünmektedir. Bu nedenle ayaklarda genin penetransı $16/26 = \%61$ olarak bulunmuştur.

Malformasyon tüm bireylerde basit bir parsiyel yumuşak doku sindaktilisinden parmak uçlarına kadar giden kompleks sindaktiliye hatta kemik sinostozlarına varan geniş bir varyasyon göstermektedir. Ekspresyondaki bu farklılık peşpeşe iki kuşak arasında olabileceği gibi aynı aileden kardeşler arasında veya aileler arasında da görülebilmektedir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Afyon ili Bayat ilçesi Derbent köyünde pek ileri bir konsantrasyona ulaşan kalıtsal niteliğin özelliklerini ortaya koymak için yaptığımız bu çalışmada şu önemli bulgular saptanmıştır.

Nitelik bulgular bölümünde ayrıntıları sunulan yönleri ile Temtamy ve McKusick tarafından tanımlanan ve fenotipi dikkate alarak yapılan sınıflamaya göre Sindaktili tip II [(sinpolidaktili) (35)], Winter ve Tickle'nin embriyolojik temele dayalı klasifikasyonuna göre ise mezoaksial hatta parmak artışı fakat normal yapı ile giden grup örneği sayılmıştır (40). Bu konuda şimdiye kadar yayınlanan en kapsamlı pedigri 7 kuşakta 42 musap birey içermektedir (37). Biz de çalışmamızda 7 kuşak öncesine kadar gidebilmemize rağmen sözü edilen ilk örneği ya da "kurucu" diye adlandırılabilen kişiyi saptayamadık. Oldukça seyrek olan bu malformasyonun aynı kuşakta ve hemen hemen aynı zamanlarda meydana gelecek mutasyonlar sonucu 3-4 kişide birden başlaması olasılığı son derece azdır. Bu nedenle en az 140 yıldan beri yörede süregelmekte olan anomalinin ister taze mutasyon sonucu ister köye gelen birinden başladığı daha sonra bu kurucu birey etkisine bağlı olarak kuşaklar boyunca süregeldiği açıktır. Bu yönüyle 7 kuşakta 182 musap bireyle şimdiye kadar yayınlanan en geniş pedigriyi oluşturmaktadır.

Tipik sinpolidaktili fenotipinden beklenen ve gözlenen bulguların yanısıra musapların bazılarında farklı özellikler vardır. Bu özellikler sinpolidaktili gen ya da

genlerinin ekspresyonunun yorumlanmasında önemli ipuçları vermektedir. Bunlar klasik SPD fenotipli vakalardan başlanarak tartışılacaktır.

Genel bilgiler bölümünde açıklandığı gibi malformasyonun ellerde 3 ve 4'üncü parmakları, ayaklarda da 5'inci parmağı tutması tipiktir; genin karakteristik ifadesidir. Bu çalışmayla ekstremitte grafilerinin anatomik kurallar uyarınca sistematik değerlendirilmesi sonucu şu bulgular elde edilmiştir: Karpal ve tarsal seviyelerde bir örnek dışında araştırma toplumunu oluşturan vakaların hiçbirinde düzensizlik gözlenmezken SPD geni ya da genlerinin ekspresyonu metakarpal ve metatarsal düzeylerden başlamaktadır. Bu seviyelerde tutulum daha önce çeşitli araştırmacılarca da bildirilmiştir (5,27,28). Keza Merlob ve arkadaşları metakarpal-metatarsal tutulumun sendromun esas özellikleri arasında sayılması gerektiğini vurgulamışlardır (22). Derbent araştırmasında klasik SPD fenotipi gösteren vakaların %80.7'sinde metakarpal, %83.9'unda metatarsal tutulum gözlenmiştir. Tutulumlar sayısal ya da yapısal olabilir. Şöyle ki:

a.Metakarpal :Genellikle 3'üncü ve 4'üncü nadiren 4 ve 5'inci metakarplar arasına giren rüdimenter ekstra metakarp, 3'üncü metakarpta distalde Y şeklinde deformite ya da bifid görünüm.

b.Metatarsal: 4 ve 5'inci metatarsal kemikler arasına girmiş komplet veya rüdimenter ekstra metatars, 5'inci metatarsın hafif hipoplazisi ve distale doğru daralması (beyzbol sopası

görünümü). Vakaların bir kısmında ayrıca 2'nci metatarsal kemik bazalinde genişleme ve ekleme zıt yönde gelişen egzostoz benzeri kemik çıkıntısı dikkati çekmektedir. Ancak böyle vakaların sayısı oldukça az olduğu için [tipik SPD fenotipi gösteren ve radyografileri değerlendirilen 31 vakanın 8 tanesinde (%26)] bunun anomalinin temel bulguları içinde sayılabiliirliği tartışmalıdır. Falankslar düzeyindeki anormallikler arasında, bir teki hariç, ellerde vakaların hepsinde baş ve işaret parmağı falanksları normal bulunmuştur. 3 ve 4'üncü parmakta tam ekspresyona belge tipik bulgular gözlenirken vakaların tümünde 5'inci parmak medial falanks hipoplazisi, % 70.96'sında bu hipoplaziye eşlik eden klinodaktili bulunması söz konusu gen/genlerin ekspresyonunun 5'inci parmağı da ilgilendirdiğini düşündürmektedir. Ayaklarda baş parmak tipik SPD saptanan tüm vakalarda normal bulunmuştur. Alt taraftaki patolojiler 2'nci parmaktan itibaren başlamaktadır ki anomalili parmakların medial falankslarında hipoplazi, bazılarında agenezi ya da medial-distal falanks füzyonlarına bağlı olarak medial falanksların gözlenememesi söz konusudur. ilginç olan daha önce yayınlanan diğer vakaların bazılarında açıkça bu hipoplaziler görülürken tartışmalarda yazarlarca konuya hiç değinilmemiş olmasıdır (22,27). Vakaların tamamında farklı parmaklarda bu tür hipoplaziler ya da füzyonlara rastlandığı için malformasyonun tipik bulguları arasına bunların da eklenmesi gerektiği kanaatindeyiz. Hatta ayakları bilateral normal 5 kişide medial falanks hipoplazisininin sabit bir bulgu

olarak ortaya çıkması, bunlardan 2'nci aile 18'nci bireyin ayakları normalken çocuklarından birinin (49'uncu birey) ayaklarında bilateral klasik SPD fenotipi saptanması ayaklarda eksik penetrans vakalarında medial falanks hipoplazisinin ekspresyonun göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Konu bu yönüyle ele alındığında el ve ayakta herhangi bir anomali göstermeksizin geni kalıtan nonpenetran bireylerde de medial falanks hipoplazisinin bulunup bulunmadığının bilinmesi önem kazanmaktadır. Ne yazık ki işbirliği sağlanamadığından nonpenetran saydığımız bireylerden sadece birinin (5'inci aile 27'nci birey) X-ray grafisi alınabilmiştir ve onda böyle tipik bir hipoplazi gözlenmemektedir. Diğer bireyler incelenemediği için şimdilik özellikle ayaklarda penetrans göstermeyen vakalarda falanks hipoplazilerinin göz önüne alınması gerektiğini vurgulamakla yetineceğiz.

Ailenin diğer bir bölümü incelendiğinde olayın sadece postaksiyal polidaktili ile sınırlı kalmayıp preaksiyal bölgeyi de ilgilendirdiği anlaşılır. Preaksiyal ve postaksiyal polisindaktili birlikteliği önce de bildirilmiştir (24). Bu eşliği özellikle "Greig cephalopolysyndactyly" sendromunda görmekteyiz (11). Bizim örneğimizde pedigrisi incelendiği zaman açıkça anlaşılacaktır ki preaksiyal ve postaksiyal polisindaktiliyi bir arada gösteren kişiler klasik SPD fenotipli ailenin bir parçasıdır (1'inci aile 73'üncü birey). Bu bireyin babasının x-ray grafisi alınamamış olmakla birlikte ayak baş

parmağının normalden daha geniş olması altta bir polidaktili olgusunun yattığını düşündürmüştür. Bu kişinin aynı anomaliyi taşıyan babaannesinin kardeşleri ve babası incelendiğinde (2'inci aile 18,20,22 ve 7'inci bireyler) preaksiyal polidaktiliyi düşündürecek benzer bir anomaliye sahip olmadıkları belirlenmiştir. Öte yandan anomali babaannede sağ, baba ve torunda sol ayakta gözlenmiştir. Tüm bu bilgileri , özellikle ellerinde baş parmak anomalisi gösteren tek vaka (3'üncü aile 95'inci birey) ile birleştirecek olursak oldukça düşük oranda olmakla birlikte baş parmağın da olaya eşlik edebileceğini söylememiz gerekecektir. Ya da başka bir değişle preaksiyal-postaksiyal polisindaktili'ye yol açan gen ya da genlerin aynı olmasalar bile birbirleriyle pek yakın ilişki (interaksiyon) içerisinde bulunabileceklerini göz önünde tutmak zorundayız.

Araştırma toplumunda sadece postaksiyal polidaktili tip A gösteren bir ailenin varlığı konuyu daha karmaşık hale getirmektedir. Zira bu ailede musapların klasik postaksiyel polidaktili Tip A örneklerinden ayrılmalarını sağlayan bazı bireylerde (örneğin Aile 4 birey 17) minimal düzeyde de olsa ayaklarda 4 ve 5'inci parmaklar arasında yumuşak doku sindaktilisinin olaya eşlik etmesi ve yine ayaklarda medial falanks hipoplazileri hatta aplazilerinin sıklıkla gözlenmesidir. Ancak bu sonuncu vakalar yine de tipik görünümleri nedeniyle postaksiyal polidaktili A örnekleri olarak kabul edilmişlerdir. Aykırılıklar pleitropik etkiye bağlanabilir. Burada gözden kaçırılmaması gereken en önemli

nokta aynı anomaliyi gösteren ilk bireyin (12'nci birey) ölmüş olması dolayısı ile muayene edilememiş olmasıdır. Kendisinde postaksiyal polidaktili tip A'ya uyan düzensizliklerin bulunduğu halen hayatta olan nonpenetran kızı tarafından ifade edilmiş, söylenenler köylülerce de onaylanmıştır. Böylelikle malformasyon bu tek bireyden başlayarak ailenin tamamını klasik SPD fenotipinden ayırmaktadır. O zaman pedigrideki bu dalın gerçekten büyük ailenin bir parçası olup olmadığı, açıkça, başka bir mutasyonu temsil edip etmediği sorusu gündeme gelecektir. Pedigri incelendiğinde bu ilk bireyin annesi yoluyla tipik SPD ailesine bağlandığı görülmektedir (5'inci birey). Ancak bu kişi ile ilgili bilgi nüfus kayıtlarından çıkartılmış olup materyal-metod bölümünde ayrıntıları ile anlatılmış olan sakıncalardan dolayı bir bilgi hatası ile karşı karşıya kalabileceğimiz göz ardı edilmemelidir. Eğer bilgi toplama hatası olmadığını, bu dalın gerçekten 4'üncü aile 5'inci birey aracılığı ile büyük aileye bağlandığını varsaydıığımızda özellikle Winter ve Tickle'nin (1993) normal patern formasyonu altında topladıkları preaksiyal, mezoaksiyal ve postaksiyal parmak artışı ile giden grupların gen içi ve/veya genler arası etkileşimlerini düşündürecek tarzda bir interaksiyon örneği karşısında olduğumuz sonucuna gelinecektir.

SPD ile ilgili "bilmece" nin en önemli sayılacak parçası homozigot bireylerin fenotiplerinin konuya getireceği katkıdır. Şimdiye kadar SPD homozigotlarının

sağ kalabildiklerine dair herhangi bilgi mevcut değildir. Tersine farede yapılan çalışmalarla ön ayaklarda 3-4'üncü parmaklar arasında polidaktili ve sindaktili, arka ayaklarda 5'inci parmak polisindaktilisi ile giden polisindaktili (Ps) loküsü tanımlanmıştır (16). Ps/+, Ps/+ soylar arasındaki çaprazlamalar sonucu Ps/Ps mutantların in utero öldükleri saptanmıştır. Bizim vakalarımız arasında musap-musap evliliğinden doğma gerek malformasyonun daha ağır seyretmesi gerekse sayılarının Mendeliyen kalıttımdan beklenen oranları tutması nedeniyle homozigot olmaları kuvvetle muhtemel 7 kişi vardır. Dahası bu bireylerin diğerlerinden kolayca ayrılabilen tipik fenotipleri söz konusudur. Tarafımızdan ilk defa tanımlanan SPD homozigot fenotipi şöyledir:

ELLER

AYAKLAR

- | | |
|---|--|
| 1. Bilateral " pençe el (kedi ayağı)" görünümü, kısa, künt ve geniş el tarağı ve kısacık parmaklar | 1. Normal yapıda talus, kalkaneus ve naviküler kemikler |
| 2. Tüm parmakları tutan ancak 1 ve 2'inci parmaklarda parsiyel, 3'üncüden itibaren komplet yumuşak doku sindaktilisi | 2. Küneiform kemikler ve küboid kemiğin metatarslarla füzyonları sonucu dev, tübüler yapısını yitirmiş oluşumlar |
| 3. Tüm seviyelerde tipik tübüler yapısını tamamen kaybetmiş küboid, poligonal yapıda el kemikleri | 3. ileri tibial deviasyon gösteren bazen trifanjial nitelikte baş parmak |
| 4. Diğer seviyelere oranla daha az etkilenmiş karpal kemikler, uzunlamasına düplike olmuş izlenimi alınan, tamamen şekil bozukluğuna uğramış metakarpal yapılar | 4. ikinci parmaktan itibaren komplet yumuşak doku sindaktilisi |

5. Baş ve 5'inci parmak poli-daktilisini oluşturacak amorf kemik parçacıkları, bazı vakalarda trifalanjial baş parmak

5. Tüm düzeylerde falanks hipoplazileriyle tipik parmak yapısının kaybı, 5'inci parmağa ait küçük kemik parçacıkları

6. Hipoplazik tırnaklar

6. Hipoplazik tırnaklar

Homozigot fenotipini böylece bilgilerimize eklediğimizde görülmektedir ki homozigot bireylerde elin preaksiyal-postaksiyal pozisyonel informasyonu değişmemekte, aynı kalmaktadır (baş parmak preaksiyal, 5'inci parmak postaksiyal tarafta olmak üzere yerleşim). Ancak özellikle trifalanjial baş parmak ve el kemiklerinin normal şekil ve düzeninin kaybolmasıyla birlikte elin normal paterni yitirilmektedir. Kısaca elin ve kemiklerinin normal şekillerinin sağlanabilmesi için en azından genin bir kopyası gereklidir. Dahası preaksiyal, mezoaksiyal, postaksiyal düzeylerde ekstra parmak oluşumları görülmesi ve belirgin falanks hipoplazilerinin bulunması şimdiye kadar tartışageldiğimiz savları kuvvetlendirmektedir. Karpal ve tarsal seviyelerde değişiklikler elin öteki seviyelerine göre daha azdır. Özellikle talus, kalkaneus ve naviküler kemikler hiçbir örnekte etkilenmemektedirler. Sonuç olarak tüm bilgilere bakıldığı zaman ellerde mazoaksiyal, ayaklarda postaksiyal düzlemde en çok ekspresyon göstermekle birlikte tüm parmakların normal şekil ve sayısını belirlemede belli oranlarda katkıda bulunan bir gen ya da genlerden söz etmekte olduğumuz anlaşılacaktır. Bu olay belirgin biçimde metakarpal ve metatarsal düzeylerden başlamakta, embriyolojik olarak preaksiyal-postaksiyal ve dorso-ventral aksları etkilemezken

antero-posterior aksta defekt oluşturmaktadır.

Segregasyon analizinin açıkça ortaya koyduğu gibi nitelik daha önceki yayınlarda belirtildiği üzere otozomal dominant ancak eksik penetranslı bir genin kalıtım modeline uymaktadır (5,22). Genin penetransı %95 olarak bulunmuştur. Bir başka özellik de üst ve alt ekstremiteler arasında gerek tutulum gerekse penetrans açısından fark bulunmasıdır. Cross'un işaret ettiği gibi üst ekstremitte katılımı olmaksızın sadece alt ekstremitelerde malformasyonun gözleendiği hiçbir vaka yoktur (5). Yine sadece ellerinde anomali olup ayakları bilateral normal bulunan vakaların çocuklarında ayaklarda SPD fenotipinin ortaya çıkması el ve ayakta malformasyonun tezahüründen sorumlu ortak bir genin bulunduğunu, fakat penetransının ayaklarda nispeten düşük olduğunu belgeler niteliktedir. Bu yönlerden değerlendirildiğinde genin penetransı ellerde % 95 iken (nonpenetran bireylerden dolayı) ayaklar söz konusu olduğunda penetrans % 61'e düşmektedir.

Malformasyona erkeklerde kadınlardan daha çok rastlandığı görüşü erkek/kadın oranlarının 1:1 dağılım göstermesi nedeniyle desteklenmemiştir (35). Aynı şekilde anomalinin kadınlarda daha ağır seyrettiği ve her dört ekstremitte tutulumunun kadınlarda daha fazla olduğu ileri sürülmüş (21,35) fakat her dört ekstremitede tutulum görülen vakaların cinsiyet oranları incelendiğinde aralarında anlamlı fark bulunamamıştır. Vücudun sağ ve sol yanları birbirlerinden bağımsız olarak test edilemedikleri için sağ

ve sol tarafta tutulum açısından fark olup olmadığını söylemeye imkan yoktur. Yine de veri sayısı yetersiz olmakla birlikte kadınlarda sağ tarafın daha yüksek oranda tutulduğu söylenebilir.

Doğurganlık ya da reproduktif uygunluk ("reproductive fitness") incelendiğinde beklenildiği gibi doğurganlıkta etkilenmemekte, cinsel performansta azalma görülmemektedir. Bununla beraber SPD fenotipli bireylerin normal kardeşlerinin gerek kontrol grubuna gerekse musap kardeşlere oranla daha az çocuk yaptıkları dikkati çekmiştir. Bunun sebebi köy halkının psikososyal yapısı olup normal kardeşlerin kendileri normal olsalar bile niteliği kalıtma endişesi taşımalarıdır. Bu davranış onları az çocuk yapma eğilimine itmektedir. Tersine musap bireyler normal çocuğa sahip olmak istedikleri için çocuk yapmaktan çekinmemektedirler. Böylece musapların sayısında rölatif bir artma meydana gelmektedir.

SPD fenotipi aile içi ve aileler arası olduğu kadar kuşaktan kuşağa da ekspresyon farklılıkları göstermektedir. Bu olay gen içi interaksiyonları, özellikle genlerin plastisitesini düşündürdüğü kadar modifiye edici genlerin varlığını da gündeme getirmektedir.

SPD geninin kromozomal lokalizasyonu bilinmemektedir. Derbent kindreti toplam 221 informatif mayozla genin kromozomal lokalizasyonunu belirleyecek "linkage" analizine son derece uygundur. Bu yönden düşünüldüğünde yukarıda nitelikleri tartışılan genin hangi kromozomlar üzerinde

olabileceği aşağıda özetlenmiştir.

ADAY GEN YAKLAŞIMI : SPD vakalarından söz ederken aslında el-ayak gelişimine katılan gen/genlerden söz etmekteyiz. SPD fenotipi malformasyonun, el-ayak paterninin tipik özellikleriyle meydana geldiği gelişim sürecindeki bir hatadan kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu açıdan bakıldığında gelişim sürecinde büyük rolü olduğu bilinen Homeobox genleri oldukça önem kazanmaktadır (40). Aday gen saptanmasına buradan başlanarak öteki olasılıklarla birlikte tartışılacaktır.

1. Homeobox (HOX) genleri : HOX genleri evolüsyoner süreç içerisinde tüm canlı türlerinde ileri derecede korunmuş olan 183 baz çiftinden oluşan ve 63 amino asitlik bir protein domenini kodlayan genlerdir (2). Drozofila türünde başlatılan ilk çalışmalar sonrasında bu genlerin vücut formasyonundan ve segmentasyonundan sorumlu oldukları gösterilmiştir (2). insektadan memeli genlerine kadar incelenen tüm türlerde % 70'e varan benzerlik gösterdiği için fonksiyonları incelenemeyen canlı türlerinde de aynı fonksiyonlarla yükümlü olabilecekleri düşünülmüştür (17). Memeli "homeobox" genleri ile yapılan çalışmalar drozofiladaki kadar belirgin olmasa bile bu genlerin ekstremite gelişimindeki tartışılmaz önemlerini açığa çıkarmıştır (34). Nitekim farede ve tavuk embriyolarında ekstremite gelişiminin tüm safhalarında kuvvetle eksprese olan hox komplekslerinin varlığı (özellikle fare hox-5 kompleksi) ortaya konmuştur (6,31).

insanda şimdiye kadar saptanan "homeobox" genleri ve

kromozomal lokalizasyonları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 : insan HOX genleri ve kromozomal lokalizasyonları (1,21)

HOX geni	Kromozomal lokalizasyonu
HOX4	2q31 - q37
HOX7	4p16.3 - p16.1
HOX1	7p15 - p14
HOX11	10q24
HOX3	12q12 - q13
HOX10	14q24.3
HOX2	17q21 - q22

HOX genlerinin insan hastalıkları ile ilişkisi bazı çalışmalarda gösterilmeye başlanmıştır. Wolf-Hirschhorn sendromu ile HOX-7 kompleksi ilişkisi buna örnek verilebilir (15). Mamafih insanda el ve ayak gelişiminde rol alan HOX genleri henüz belirlenememiştir. Ne var ki bazı ağır malformasyonlar yanısıra postaksiyal polidaktili ve sindaktilinin gözleendiği kromozom düzensizliklerinde aynı bölgede HOX geni olup olmadığı kontrol edildiğinde ortaya ilginç bir tablo çıkmaktadır (tablo 4.2).

Tablo 4.2 : "Homeobox" genlerinin yakınındaki polidaktili ve sindaktili ile birlikte giden kromozomal anomaliler (21).

Kromozomal anomali	HOX Geni	HOX Geni lokalizasyonu
3q parsiyal duplikasyonu	PBX2	3q22-q23
4p parsiyal duplikasyonu	HOX7	4p16.3-p16.1
del 7p21-- pter	HOX1	7p15-p14
trizomi 13	---	-----
17q parsiyal duplikasyonu	HOX2	17q21-q22

Açıkça görülmektedir ki homeobox genleri tez konusu olan gelişim defektinde birinci derecede öneme sahiptirler.

2. Fare-insan homolojisi : Farede sindaktiliden sorumlu en az 3 farklı mutasyon tanımlanmıştır [shaker with syndactylism (sy), syndactylism (sm) ve oligosyndactylism (os)]. Aynı zamanda farede parmak artışından sorumlu 4 değişik polidaktili geni vardır [postaxial polydactyly (po), polydactyly (py), polydactyly Nagoya (Pdn) ve extra toe (Xt)] {20}. Bütün bunlara ek olarak SPD fenotipine en çok benzeyen polisindaktili (Ps) mutasyonu da Johnson tarafından bildirilmiştir (16). Bu mutasyonda heterozigotlar ve homozigotlar her dört ayakta da polidaktili ve sindaktiliyi göstermekle birlikte homozigotlar in-utero ölmektedirler. Heterozigotlar ön ayaklarda sıklıkla yumuşak doku sindaktilisi, kısa terminal falankslar ve küçük tırnaklar, kısa ve kalın baş parmak, sıklıkla üçüncü ve dördüncü parmaklar arasında ekstra parmak bulundurmaktadır. Arka ayaklar yumuşak doku sindaktilisi, kısa ve kalın parmaklar küçük tırnaklar yanısıra 5'nci parmak duplikasyonu göstermektedir. Ps loküsü semidominant kalıtım göstermekte ve farenin 4'üncü kromozomu üzerinde bulunmaktadır. insanda bunun tam karşılığının lokalizasyonu gösterilememiş olmakla birlikte bu gene iki taraftan en yakın olan bölgeler ("flanking region") insanda 1p36-p22 ile homoloji göstermektedir (36). Kaldı ki faredeki Xt mutasyonunun insanda 7p13 lokalizasyonunda bulunan Greig cephalopolysyndactyly (GCPS) sendromu ile homoloji gösterdiği

saptanmıştır (13). Böylelikle özellikle Ps loküsünün SPD aday genleri içinde fevkalade bir öneme sahip olacağı açıktır. Farede yukarıda tanımlanan diğer mutasyonlar ve insanda karşılık gelen noktalar Tablo 4.4 üzerinde gösterilmiştir.

Tablo 4.4 : ilgili malformasyonların fare ve insandaki homolog bölgeleri (36)

Deformite	Gen sembolü	Kalıtımı	Faredeki kromozom #	insandaki homoloğu
Sindaktili	<u>Sy</u>	Resesif	18	5q31-q33
	<u>sm</u>	Resesif	12	14q23-qter
	<u>os</u>	S.dominant*	8	16q13-q22
Polidaktili	<u>Po</u>	Dominant	-	-----
	<u>py</u>	Resesif	1	1q21-q23
	<u>Pdn</u>	S.dominant*	-	-----
	<u>Xt</u>	S.dominant*	13	7p13
Polisindaktili	<u>Ps</u>	S.dominant*	4	1p36-p22

* : semidominant

3. Zıt etki : Kromozom bozuklukları içinde trizomi 13q %75 vakada postaksiyal polidaktili ile birlikte gitmektedir. Tersine 13q delesyonunda ise oligodaktili ve kemik sindaktilisi gözlenmektedir (Bak kaynak 21, katalog numaraları 17420 ve 18630). Özellikle 13q31-q34 bölgesinin bu zıt etkiden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (21). Böylelikle bu bölge de aday gen yaklaşımı içinde dikkate alınmalıdır.

ÖZET

Bu çalışmada Afyon ili, Bayat ilçesi, Derbent köyünde büyük bir konsantrasyona ulaşan şimdiye kadar yayınlanmış en büyük sinpolidaktili kindreti sunulmaktadır. Kindred 7 kuşakta 182'si musap olmak üzere toplam 425 bireyden oluşmaktadır. Kondüsyon eksik penetranslı otozomal dominant bir genle kalıtılmaktadır ve ekspresyon farklılığı gösterir. Penetrans % 95 olarak tahmin edilmişse de üst ve alt ekstremitelerde penetrans farklılığı vardır. Bu oran ellerde %95 olarak kalırken ayaklarda %61'e düşmektedir.

Cinsiyet oranları erkek ve kadınlarda eşittir ve anomaliye eşlik eden başka bulgu tespit edilmemiştir. İlgili malformasyonun alt ve üst ekstremitelerde, bilateral veya ünilateral tutulum açısından ya da kemik veya yumuşak doku katılımı yönünden gösterdiği farklılıklar tartışılmıştır. Metakarpal ve metatarsal katılım yanısıra alt ekstremitelerde medial falanks hipoplazileri sinpolidaktilinin esas özellikleri arasında sayılmalıdır.

Populasyonun ayrıntılı analizi sonunda aile içinde ilginç olarak preaksiyal ve postaksiyal polisindaktilinin ve postaksiyal polidaktili tip A'nın da görülebileceği saptanmıştır.

Musap-musap evliliğinden doğan 27 musap bireyden 7 tanesi SPD geni homozigotları olarak kabul edilmiş ve bu bireylerin kendilerine özgü fenotipleri tanımlanmıştır. Bu geniş kindretin ortaya çıkışında kurucu etkisi "founder effect" sorumlu tutulmuştur.

SUMMARY

Herein is described a very large kindred with synpolydactyly which originated and is mainly concentrated in the village of Derbent, Bayat, Afyon. The kindred consists of 425 individuals over seven generations, of which 182 are affected. This condition is inherited as an autosomal dominant trait with variable expressivity and an estimated penetrance of 95 percent. The penetrance is different on the upper and lower extremities showing 95 and 61 percent respectively.

No excess of affected males or females or other associated features with this condition. However, variations in the involvement of one or two hands, upper or lower extremities, bones and soft tissues as well as variations in the affected subjects of two successive generations were noted. Metacarpal and metatarsal involvement and hypoplasia of the medial phalanges of the lower extremities has to be the basic feature of synpolydactyly.

The further analysis of the population revealed that both preaxial and postaxial polysyndactyly and postaxial polydactyly type A can be seen in the same family.

A total of 27 affected offspring were born to two affected parents, of which seven are expected homozygote for the SPD gene and the characteristic homozygote phenotype is presented in the present paper. It appears that the founder effect in this village has contributed to the expression of SPD gene in this extensive kindred.

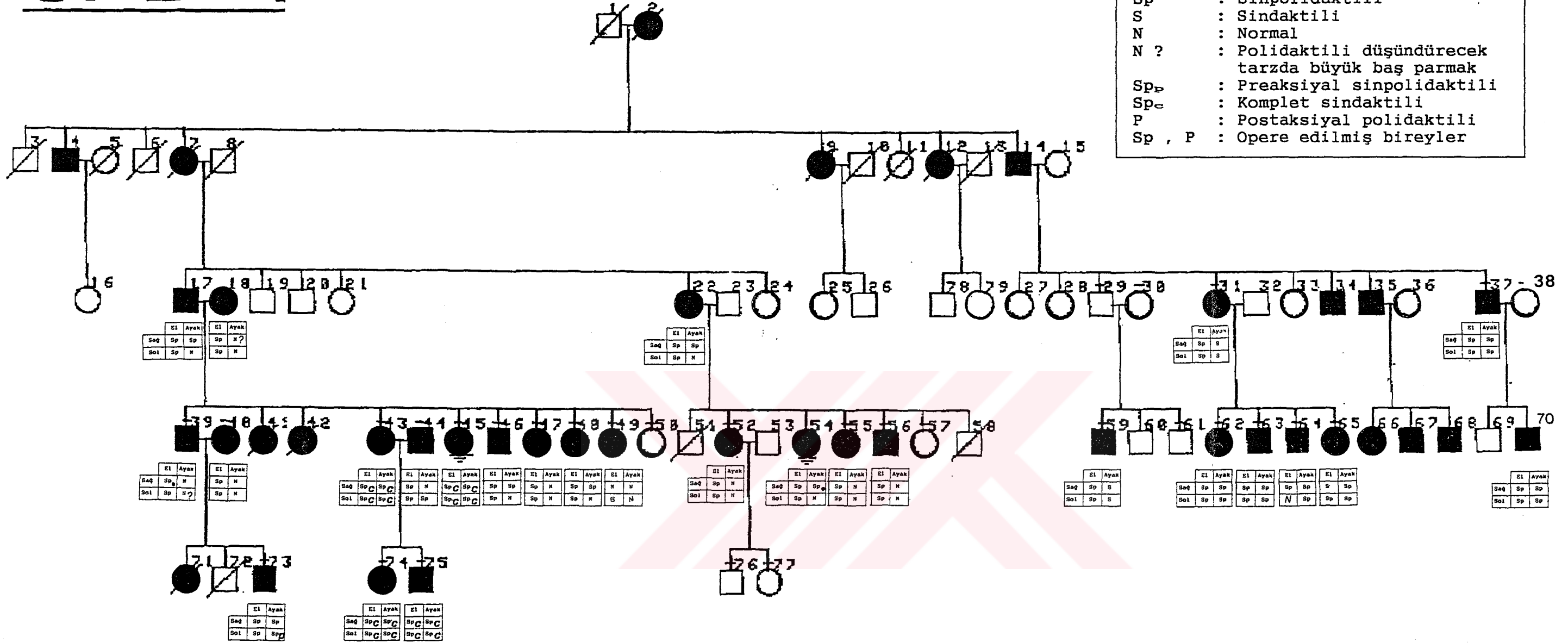
KAYNAKLAR

1. Acompora D., D'Espasito M., Faiella A. Pannese M., Migliaccio E., Morelli F., Storniolo A., Nigro V., Simeone A., Boncinelli E : The human HOX gene family. Nuc Acid Res. 17 (24) :10385-10402, 1989.
2. Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J.D : MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL. 2nd ed. New York & London Garland Pub., New York, pp 937, 1989.
3. Bargaonkar D.S: CHROMOSOMAL VARIATION IN MAN. 5th ed. Alan R. Liss Inc., New York, 1989
4. Castilla E.E., Paz J.E., Orioli-Parreiras I.M :Syndactyly: frequency of spesific types. Am J Med Genet 5: 357-364, 1980.
5. Cross H. E., Lerberg D. B., McKusick V. A : Type II syndactyly. Am J Hum Genet 20: 368-381, 1968.
6. Dolle P., Izpisua-Belmonte J.C., Falkenstein H., Renucci A., Duboule D: Coordinate expression of the murine Hox-5 complex homeobox-containing genes during limb pattern formation. Nature 342: 767-772, 1989.
7. Elston R.C., Steward J: A general model for the genetic analysis of pedigree data. Hum Hered 21: 523-542, 1971.
8. Emery A.E.H : METODOLOGY IN MEDICAL GENETICS: An introduction to statistical methods. 2nd ed. Churchill Livingstone, New York. 1986.
9. Ferner H., Staubesand J : SOBOTTA ANATOMİ ATLASI. Türkçe açıklamalı 2. basım. Urban & Schwarzenberg Inc., München 1977.
10. Gillesen-Kaesbach G., Majewski F : Bilateral complete polysyndactyly (Type IV Haas). Am J Med Genet 38: 29-31, 1991.
11. Gollop T.R., Fontes L.R: The Greig Cephalosyndactyly syndrome : Report of a family and review of the literature. Am J Med Genet 22 : 59-68, 1985.
12. Hartl D.L: A PRIMER OF POPULATION GENETICS. 2nd ed. Sinauer Associates Inc. Massachussetts, 1988.
13. Hui C., Joyner A.L : A mouse model of Greig cephalopolysyndactyly syndrome: The extra-toes mutation contains an intragenic deletion of the GL13 gene. Nature Genet 3: 241-246, 1993.

14. Hurle J.M., Ganan Y : Formation of extra digits induced by surgical removal of the apical ectodermal ridge of the chick embryo leg bud in the stages previous to the onset of interdigital cell death. *Anat Embryol* 176 :393-399, 1987.
15. Ivens A., Flavin N., Williamson R., Dixon M., Bates G., Buckingham M., Robert B : The human homeobox gene HOX 7 maps to chromosome 4p16.1 and may be implicated in Wolf-Hirschhorn syndrome *Hum Genet* 84: 473-476, 1990.
16. Johnson D.R : Polysyndactyly, a new mutant gene in the mouse. *J Embryol Exp Morph* 21 (2): 285-294, 1969.
17. Kappen C., Schugart K., Ruddle F.H: Organization and expression of homeobox genes in mouse and man. *Ann N. Y. Acad Sci* 567: 243-252, 1989.
18. Khoury M.J., Beaty T.H., Cohen B.H: FUNDAMENTALS OF GENETIC EPIDEMIOLOGY. 1st ed. Oxford University press, New York, 1993.
19. Kucheria K., Kenue R.K., Neelam T : An Indian family with postaxial polydactyly in four generations. *Clin Genet* 20: 36-39, 1981.
20. Lyon M.F., Searle A.G: GENETIC VARIANTS AND STRAINS OF LABORATORY MOUSE. 2nd ed. Oxford University press, New York 1989.
21. McKusick V.A: MENDELIAN INHERITANCE IN MAN. 10th ed. The Johns Hopkins University press, Baltimore, 1992.
22. Merlob P., Grunebaum M : Type II syndactyly or synpolydactyly. *J Med Genet* 23: 237-241, 1986.
23. Moore K.L: THE DEVELOPING HUMAN. 4th ed. W.B Saunders Int, London, 1988.
24. Nicolai J.P.A., Hamel B.C.S: A family with complex bilateral polysyndactyly. *J Hand Surg* 13: 417-419, 1988.
25. Odar I.V: ANATOMİ KİTABI. 12'nci basım, Elif Matbaacılık, 1978.
26. Opitz M :Some comments on penetrance and related matters. *Am J Med Genet* 8: 265-274, 1981.
27. Pipkin S.B., Pipkin A.C: Variation of expression of polydactyly. *J Hered* 36:93-96, 1946.

28. Ridler M.A.C., Laxova R., Dewhurst K., Saldana-Garcia P: A family with syndactyly type II (synpolydactyly) Clin Genet 12: 213-220.
29. Rogatko A., Pereira C.A.B., Frota-Pessoa O : A Bayesian method for the estimation of penetrance: Application to mandibulofacial and frontonasal dysostoses. Am J Med Genet 24: 231-146, 1986.
30. Sandkuijl L., Duijn C.V., Müller B: Genetik Epidemiology (Kurs notları). Erasmus University Summer School, Rotterdam. August 16- September 3, 1993.
31. Schughart K., Biebrich C.J., Eid R., Ruddle F.H: A regulatory region from the mouse Hox 2.2 promotor directs gene expression into developing limbs. Development 112: 807-811, 1991.
32. Stern C: PRINCIPLES OF HUMAN GENETICS. 3rd ed. W.H Freeman, San Francisco, 1973.
33. Summerbell D., Lewis J.H., Wolpert L: Positional information in chick limb morphogenesis. Nature 244: 492-496, 1973.
34. Tabin C.J : Retinoids, homeoboxes and growth factors: toward molecular models for limb development. Cell 66: 199-217, 1991.
35. Temtamy S., McKusick V.A: The Genetics of hand malformations. Birth Defects: Original Article Series XIV (3). National Foundation. March of Dimes Alan R. Liss Inc. New York, 1978.
36. The Jackson Laboratory: Locus map on the mouse with comparative map points of human on mouse, Bar Harbor, ME 04609, 1992.
37. Thomsen O: Einige Eigentuemlichkeiten der erblichen poly- und syndactylie bei menschen. Acta Med Scand 65:609-644, 1927.
38. Toktamış Ö : Populasyon genetiği doktora ders notları, 1990.
39. Williams P.L., Warwick R: GRAY'S ANATOMY. 36th ed. Churchill Livingstone, New York, 1980.
40. Winter R.M., Tickle C: Syndactylies and polydactylies: Embriological overview and suggested classifications. Eur J Hum Genet 1:96-104, 1993.

SPD-1

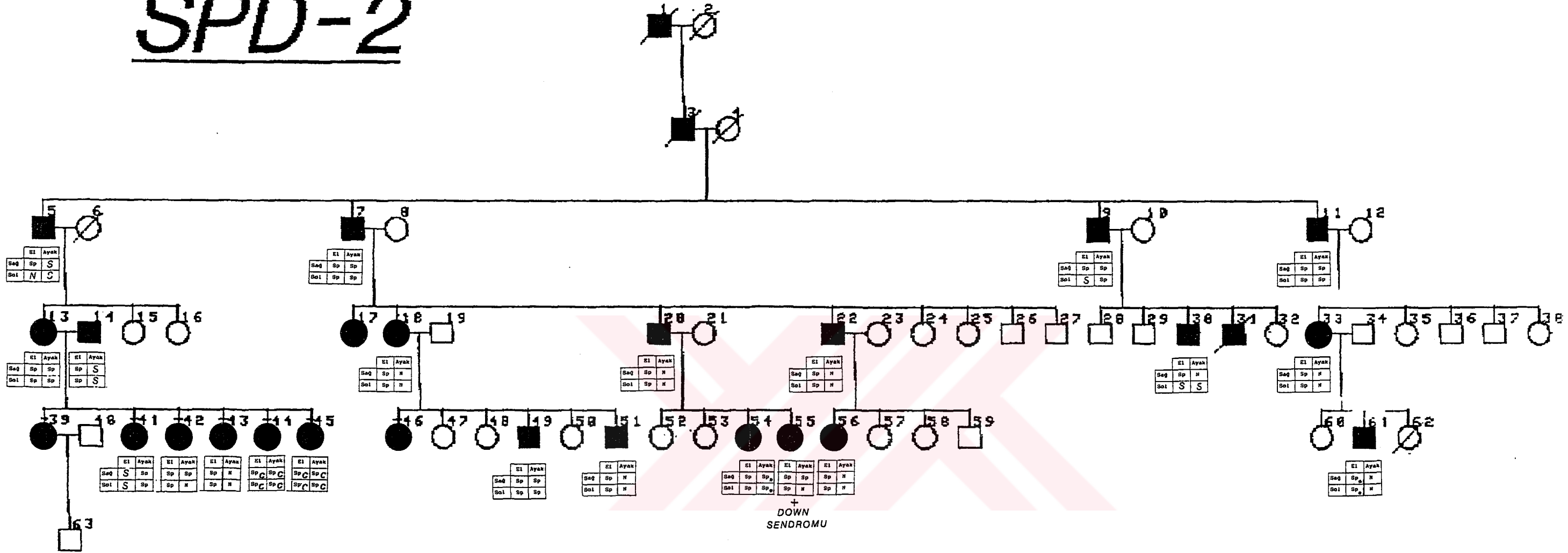


Şekil 2.2 : Birinci sinpolidaktili ailesi. Kindred master pedigrisi III-4 numaralı bireyden başlatılmıştır. Kendileri normal oldukları halde çocukları da normal olan bireylerin çocuk sayıları yanda belirtilmiştir

Not : Musap 18'nci birey 2'nci aile 17'nci bireyle aynıdır.
Musap 40'ncü birey 2'nci aile 46'ncü bireyle aynıdır.
Musap 44'ncü birey 6'nci aile 18'nci bireyle aynıdır.
Normal 23'ncü birey 6'nci aile 19'ncü bireyle aynıdır.

NORMAL BİREYLER	
Birey #	Çocuk adedi
3	6
6	5
19	6
20	3
21	5
24	2
25	5
27	7
28	6
33	2

SPD-2



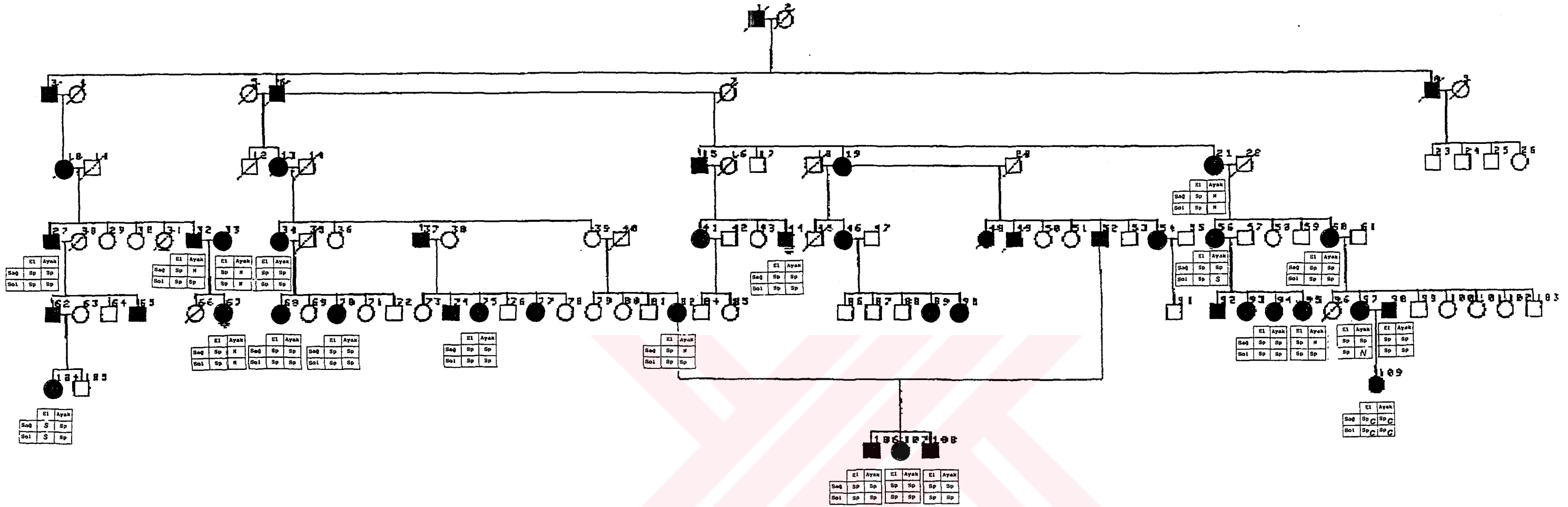
Şekil 2.3 : ikinci sinpolidaktili ailesi. Kindred master pedigr II-2 numaralı bireyden başlatılmıştır.

Not : Musap 17'nci birey 1'nci aile 18'nci bireyle aynıdır.

Musap 46'nci birey 1'nci aile 40'nci bireyle aynıdır.

Musap 14'ncü birey 5'nci aile 19'ncü bireyle aynıdır.

Normal 12'nci birey 5'nci aile 16'nci bireyle aynıdır.



Şekil 2.4 : Üçüncü sinpolidaktili ailesi. Kindred master pedigri II-3 numaralı bireyden başlatılmıştır.

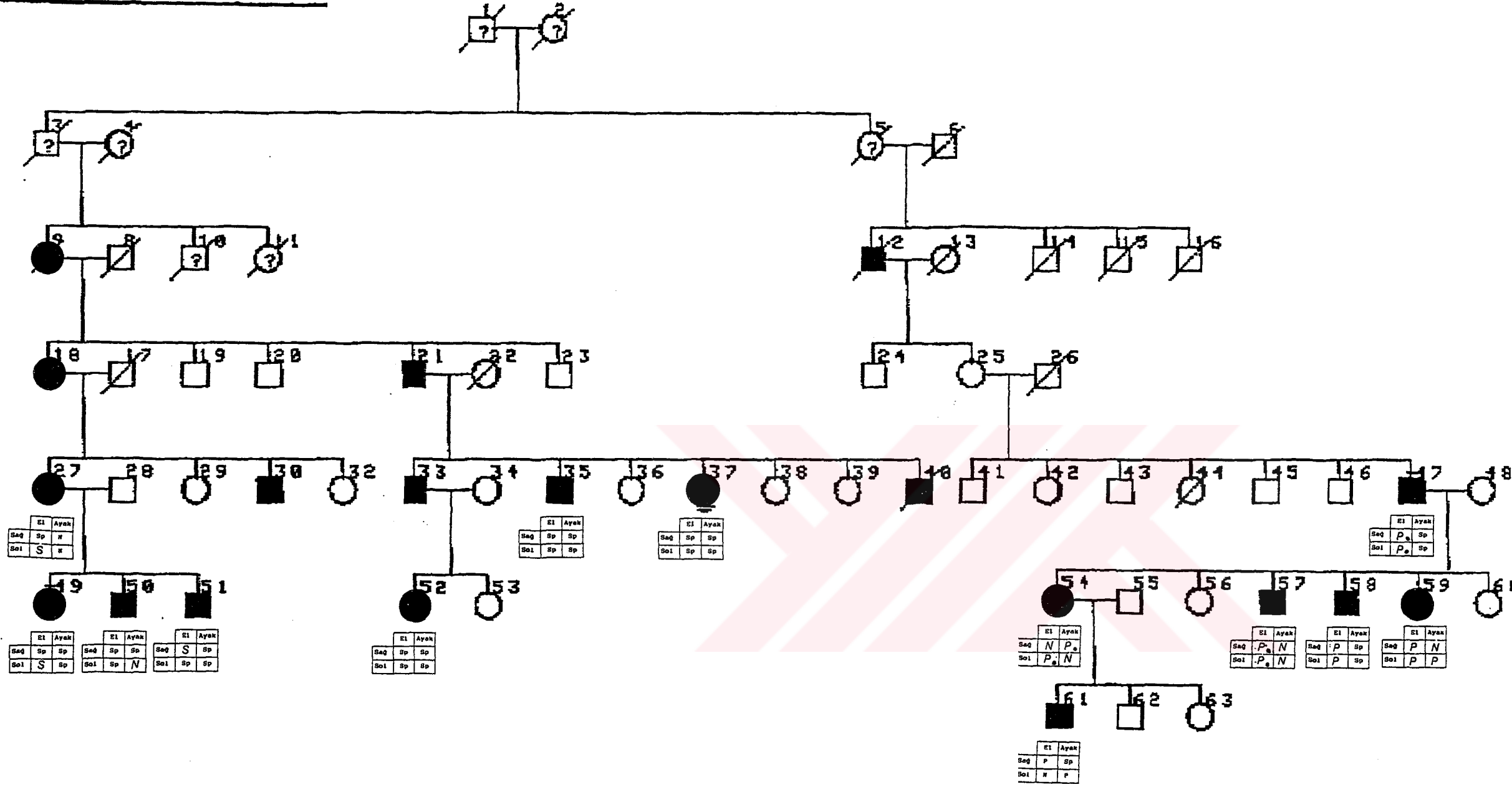
Not: Musap 33'ncü birey 5'nci aile 44'ncü bireyle aynıdır.
Musap 98'nci birey 4'ncü aile 30'ncü bireyle aynıdır.
Normal 73'ncü birey 4'ncü aile 34'ncü bireyle aynıdır.

NORMAL BİREYLER			
Birey #	Çocuk #	Birey #	Çocuk #
17	4	50	3
23	5	51	8
24	3	53	4
25	2	58	4
26	3	59	3
29	3	79	3
30	2	80	1
36	7		

SPD-4

101

EK-4

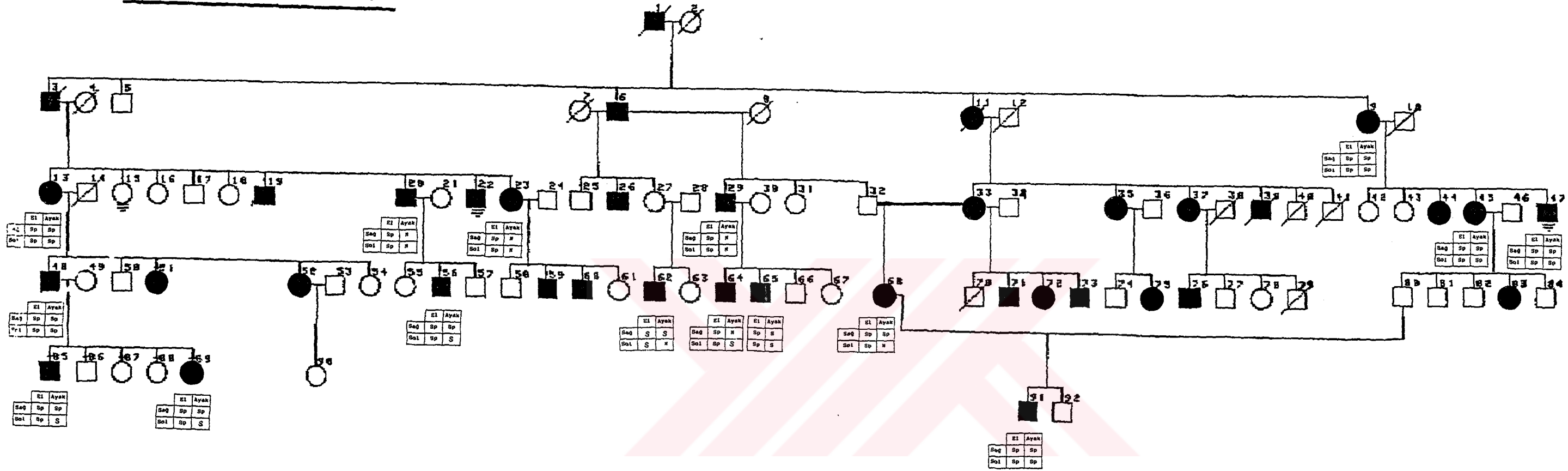


Şekil 2.5 : Dördüncü sinpolidaktili ailesi. Kindred master pedigr I-2 numaralı bireyden başlatılmıştır.

Not : Musap 30'ncu birey 3'ncü aile 98'nci bireyle aynıdır.
Normal 34'ncü birey 3'ncü aile 73'ncü bireyle aynıdır.

NORMAL BİREYLER			
Birey #	Çocuk #	Birey #	Çocuk #
19	5	41	1
20	4	42	9
23	2	43	5
24	6	45	3
29	3	46	5
32	4	56	1
36	2		

SPD-5

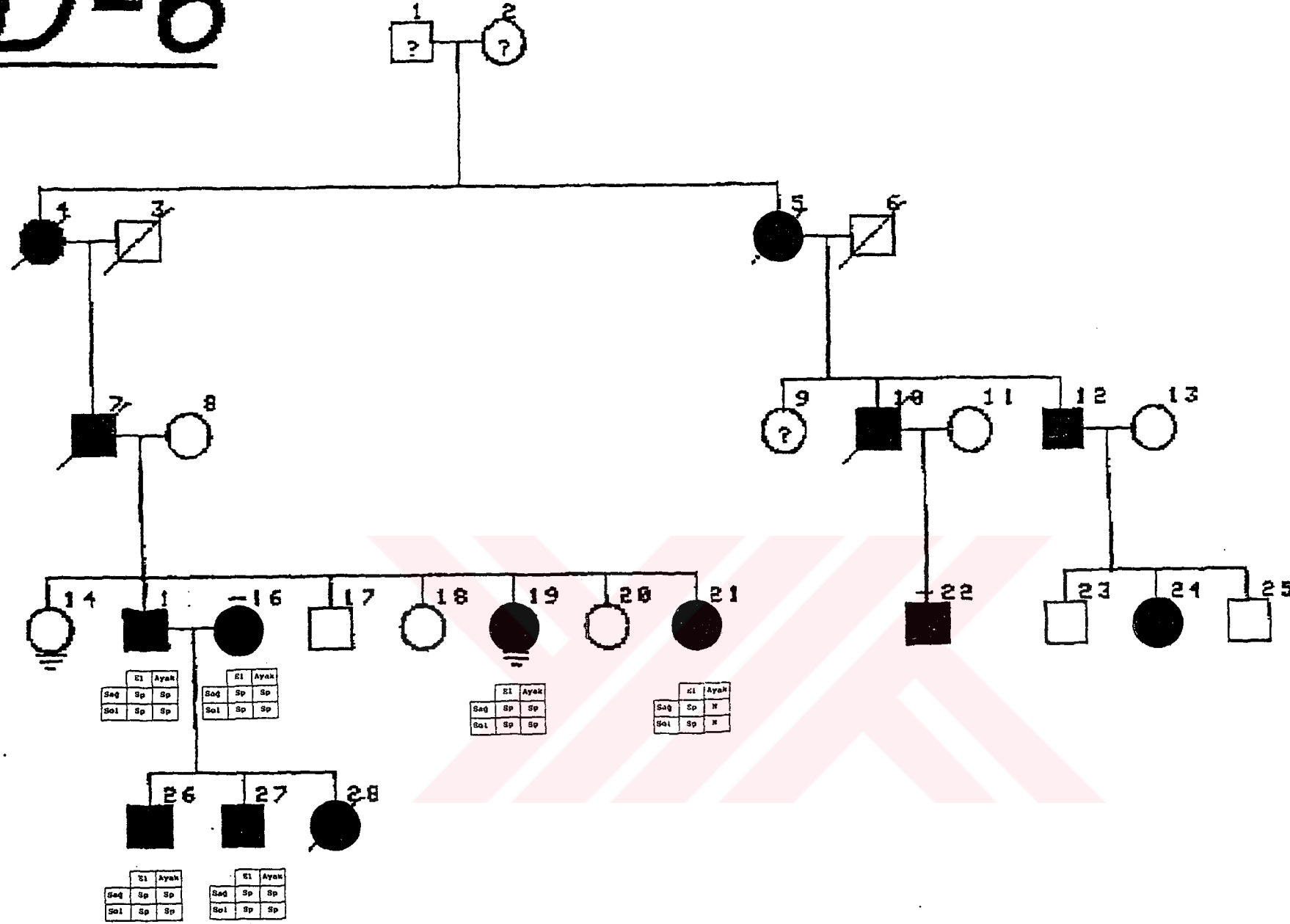


Şekil 2.6 : Beşinci sinpolidaktili ailesi. Kindred master pedigrî III-18'nci bireyden başlatılmıştır.

Not : Musap 19'ncü birey 2'nci aile 14'ncü bireyle aynıdır.
Musap 44'ncü birey 3'ncü aile 33'ncü bireyle aynıdır.
Musap 51'nci birey 6'nci aile 24'ncü bireyle aynıdır.
Normal 16'nci birey 2'nci aile 12'nci bireyle aynıdır.

NORMAL BİREYLER	
Birey #	Çocuk adedi
5	5
17	2
18	2
42	4
43	5
50	3
54	2

SPD-6



Şekil 2.7 : Altıncı sinpolidaktili ailesi. Kindred master pedigrî II-9'ncü bireyden başlatılmıştır. 25'inci birey 4 normal çocuğa sahiptir. 17 ve 18'inci bireyler 5'inci ailedeki 54 ve 50'ncü bireylerle evlidir. Çocukları beşinci ailede gösterilmiştir.

Not : Musap 16'ncü birey 5'inci aile 51'ncü bireyle aynıdır.

Musap 22'ncü birey 1'nci aile 44'ncü bireyle aynıdır.

Normal 23'ncü birey 1'nci aile 23'ncü bireyle aynıdır.