

MULTİPL KONGENİTAL ANOMALİ ve MENTAL GERİLİK OLGULARINDA SİTOGENETİK ARAŞTIRMA

Memnune YÜKSEL*

Kongenital malformasyonların görülme sıklığı incelenen toplumun yaşı ve uygulanan yöntem ile ilgili olmak üzere değişir. Marden ve ark. yeni doğan bebeklerin yaklaşık % 0.7'sinde multipl birincil defektler saptamışlardır (1). Khalili ve ark. ise Missouri'de 6 yıllık bir çalışma bu oranı % 0.82 bulmuşlardır (2). İsveç'te yapılan bir çalışmada % 0.1 bulunmuş (3), 16 ülkenin 24 merkezinde 421.781 gebeliğin incelenmesinde ise bu oran % 0.2 bulunmuştur (4). Türkiye'de 1971 yılında yapılan bir araştırmada bu oran % 1.09 bulunmuştur (5). Malformasyonların en sık nedeni genetik anomalilerdir (6). Çok az bir kesimi de bilinen teratojenlere bağlıdır (7).

Multipl konjenital malformasyonlara yol açan genetik anomaliler; a) Major gen mutasyonları, b) Multifaktöryel kalıtım, c) Kromozom anomalileri olmak üzere üç gruptur. Major gen mutasyonları multipl veya izole malformasyonlara yol açmaktadır (8). Multifaktöryel kalıtım ise birçok konjenital anomaliye neden olabilmektedir ve yaklaşık 200 çocuktan birinde (% 0.5) bu tip kalıtıma bağlı konjenital malformasyon saptanmaktadır (6). Kromozom anomalilerinin yol açtığı malformasyonlar ise genel olarak multipl konjenital malformasyonlardır. Ayrıca bu olgularda ağır mental gerilik de saptanmaktadır. Bunların bir bölümü Down sendromu (trisomi 21), trisomi 13 veya 18 gibi oldukça iyi tanımlanmış klinik sendromlardır. Bu nedenle klinik olarak tanınmaları kolaydır ve kromozom analizi ile de tanı tamamlanır. Multipl konjenital anomalilerin önemli bir bölümü ise bilinen kromozomal sendromlara veya tek gen mutasyonunun yol açtığı sendromlara sokulamamakta, ayrıca etyolojilerinde başka bir genetik ya da çevresel etmen de bulunmamaktadır. Bu grup tüm konjenital malformasyonların yaklaşık % 30'unu oluşturmaktadır.

Son yıllarda sitogenetik bilim dalındaki hızlı ilerlemeler, bilinen kromozomal sendromlar (Down send. vb.) dışında, kromozomların çeşitli sayı ve yapı anoma-

* A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Doçenti

lilerinin etyolojisi tüm aydınlatılmamış multipl konjenital malformasyonların oluşmasında rol oynadığını göstermiştir. Çeşitli ülkelerden yayınlanan tek tek olguların benzer özellikler gösterdiği dikkati çekmektedir. Bununla beraber kromozom aberasyonları ile fenotipik değişiklikler arasındaki ilişki bilinen sendromlar dışında iyi tanımlanmamıştır.

Multipl konjenital anomalilerde kromozom aberasyonlarının görülme oranı çeşitli ülkelerde, kullanılan yöntem ve seçilen kriterlerle de ilgili olmak üzere değişik bulunmaktadır (9 - 14).

Bu çalışma multipl konjenital anomaliler ve mental gerilik gösteren çocuklarda kromozom anomalilerinin sıklığını hesaplamak ve kromozom anomalileri ile fenotipi arasındaki ilişkiyi saptamak üzere plânlanmıştır. Gelişim yönünden birbirinden ayrı en az 3 malformasyon ile birlikte mental veya psikomotor gerilik gösteren olgular çalışmaya alınmış, bilinen bir sendroma giren (örneğin Down send.) ve etyolojisinde belirli bir çevresel etmen saptanan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Kromozom anomalileri ile fenotip arasında belirli bir ilişkinin bulunduğunu söylemek için hasta toplumunda gözlenen anomalilerin normal kişilerde ne oranda bulunduğunu saptamak düşüncesi ile fenotipik olarak normal görünen bir grupta da sitogenetik inceleme yapılmıştır.

MATERYAL ve YÖNTEM

Materyal, 1972 - 1978 yılları arasında A.Ü. Tıp Fak. Çocuk Polikliniğine müraaat eden veya Kadın - Doğum Kliniğinde doğan bebeklerden konjenital anomaliler veya mental ve psikomotor gerilik nedeni ile incelenmek üzere genetik seksiyonumuza gönderilen hastalardır. Bu tip hastalar arasında en az üç ayrı malformasyonla birlikte belirgin mental gerilik veya psikomotor gerilik gösterenlerden kesin bir kromozomal, genetik veya çevresel ajanın yol açtığı bir sendroma girmiyen 50 çocuk materyalimizi oluşturmuştur. Belirgin mental gerilik veya özellikle 1 yaşın altında belirgin psikomotor gerilik gösterenlerde psikolojik zekâ testleri uygulanmaksızın zekâ geriliği tanısı klinik gözlemlere dayanılarak konmuştur. 6 yaşın üzerinde olan ve klinik olarak zekâ geriliği kuşkulu bulunanlarda zekâ testleri değerlendirmede yardımcı olmak üzere kullanılmıştır.

Yaşları 1 - 40 arasında değişen ve fenotipik olarak normal görünen 32 normal kişi çalışmamızda kontrol grubu olarak kullanılmıştır.

Bütün olgularda sitogenetik araştırma için venöz kan ve lenfosit kültürü kullanılmıştır. Bu amaçla Moorhead ve ark. nın lenfosit kültürü yöntemi değiştirilerek uygulanmıştır (15).



Resim : I - A,B,C,

Kromozom elde etme yöntemi :

- I — Kültür ortamı 80 cc. Tc Medium 199 + 20 cc. fetal calf serum + 1 cc PHA + 10.000 ünite penisilin + 10.000 mikrogram streptomisin.
- II — Kolşisin : 1 : 25.00 dilüsyon
- III — Hipotonik solüsyon (0.075 MKCI)
- IV — Fikzatif (3 kısım mentonal + 1 kısım glasiel asetik asid)
- V — Hidroliz işlemi (HCl)
- VI — Giemsa boyası [5 ml. Giemsa (Merck) + 95 ml. distile su + NH₄ OH (0.15 N).]

İçinde 5 ml. kültür ortamı olan şişelere hastalardan alınan 0.3 ml. heparinli venöz kan konduktan sonra 72 saat 37°C'lik etüvde bırakıldı. 3. gün işleme başlanmadan 2 saat önce şişelere 0.1 ml. kolşisin solüsyonu kondu. 2 saat sonra etüvden çıkarılan kültür ortam ve kan karışımı 5 dak. 800 rpm de santrifüj edilip üzerindeki sıvı atıldıktan sonra hücre kümesine 5 ml. hipotonik solüsyon eklenerek 15 dak. etüvde dinlendirildi. 5 dak. santrifüj edildi. Üzeri döküldükten sonra geride kalan hücre kümesi üzerine 5 ml. fikzatif eklenerek santrifüj edildi ve bu son işlem 2 kere yinelenildi. Üzerindeki sıvı atıldıktan sonra altta kalan hücre kümesi birkaç damla fikzatif ile homojen bir solüsyon biçimine getirildi ve yayma yapılarak havada kurutuldu. Preparatlar hidroliz edildikten sonra Giemsa ile boyandı. Üzerleri Kanada balsamı ile kapatılarak mikroskopla incelendi.

Hasta ve normal kişilerden elde edilen kromozom preparatları rastgele kodlanmış ve körlemesine incelenmiştir. Her olguya ait kromozom preparatlarında en az 20 metafaz plâğı sayılmıştır. Modal sayıda değişiklik saptananlarda ise bu sayı 50 - 80 arasındadır. Non - modal sayıdaki bütün metafazların ve modal sayı gösterenlerde ise en az iki metafazın resmi çekilmiş karyotip analizleri yapılmıştır.



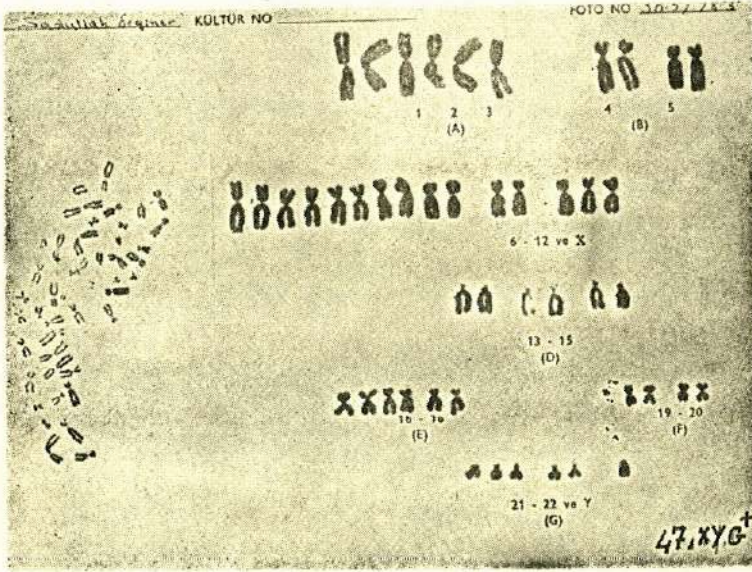
Resim : I - D

Sonuçlar ve Patoloji Saptanan Olgular :

I — Esas materyalimizi oluşturan 50 olgunun 13'ü kız, 37'si erkekti. Bunlardan 46'sında belirgin bir kromozom sayı ya da yapı anomalisi saptanamamıştır (Tablo 1). Patoloji saptanan 4 olgu aşağıda ayrıntılı olarak anlatılacaktır. Mental ge-

rilik ve multipl konjenital anomali gösteren çocuklarda kromozom anomalisi oranı bu çalışmamızda % 8 olarak bulunmuştur.

II — Kontrol grubumuzu oluşturan ve yaşları 1 - 40 arasında değişen 20 erkek, 12 kızdan oluşan normal fenotipli kişilerde ise hiçbir kromozom anomalisine veya varyantına ratslanmamıştır.



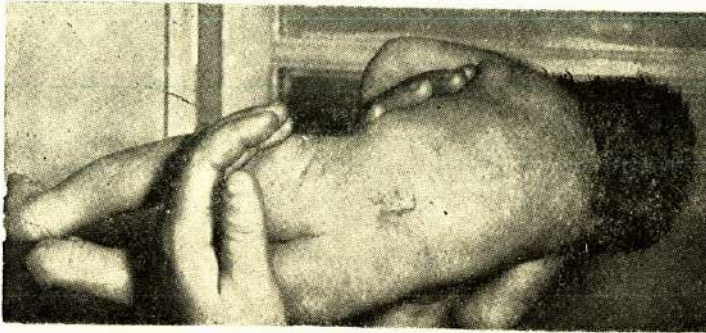
Resim : I - E

Patoloji Saptanan Olgular :

Olgu I (S.E. Gen. Dos. No. 504) : 13 yaşında erkek çocuk. Anne 50 yaşında ve diabetli, baba 52 yaşında ve sağlıklı. Normal bir gebelik ve doğumla doğmuş. Fizik, motor ve mental gelişmesi geri imiş. Fizik muayenede belirgin somatik ve mental gelişme geriliğine ek olarak yüz başa oranla küçük ve asimetrikti. Burun belirgin ve gaga biçiminde idi. Gözlerde antimongolid çekim ve hafif pitosis, hipertelorizm ve strabismus saptandı. Mikrognati, dar ve yüksek damak, düşük kulak, kriptorşidizm, penis küçüklüğü vardı. Aort odağında 2/6 dereceden diastolik üfürüm duyuldu. El parmakları ince ve uzun olan hastamızda kas yapısı zayıftı (Resim 1 A,B,C,D). Psikolojik testlerle zekâ yaşı kronolojik yaşına göre çok geri bulundu. Hastanın kromozom kültürlerinden elde edilen metafaz plâklarının incelenmesinde bütün plâklarda 47 kromozom sayıldı. Karyotipinde fazla olan kromozomun G grubuna benzediği görüldü (Resim I E) Y kromozomu ötekilerden belirgin olarak ayrılıyordu (47, XY, G+).

Olgu II (S. K. Gen. Dos. No. 104) : Üç günlük bir kız çocuk olan 2. olgumuzun anne ve babası 34 yaşında ve sağlıklı idi. 18 aylık erkek kardeşi ise normaldi. Normal bir gebelikten sonra zamanında ve normal doğumla doğan bebeğin boyu 40 cm., ağırlığı 2.500 kg. ve baş çevresi 32 cm. idi (Resim II A ve B). Ağlaması çok zayıftı. Fizik muayenede hipotoni, zayıf Moro refleksi saptandı. Bütün vücut ince tüylerle kaplı idi. Burun belirgin, çene küçüktü, gözler şiş, filtrum uzundu. Damak yüksekti. Kalkaneus çıkıntılı idi. Oksipital bölge basık, boyun kısa idi. Sağ elde simian çizgisi saptandı. Bunların dışında major bir anomali yoktu. Çocuk eve gittikten 1.5 ay sonra exitus oldu. Bu arada ağırlık artması ve gelişme görülmedi.

Sitogenetik incelemede perifer kan kromozom kültürlerinde bütün metafazlarda 47 kromozom sayıldı. Karyotip analizlerinde ise fazla olan kromozomun F grubuna uyduğu görüldü (47, XX, F +) (Resim II C ve D). Seks kromatini incelenmesinde hücrelerin % 25'inde tek bir cisimcik saptandı. Anne ve babanın karyotipleri normaldi.



Resim : II - A

Olgu III (H. T. Gen. Dos No. 035) : 2.5 aylık erkek bebeğin annesi 20, babası 23 yaşında. Ailenin ilk çocuğu olan olgumuz normal bir gebelik ve doğumla evde doğmuş. Aile doğduğunda normal bebeklere göre çok küçük ve zayıf olduğunu söyledi. Fizik muayenede ağırlık 3.200 kg., boy 48 cm. başı çevresi 35 cm. idi. Alın geniş ve fontanel çok açıktı. Gözlerde bilateral ekzoftalmi ve göz dibi incelemesinde papilla kolobumu saptandı. Hipertelorizm, çukur damak, mikrog-nati, düşük ve malforme kulak, parmaklarında fleksiyon deformitesi, pektus ekskavatum vardı. Tonus ileri derecede artmıştı ve psikomotor gelişme geriliği belirgindi (Resim III A ve B).

Kromozom incelenmesinde 80 metafazda 58'inde 47, XY, E+ geri kalan 22'sinde ise 46,XY karyotipi saptandı (Resim III C ve D).

Olgu IV (B.Ö. Gen. Dos. No. 268) : 1.5 aylık erkek bebek. Anne 27, baba

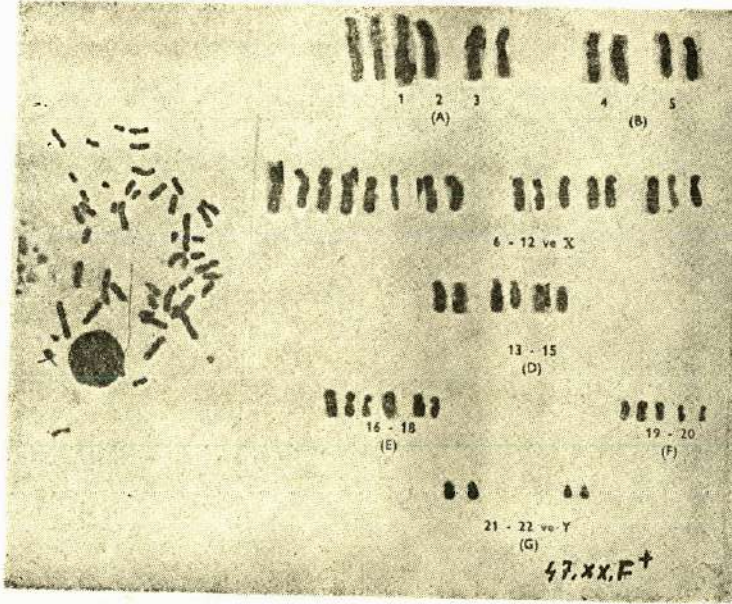
35 yaşında ve sağlıklı. 4 yaşındaki bir kız kardeşi sağlıklı. Normal bir gebelikten sonra ve normal doğumla doğan bebek, doğduğunda 2.000 kg. ağırlığında ve 46 cm. boyunda imiş. 1.5 aylık iken çeşitli anomalileri nedeni ile genetik seksiyonumuza müracaat eden bebek 2.400 kg. ağırlıkta ve 47 cm. boyunda idi. Baş çevresi 36 cm., oksipital bölge çıkıntılı, kulaklar düşük, gözler ve alt çene normale göre küçüktü. Damak dar ve yüksekti. El parmakları birbiri üzerine kıvrıktı. Skrotum ve penis küçüktü testisler yoktu ve 2. dereceden hipospadias vardı. Avuç içinde bilateral simian bulunuyordu. Çocukta belirgin hipertoni ve opistotoni görüldü. Kal-



Resim : II - B

çada abduksiyon sınırlı idi. Umbilikal herni vardı. Kalb incelemesinde pulmoner stenoza ait klinik, radyolojik ve elektrokardiografik değişiklikler saptandı. Hasta 4 aylık iken evde bilinmiyen bir nedenle exitus oldu (Resim IV A,B).

Kromoz analizlerinde 55 metafazda 47,XY, E+ ve 20 metafazda 46,XY karyotipi saptandı (Resim IV C ve D).



Resim : II - C

TARTIŞMA

Bu çalışma mental gerilik ve multipl konjenital malformasyon gösteren ve etyolojilerinde bilinen bir kromozomal, tek gen mutasyonu veya intrauterin çevresel bir etmen saptanmayan çocuklarda kromozom sayı ya da yapı anomalilerinin sıklığını saptamak ve kromozom anomalisi gösterenlerde fenotip ile genotip arasındaki ilişkiyi göstermek üzere plânlanmıştır. Mental geriliğin kriter olarak seçilmesinin nedeni, bu bulgunun hemen bütün kromozom anomalilerinde bildirilmesidir. En az 3 anomali gösteren olguların seçilmesinde ise daha önce yapılan çalışmalar esas alınmıştır. Marden ve ark. yeni doğanların % 13'ünde minor bir anomali, % 0.76'sında 2 minor anomali, % 0.05'inde ise 3 minor anomali saptamışlardır (1). Bu son grupta major bir anomali % 90 oranında bulunmuştur. Bu veriler göz önüne alınarak çalışmamıza major ve minor anomali sayısı en az 3 olan çocuklar alınmıştır. Smith ve Bostian major anomaliyi «kişinin sosyal ya da işlevsel durumu üzerine etkisi olan ve genellikle cerrahi ya da kozmetik sonucu olan

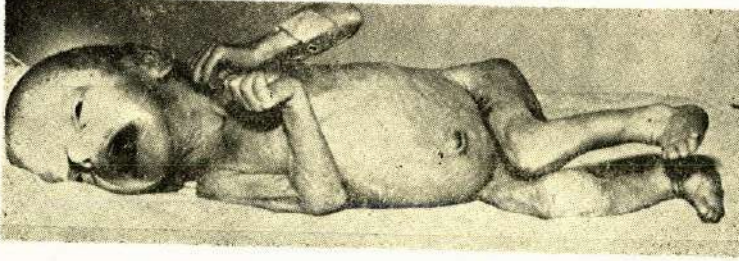
anomaliler» olarak, minor anomaliyi ise «medikal ya da kozmetik sorun oluşturmayan anomaliler» olarak tanımlamaktadır (16). Bu yazarlar idyopatik mental geriliği olan çocuklarda yaptıkları bir araştırmada % 42 olguda üç ya da daha çok anomali bulmuşlardır ki, bunların % 78'i minor anomalidir. Mental gerilikli çocuklarda üç ya da daha çok anomalinin görülmesi, mental geriliğin prenatal kökenli olduğunu kuvvetle düşündürmektedir. Bu nedenle bu çocuklarda kromozom anomalilerinin saptanma olasılığı vardır.



Resim : II - D

Bu kriterler esas alınarak incelenen 50 olgudan 4'ünün de major kromozom anomalisi saptanmıştır (% 8). Bu konuda hemen benzer hasta toplumlarında çeşitli ülkelerden yapılan araştırmalardan değişik sonuçlar alınmaktadır. Summit'in Wisconsin'de (A.B.D) 1969 yılında yaptığı bir çalışmada bu tip 50 hastada kromozom anomalisi % 8 bulunmuştur (8). Atnip, Memphis (A.B.D) de 1971'de 200 çocukta yaptığı bir araştırmada bu oranı % 7.5 saptanmıştır (9). Carakushansky 1971 yılında Rio de Janeiro (Brezilya) da 35 çocukta yaptığı bir çalışmada % 14.2 oranında kromozom anomalisi saptanmıştır (10). Daly 1970'da Wisconsin (A.B.D) de 50 hastada yaptığı bir araştırmada % 16 oranında bulmuştur (11). Daha sonra 1976'da Magnelli aynı bölgede, fakat 50 kişilik başka bir grupta bantlama yöntemi ile % 14 oranında kromozom anomalisi bulmuştur (12). Chebofarev (Rusya) 1974'de multipl konjenital malformasyon gösteren 35 yenidoğan bebekte Down sendromu dışında kromozom anomalisi sıklığını % 18.2 bulmuştur (13). Çeşitli

toplumlarda değişik oranlara rastlanması o bölgenin genetik ve çevresel karakteristikleri ile ilgili olabilir. Ayrıca bazı laboratuvarlarda son yıllarda uygulanan yeni bantlama teknikleri ile daha önce gözden kaçan kimi anomalilerin bu sıklığı arttırılabileceği düşünülebilir de yukarıda söz edilen Wisconsin'de aynı toplumdan yapılan iki ayrı çalışmada Giemsa yöntemi ile sıklık % 16 iken, Q - bantlama ile daha düşük oranda, % 14 bulunmuştur (11,12).

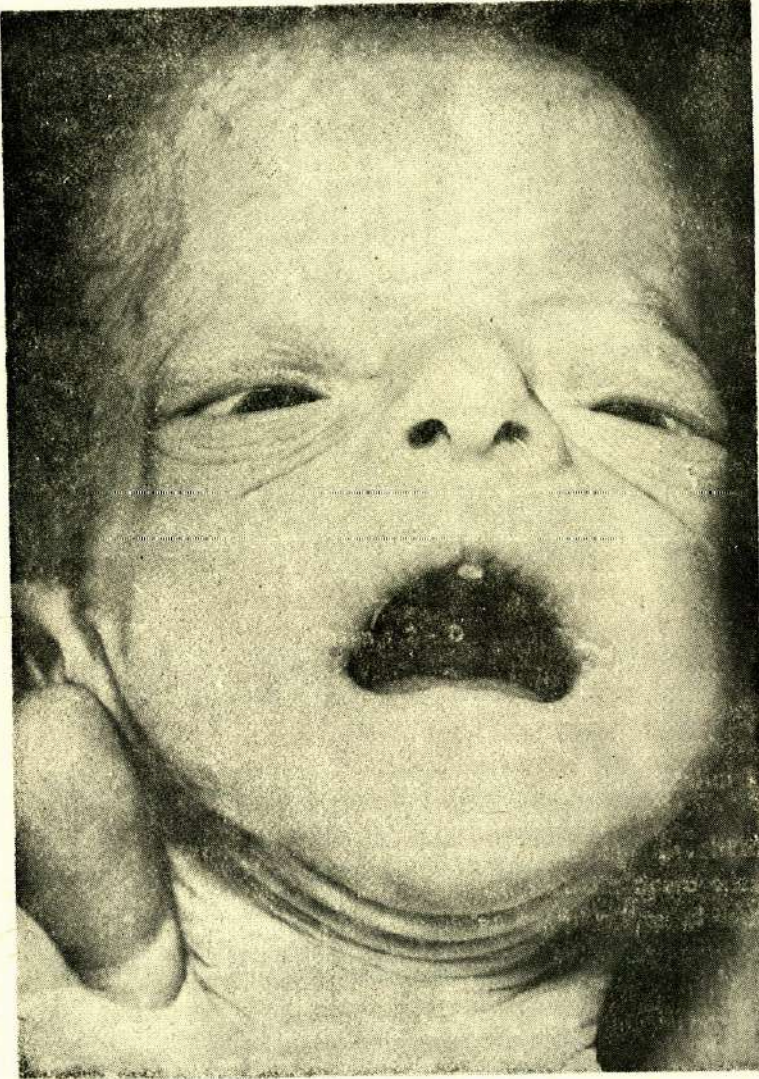


Resim : III - A

Görünüşte normal olan kişilerde bile kromozom yapısında bazı varyasyonlara rastlanmakta ve bunlar kromozom varyantları olarak değerlendirilmektedir (13). Mental gerilik ve multipl anomalileri olan bir çocukta rastgele böyle bir varyant saptanırsa yanlış olarak defektin nedeni sanılabilir. Normal kişilerde yapılan kromozom çalışmalarının bu varyantları ortaya çıkarmada yardımcı olacağı düşüncesi ile çalışmaya aldığımız normallerde hiçbir kromozom anomalisi ya da varyantı saptamadık. Literatürde kontrol grubu kullanılarak yapılan iki araştırmadan birinde hasta grubunda kromozom anomalisi % 16, ötekinde % 14 bulunmuş, 50'şer kişilik kontrol gruplarında ise hiçbir anomaliye rastlanmamıştır (12,13). Summit'in 50 kişilik hasta grubunda, elde ettiğimiz sonuçlara benzer biçimde % 8 oranında anomali saptanmış 50 kontrolde ise hiçbir anomali görülmemiştir (9). Kontrol grubumuzda saptanamayan kromozom anomalilerinin, hasta toplumunda dört olguda bulunmasının rastlantı olma olasılığı Fisher'in testine göre 0.132'dir ($P > 0.05$) Bununla beraber literatürdeki öteki araştırmalarda da kontrol grubunda hiçbir anomalinin görülmediği dikkate alınır, kromozomal dengesizlikle fenotip arasında yakın bir ilişki olduğu ve etyolojisi açıklanamayan bu tip anomalilerde kromozom araştırması gerektiği ileri sürülebilir.

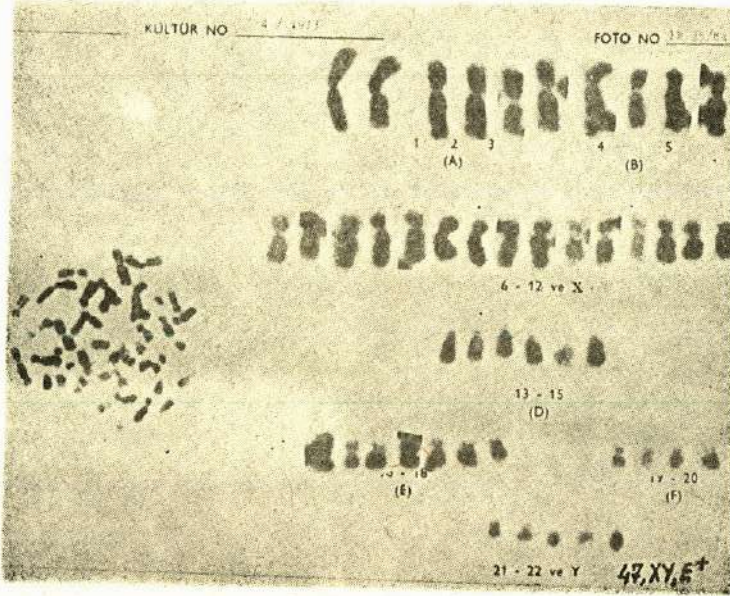
Kromozom anomalileri ile fenotipik değişiklikler arasındaki korrelasyonu göstermek bakımından patoloji gösteren olguların özelliklerini literatürde bu tip anomaliler ile karşılaştırdık. Birinci olgumuzun karyotipinde 47, XY, G+ bulundu. Olgumuzda klinik olarak Down sendromunun hiçbir belirtisi yoktu. Mongolizmin özelliklerini göstermeyen fakat G grubunda ekstra bir akrosentrik kromozom içeren olgular çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Bu olguların fenotipleri çok de-

gişik özellikler göstermekte ise de benzer yönleri ile bir "Trisomi 22" sendromuna yol açtıkları kabul edilmektedir (17,18,19). Literatürdeki olgularda en sık görülen ve bizim olgularımızda da birçoğu bulunan fenotipik özellikler kraniofasiyel asimetri ile birlikte mikrosefali, gözlerde antimongoloid çekiklik, ptosis ve strabismus, uzun veya gaga burun, uzun filtrum, preauriküler deri parçası ve/veya malforme kulak, uzun ince parmaklar, mental ve motor gerilik ve genel hipotoni; daha az rastlanan öteki özellikler ise yarı damak, mikrognati, kalp anomalisi, ingui-

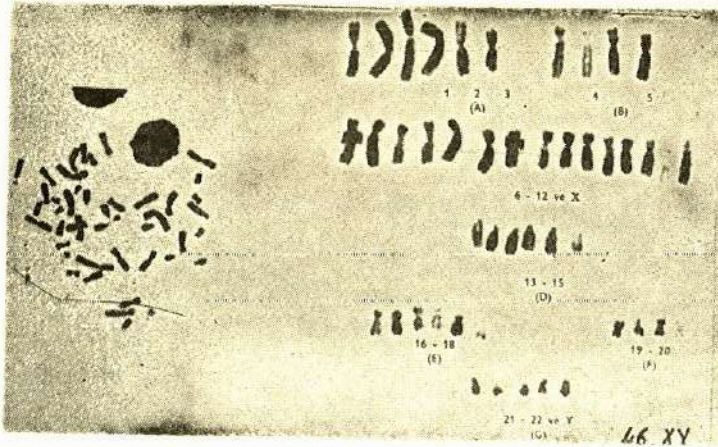


Resim : III - B

nal herni, kriptorşidizm, konjenital kalça çıkığıdır (17-22). Olguların çoğunda durağan olarak bulunan patolojik özellikler nedeni ile sendromun tıpkı mongolizm gibi klinik tanısı olanaklı olabilir. Bizim olgumuzda G grubundaki ekstra kromozom morfolojik olarak Y kromozomuna benzememektedir. Ayrıca klinik patolojisi, literatürde bantlama yöntemleri ile ekstra olan G kromozomunun 22. kromozom olduğu saptanan olgulara büyük benzerlik göstermektedir. Bütün bu ne-



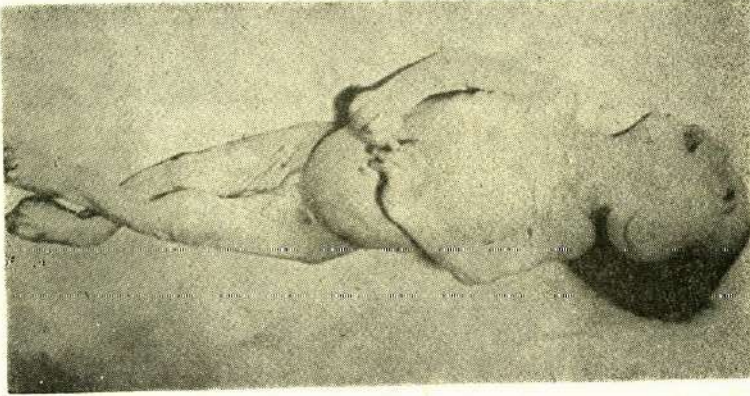
Resim : III - C



Resim : III - D

denlerle bantlama yöntemini uygulayamamıza karşın bu olguyu "Trisomi 22" sendromu olarak kabul ettik.

İkinci olgumuzda F grubunda ekstra bir kromozom saptanmıştır. Literatürde F kromozomunun kimi kez dev satellitli G kromozomu ile karışabileceği bildirilmişse de, olgumuzda Down sendromunun klinik belirtilerinden hiçbirinin bulunmaması, böyle bir olasılığı uzaklaştırmaktadır (23). Literatürde "Trisomi F" olarak bildirilen az sayıda olgu bulunmaktadır. "Trisomi 20" olarak bildirilen bir olguda mikrosefali, zayıf ve kedi ağlamasına benzer ses, belirgin burun, derine yerleşmiş gözler, mikrognati, vücutta uzun tüyler, bir elde simian çizgisi, baş sütürlerinde genişleme, belirgin topuk ve palatum ovigale gibi minor anomaliler, mental ve motor gelişme geriliği ve hipotoni vardı (24). Krmpotic ve ark. "Trisomi 20" olarak düşündükleri bir ailevi translokasyon olgusu bildirmişler ve belirgin fizik anomaliler olmadığından bu sendromun tanınmadığı varsayımını ileri sürmüşlerdir (25). Ayrıca otopside sonra akciğer dokusunda "Trisomi 20" saptanan bir yeni-



Fesim : IV - A

doğan olgusunda ise ağır gastrointestinal sistem anomalileri ve spinal displazi saptanmıştır (26). Literatürdeki bu olgularda ve bizim olgumuzda ortak özellikler fizik ve psikomotor gelişme geriliği, hipotoni ve acaip yüz görünümüdür. Halen bu sendromun kesin özellikleri olgu sayısının çok az olması nedeni ile saptanamamıştır. Olgumuzda ekstra F görünümündeki kromozom bantlama çalışması yapılmadığı için X kromozomunun sentromer bölgesi ya da kısa kollarının isokromozomu da olabilir. Bununla beraber seks kromatin çalışmalarında yalnız bir tane Barr cisimciğinin görülmesi bu olasılıkları uzaklaştırmıştır.

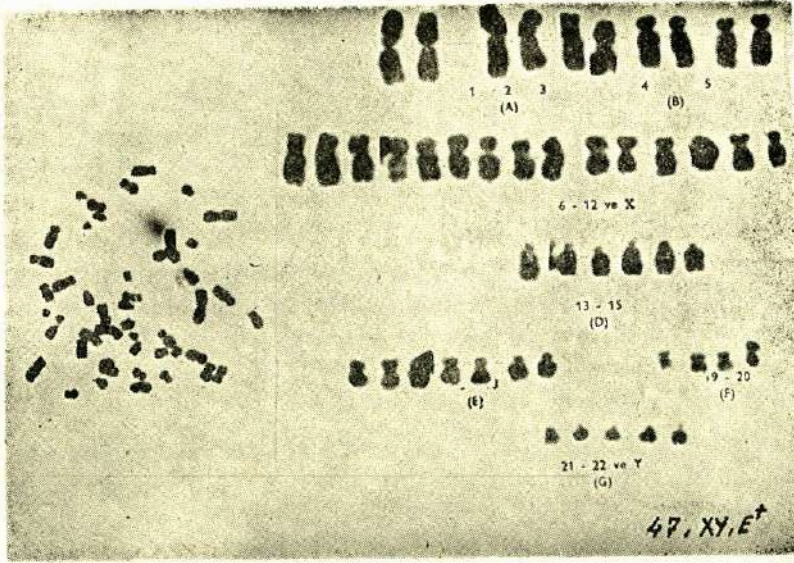
Son iki olgumuzda mosaik "Trisomi E" saptandı. "Trisomi E"nin görülme sıklığı değişik çalışmalarda 1 : 4800 - 1 : 500 arasında bildirilmektedir (27,28,29). Mosaik biçimler ise daha nadirdir ve trisomik hücre dizisinin normal hücre dizisine oranına göre klinik tablonun ağırlığı da değişmektedir.

"Trisomi E" için tipik klinik belirtiler mikrosefali ve mikrognati, belirgin oksipit, üst üste binmiş parmaklar, çeşitli kalp anomalileridir (30). Mosaiklerde klinik tablo genetik denge bozukluğunun derecesi ile ilgili olarak daha hafiftir (31). Olgularımızda mosaik olmalarına karşın sendromun birçok belirtilerinin bulunmasını mosaik hücre dizisinin normal hücre dizisine oranla daha çok olması ile açıklayabiliriz.



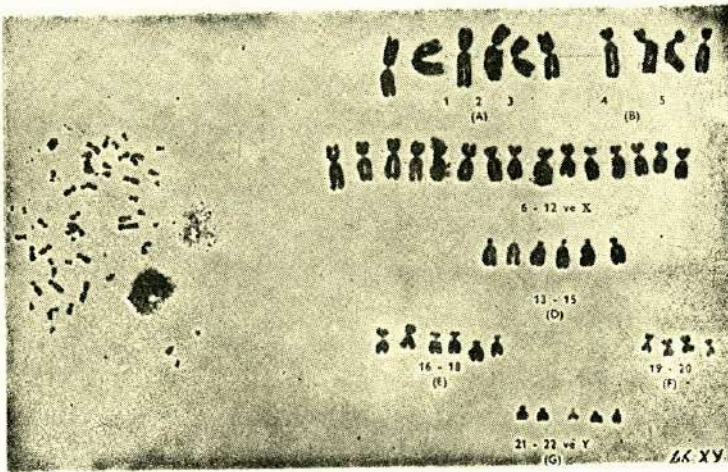
Resim : IV - B

Böylece bu araştırma sonucunda klinik olarak belirli bir sendroma sokulamayan dört olguda karyotip incelemeleri ile belirgin kromozom anomalileri saptanmış ve etyolojilerinin aydınlatılması olanaklı olmuştur.



Resim : IV - C

Kromozom anomalileri ile fenotip arasındaki kesin ilişkinin ortaya çıkarılması için mental gerilik ve konjenital malformasyonlu çocuklarda bu tip araştırmaların daha çok sayıda yapılması ve fenotip ve genotip arasındaki ilişkinin doğru olarak belirlenmesi için, normal görünen kişilerde yapılan kromozom araştırmalarının kontrol olarak kullanılması gereklidir.



Resim : IV - D

ÖZET

Multipl konjenital anomali ve mental gerilikli olgularda sitogenetik araştırma yapıldı. Yaşları 1 gün - 18 yaş arasında değişen total 50 olgu, etyolojisi bilinmeyen multipl konjenital anomaliler ve mental gerilik göstermeleri nedeni ile araştırıldı. Kromozomlar lenfosit kültürlerinde incelendi. Hastalardan ve 32 normal kontrolden elde edilen korozom preparatları rastgele kodlandı ve körlemesine incelendi. Kontrol grubunda hiçbir kromozom anomalisine rastlanmadı. 50 hastadan 4'ünde (% 8) kromozom anomalisi saptandı. Bunlar 13 yaşında bir erkek çocukta 47,XY,G+ (olasılıkla trisomi 23); 3 günlük bir kız çocukta 47, XX, F+ (trisomi 20?) ve daha önce tanı konmamış 2.5 aylık 1.5 aylık iki erkek çocukta mosaik "Trisomi 18" sendromu idi.

50 kişilik hasta grubundan 4 kişide kromozom anomalisi görülmesine karşılık, 32 kişilik kontrol grubunda hiç görülmemesi istatistik olarak önemli değildir. Literatür ve çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar kromozom anomalileri ile fenotip arasında bir neden ve etki ilişkisine ait kanıtlar göstermekle beraber, istatistik olarak kesin bir sonuç için daha çok sayıda hasta ve normal kontrollerde çalışmaya gereksinim vardır.

SUMMARY

**Cytogenetic Investigations in Cases of Multiple
Congenital Anomalies and Mental Retardation**

A total of 50 patients aged 1 day - 18 yrs. were selected for the study because of mental retardation and multiple congenital anomalies of unknown etiology. The chromosomes were studied in cultured lymphocytes. Chromosome preparations from the patients and from the 32 normal controls were randomized, coded and examined blindly.

No chromosomal abnormalities were found in the controls. Of the 50 affected children, 4 (8 %) were found to have chromosomal abnormalities. These included : one year old male with a karyotype of 47,XY,G+ (presumably trisomy 22); one 3 days old female with a karyotype of 47,XX,F+ (trisomy 20?) and two male infants (2.5 and 1.5 months old) with previously undiagnosed mosaic 18 - trisomy syndrome.

The occurrence of chromosomal abnormalities in 4 of 50 patients compared with none 32 controls is not statistically significant. Evidence for a cause - and - effect relationship between chromosomal abnormalities and phenotypes is probable, but more data are needed for a statistically significant conclusion.

ADI VE SOYADI	GENETİK DOSYA NO.	YAŞ	CİNSİYET	KARYOTİP
T.B	454	1 gün	E	46, XY
O.A	281	1 gün	E	46, XY
Y.C	108	1 gün	E	46, XY
S.K	104	1 gün	E	47, XY,F+
Ö.B	101	2 gün	E	46, XY
Y.T	374	2 gün	K	46, XX
B.B	052	3 gün	E	46, XY
A.B	045	3 gün	E	46, XY
H.Y	029	4 gün	E	46, XY
S.K	509	4 gün	K	46, XX
S.B	100	4 gün	K	46, XX
C.B	273	5 gün	E	46, XY
S.T	057	7 gün	E	46, XY
Y.B	277	7 gün	E	46, XY
S.B	369	9 gün	E	46, XY
B.U	420	12 gün	E	46, XY
A.Ö	247	14 gün	K	46, XX
M.Ö	245	15 gün	E	46, XY
M.T	030	20 gün	E	46, XY
H.C	232	30 gün	E	46, XY
A.Ç	272	30 gün	K	46, XX
B.Ö	268	1,5 ay	E	47, XYE+ /46, XY
Y.Y	626	1,5 ay	K	46, XX
D.C	107	2 ay	K	46, XX
H.T	035	2,5 ay	E	47, XYE+ /46, XY
G.C	231	3 ay	K	46, XX
H.K	238	3 ay	E	46, XY
E.Ü	399	4 ay	E	46, XY
Y.P	269	5 ay	E	46, XY
M.C	117	5 ay	E	46, XY
M.E	026	5 ay	E	46, XY
S.Ö	264	6 ay	K	46, XX
G.E	625	7 ay	E	46, XY
N.B	111	1,5 v.	K	46, XX
T.T	249	1,5 v.	E	46, XY
C.S	430	2 v.	E	46, XY
C.B	051	2 v.	K	46, XX
S.G	027	2 v.	E	46, XY
A.C	290	4 v.	E	46, XY
Z.D	025	4,5 v.	K	46, XX
İ.B	110	5 v.	E	46, XY
D.D	005	6 v.	K	46, XX
S.B	276	6,5 v.	E	46, XY
N.Ö	103	7 v.	E	46, XY
R.V	040	8 v.	E	46, XY
H.D	106	9 v.	E	46, XY
E.A	278	10,5 v.	E	46, XY
M.Ö	003	13 v.	E	46, XY
S.E	504	13 v.	E	47, XY, G+
H.C	175	18 v.	K	46, XX

Tablo : 1

KAYNAKLAR

- 1 - Marden, P. M. Smith, D. W. ; McDonald, M. J. : Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. A study of 4412 babies by surface examination for anomalies and buccal smear for sex chromatin. *J. Pediatr.*, 64 : 357, 1964.
- 2 - Khalili, A. Marienfeld, C. J., Wright, H. T., Weiss, E. S. : An approach to the estimation of the true number of congenital malformations. *Pediatrics*, 46 : 712, 1970.
- 3 - Kallen, B., Winberg, J. : A swedish register of congenital malformations. *Pediatrics*, 41 : 765, 1968.
- 4 - Goldman, A. S. : Congenital malformations and a world survey. *Clin. Pediat. (Philadelphia)* 6 : 675, 1967.
- 5 - Say, B., Tunçbilek, E., Balcı S., Yalçın, Z. : Türk halkında çeşitli konjenital malformasyonların görülme sıklığı. Hacettepe Üniversitesi Yayınları No. C - 12, 1971.
- 6 - Holmes, L. B. : Congenital malformations. *NEJM* 295 : 204, 1976.
- 7 - Shepard, T. H. : Catalog of teratogenic agents. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1973.
- 8 - McKusick, V. A. : Mendelian Inheritance in Man : Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes, Fourth ed. Baltimore, Johns Hopkins Univ. Press, 1975.
- 9 - Summitt, R. L. : Cytogenetics in mentally defective children with anomalies : A controlled study. *J. Pediat.* 74 : 58, 1969.
- 10 - Atnip, R. L. et al. : A controlled cytogenetic study of mentally defective children with other anomalies. *Exp. Med. Inter. Cong. Series. No. 233*, p : 18, 1971.
- 11 - Carakushansky, G. et al. : Contribution of chromosomal aberration to the etiology of congenital abnormalities. *Exp. Med. Int. Congress Series No. 233*, p. 39, 1971.
- 12 - Daly, R.F. : Chromosome aberrations in 50 patients with idiopathic mental retardation and in 50 control subjects. *Madison Blind Study III. J. Pediatr.* 77 : 444, 1970.
- 13 - Magnelli, N.C. : Cytogenetics of 50 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies and 50 normal subjects. *Madison blind study IV. Clin. Genet.* 9 : 169, 1976.

- 14 - Chebofarev, A.N. : Frequency of chromosomal aberrations in newborn infants with multiple developmental defects. *Sov. Genet.* 8 : 1329, 1974.
- 15 - Moorhead, P.S., Nowell, P.C. Mellman, W.J., Battips, D.M. and Hungerford, D.A. : Chromosome preparation of leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell. Res.* 20 : 613, 1960.
- 16 - Smith, D.W., Bostian, K.E. : Congenital anomalies associated with idiopathic mental retardation. Frequency in contrast to frequency in controls, in children with cleft lip and plate and in those with ventricular septal defect. *J. Pediat.* 65 : 189, 1964.
- 17 - Hsu, L. et al : Trisomy 22. A clinical entity. *J. Ped.* 79 : 12, 1971.
- 18 - Penchaszadeh, V.B., Coco, R. : Trisomy 22. Two new cases and delineation of the phenotype. *J. Med. Genet.* 12 : 193, 1975.
- 19 - Emanuel, B.S. et al : Abnormal chromosome 22 and recurrence of trisomy-22 syndrome. *Med. Genet.* 13 : 501, 1976.
- 20 - Chaudhuri, A. et al. : A possible case of trisomy 22. *J. Ment. Defic. Res.* 12 : 177, 1968.
- 21 - Goodman, R.M. et al. : The question of trisomy 22 syndrome. *J. Ped.* 79 : 174, 1971.
- 22 - Gustavson, K.H., Hitrec, V., Santresson, B. : Three nonmongoloid patients of similar phenotype with an extra G like chromosome. *Clinical Genetics*, 3 : 135, 1972.
- 23 - Wahlstroin, J. : Identification by fluorescence of apparently extra human F chromosomes as G chromosomes with giant satellitas. *Hereditas (Lund)* 71 : 154; 1972.
- 24 - Wahlström, J. : A case of trisomy 20 ?. *Clin. Genet.* 9 : 187, 1976.
- 25 - Krmptotic, E. et al. : Trisomy F (? 20) Report of a 14 q/F (? 2-) familial translocation. *Ann. Genet.* 14 : 291, 1971.
- 26 - Pan, S.F. et al. : Trisomy of chromosome 20. *Clin. Genet.* 9 : 449, 1976.
- 27 - Hecht, F. et al. : The No. 17-18 (E) trisomy syndrome. *J. Pediat.* 63 : 605, 1963.
- 28 - Conen, P.E., Erkman, B. : Frequency and occurrence of chromosomal syndromes II. *A.J. Hum. Gen.* 18 : 387, 1966.
- 29 - Nielsen, J. et al. : Prevalance of Edwards's syndrome. *Humangenetik* 26 : 113, 1975.
- 30 - Hodes, M.E. et al. : Clinical experience with trisomies 18 and 13. *J. Med. Genet.* 15 : 48, 1978.
- 31 - Shih, I.Y. et al. : Trisomy 18 mosaicism in two siblings. *Clin. Genet. (Kbh)* 5 : 420, 1974.