

Konjenital Malformasyonlu Olgularda Kromozomal Anomaliler

Sezgin GÜNEŞ*, Gülsen ÖKTEN*, Nurten KARA*, Serbülen YİĞİT*,
Şengül TURAL*, Emre TAŞKIN*, Nevin KARAKUŞ*

- ✓ Çalışmamızda konjenital malformasyonlu olgularda kromozomal anomali frekansını belirlemek amacıyla hastaların kromozomal yapısı saptandı. Tüm olgulara standart periferik kan kültürü ve Giemsa bantlama tekniği uygulandı. Sitogenetik analizi yapılan 658 olgudan 130 olgu Down sendromu, 2 olgu Edward's sendromu, 2 olgu Patau's sendromu, 5 olgu Turner sendromu, 1 olgu Klinefelter sendromu, bir olgu tetrazomi X, 5 olgu kromozomal delesyonlu ve 1 olgu da triploidi idi. Hastaların %22.3'ünde kromozomal anomaliye rastlandı. Kromozomal anomalilerin %91'i sayısal, %9'u ise yapısal düzensizliklerdi. Sonuç olarak, konjenital malformasyonlu olgulara rutin karyotip analizi yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: konjenital malformasyonlar, kromozomal anomaliler, sitegenetik

- ✓ **Chromosomal Abnormalities in Cases with Congenital Malformations**

In this study we have investigated the chromosomal constitution of patients with congenital malformations in order to determine chromosomal anomaly frequencies. The conventional GTG banding patterns were routinely employed for chromosome identification. Among the 658 individuals with congenital malformations who were analyzed there were 130 cases of Down's syndrome, 2 of Edward's syndrome, 2 of Patau's syndrome, 5 of Turners syndrome, 1 of Klinefelters syndrome, 1 of tetrazomy X, 5 cases of chromosomal deletion, 1 case of triploidy. We found abnormal chromosomes in 22.3% of patients, 91% of which were numerical abnormalities, remaining 9% being structural variants. We conclude that patients with congenital malformations should be routinely karyotyped.

Key words: congenital malformations, chromosomal disorders, cytogenetic

GİRİŞ

Konjenital anomaliler, doğuştan var olan yapısal, fonksiyonel veya biyokimyasal bozukluklardır. Konjenital anomali görülme sıklığı sosyoekonomik duruma, beslenme alışkanlıklarına, coğrafik bölgelere, ırklara ve çevresel etkenlere bağlı olarak farklılık göstermektedir. Batı toplumlarında, major konjenital malformasyonların %60'nun idiyopatik, %20'sinin multifaktöri-

yel, %7.5'nun monogenik, %6'sının kromozomal, %3'ünün maternal hastalık, %2'sinin konjenital enfeksiyon, %1.5'nin ise ilaç, X-ışınları ve alkol tüketiminden kaynaklandığı bildirilmektedir⁽¹⁾. Bununla birlikte, bu oranlar moleküler genetik ve moleküler sitogenetik tekniklerin kullanımıyla daha fazla olguya tanı konulabileceği için değişebilir. Malformasyonlar tek veya multiple olabileceği gibi klinik açıdan minor veya major olabilir. Yenidoğanlarda major konjenital malformasyonlar, mental retardasyon veya genetik anomali görülme sıklığı %3-4'tür.

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, SAMSUN

Yedi sekiz yaşlarına gelindiğinde bu sıklık yeni görülen ve geç tanı alan genetik anomalilerle iki katına çıktığı belirtilmektedir⁽²⁾. Tunçbilek ve ark., Türkiye’de konjenital malformasyon insidansını %3.5 olarak bildirmişlerdir⁽³⁾.

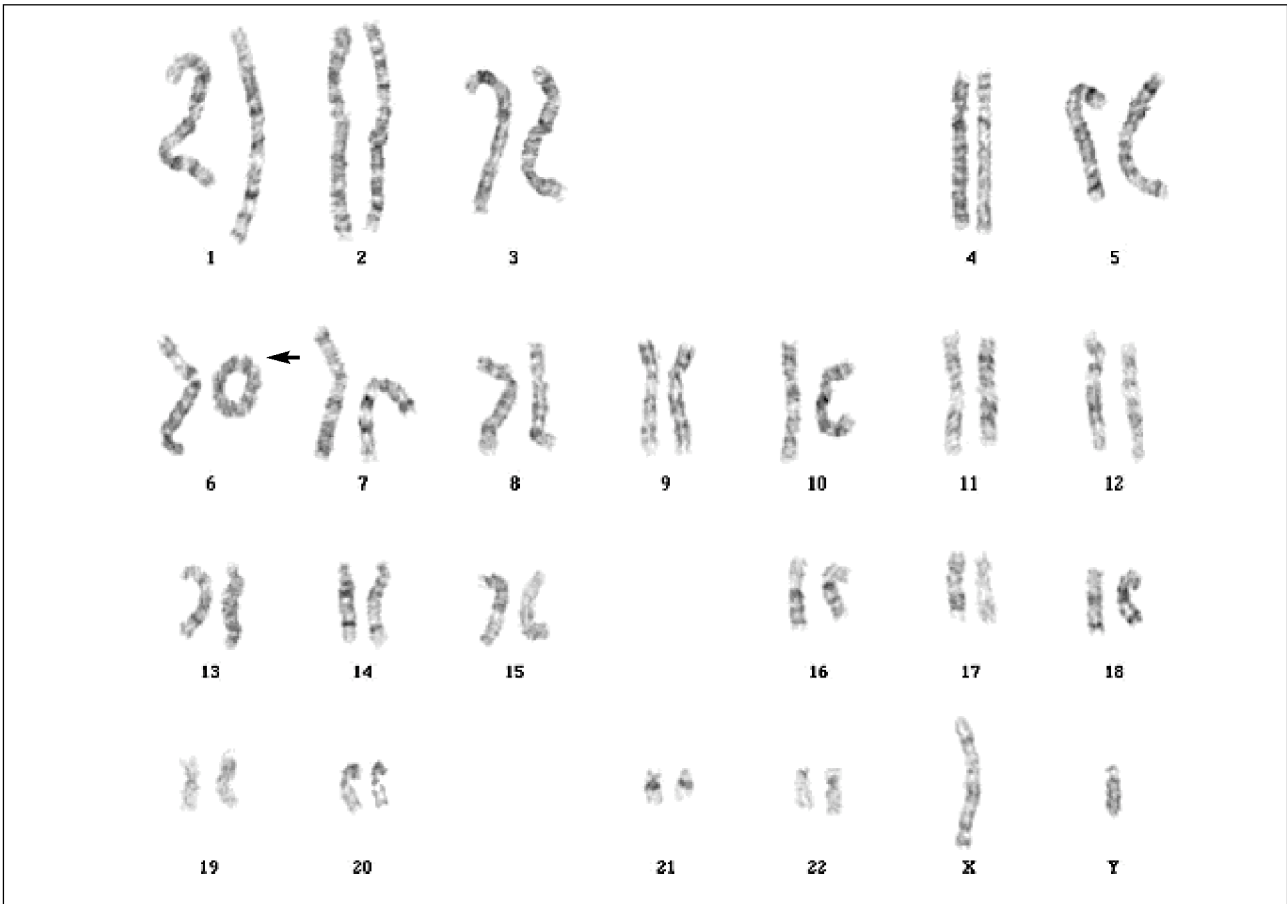
Çalışmamızda Orta Karadeniz bölgesinde, konjenital anomali tanısıyla sitogenetik laboratuvarımıza başvuran hastalarda kromozomal anomali frekansının araştırılması planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Ocak 2000-Aralık 2005 tarihleri arasında OMÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Sitogenetik Laboratuvarına konjenital anomali tanısıyla başvuran toplam 658 hastanın kayıtları ve sitogenetik analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların 561’i (%87.0) pediatri, 44’ü (%6.8) kadın hastalıkları ve doğum, 5’i (%0.8) nöroloji, 4’ü

(%6) üroloji, 2’si (%0.3) diş hekimliği fakültesi polikliniği ve 25’i (%3.9) diğer polikliniklerden başvurmuşlardı.

Tüm olgulara standart periferik kan kültürü ve Giemsa bantlama tekniği (GTG) uygulanarak en az 20 metafaz sayılarak sitogenetik inceleme yapıldı ve olguların kromozom kuruluşu saptandı. Mozaizm görülen olgularda en az 100 metafaz sayılarak mozaizm oranı belirlendi. Sitogenetik inceleme 450 bant düzeyinde yapıldı (Şekil). Anormal veya kuşkulu olgularda C- veya yüksek çözünürlüklü bantlama yöntemleriyle gereken durumlarda fluoresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniği kullanıldı. Karyotipleme International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) kriterlerine göre yapıldı⁽⁴⁾. Yapısal anomali şüphesi olan olgulara ayrıca subtelomerik prob kullanılarak FISH metodu uygulandı. Doku-



Şekil. Ring kromozom 6'lı karyotip.

zuncu kromozomun kısa kol delesyon şüphesi olan üç olguya Vysis Telomer 9 probu paneli (To tel Vysion probe panel, tel Vysion Mix 9 (Vysis), 9p spektrum Green, 9q spektrum Orange, 17q spektrum Orange+ spektrum Green, Cep 17 Aqua) kullanıldı. Ayrıca 18. kromozomun uzun kol delesyonu ve mozaik ring 6 kromozomu gözlenen iki hastaya painting tüm kromozom probu 6 ve 18 kullanılarak FISH metodu uygulandı.

Kayıtların retrospektif olarak incelenmesi nedeniyle bazı olguların kayıtlarının bir bölümüne ulaşamadığı için değerlendirilme yapılamadı. Kromozom anomalisi tespit edilen olguların, anomalinin spontan ya da ailesel olup olmadığını incelemek amacıyla ulaşılan ebeveynlerden periferik kan alınarak sitogenetik inceleme yapıldı. 95 ebeveynin sonuçları da değerlendirmeye alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, soy ağacı bilgileri ve klinik bulguları kaydedildi.

Konjenital malformasyonlar ve kromozomal anomalililer arasındaki ilişki ki-kare testi Risk Oranı (OR, Odds Ratio) ve %95'lik Güven Aralığında (CI, Confidence Interval) hesaplanarak verildi ve olgu sayısının 4'ün altında olduğu durumlarda Fisher exact test kullanıldı. $P < 0.05$ olasılık düzeyi istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına dahil edilen 658 olgunun demografik özellikleri Tablo I'de özetlendi. Dört yüz elli ila beş yüz elli bant düzeyinde yapılan sitogenetik inceleme sonucunda 658 konjenital anomalili hastanın 147'sinde (%22.3) kromozomal anomali tespit edilirken 511 (%78.7) olguda göre normal kromozom kuruluşu belirlendi.

Konjenital malformasyon görülme sıklığı her iki cinsiyet (E: %45.7; K: %54.3) arasında benzer bulundu ($P=0.08$). Konjenital anomalili olguların, ailelerinin anomalili çocuk ve ölen çocuk sayısı ile kromozom anomalisi ilişkisi Tablo II'de özetlenmiştir. Toplam 147 (%22.3) olguda kromozomal anomali tespit edildi. Kromozomal anomalilerin %91'i sayısal, %9'u ise

Tablo I. Olguların Demografik Özellikleri.

Olgu sayısı	658	
Ortalama yaş±SD	4.8±7.56	
Yaş aralığı	0-8	
Cinsiyet	Erkek	301 (%45.7)
	Kız	357 (%54.3)
Kromozom analizi yapılan ebeveynlerin sayısı	95	
Ebeveynlerin yaş ortalaması	31.82±8.53	

Tablo II. Konjenital Anomalili Çocuğu Olan Ailelerde Görülen Anomalili Çocuk Öyküsü ve Ölen Çocuk Öyküsü.

		Kromozom anomalisi gözlenen olgular	Kromozom anomalisi gözlenmeyen olgular	OR (%95 CI)
Ailesinde anomalili çocuk öyküsü	Ailesinde anomalili yakını olmayan olgular (Referans)	99 (%23)	325 (%77)	-
	Ailesinde bir anomalili yakını olan olgular	41 (%28)	108 (%72)	1.25 (0.80-1.94) p=0.308
	Ailesinde iki ya da daha fazla anomalili yakını olan olgular	7 (%33)	14 (%67)	1.64 (0.58-4.50) p=0.294
Ailedeki ölen çocuk öyküsü	Ölen kardeşi olmayan olgular (Referans)	121 (%21)	383 (%79)	-
	Bir ölen kardeşi olan olgular	26 (%10)	31 (%90)	2.65 (1.46-4.81) p=0.0004
	İki ölen kardeşi olan olgular	0	19 (%100)	
	Üç ya da daha fazla ölen kardeşi olan olgular	0	4 (%100)	

yapısal düzensizliklerdi. Ailesinde anomalili yakını olan olgular ve olmayan olgular karşılaştırıldığında kromozom anomalisi açısından anlamlı bir ilişki bulunamadı (sırasıyla ailesinde bir ve iki anomalili yakını olan olgular, $p=0.308$ ve $p=0.294$). Bir ölen kardeşi olan olgular, ölen kardeşi olmayan olgularla karşılaştırıldığında kromozom anomalisi riskinin 2.65 kat arttığı belirlendi (OR=2.65; %95 CI, 1.46-4.81; $p=0.0004$). Akraba evliliği ile kromozomal anomalisi riski arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Konjenital anomalisi tanısıyla gönderilen olguların kromozom analizi sonuçları Tablo III'de özetlenmiştir.

Yirmi altı olguda (%3.9) kromozomal polimorfimlere rastlandı. Dokuzcu kromozomun perisentrik inversiyonları 6 (%0.9) olguda; 15p+ ve 22p+ polimorfizimleri 3 olguda (%0.46); 9qh+ ve 16qh+ heteromorfizimleri 17 (%2.6) olguda gözlemlendi.

Araştırmamızda kromozom analizi yapılabilen konjenital malformasyonlu olguların ebeveynlerinden 9'unun dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğu belirlendi.

TARTIŞMA

Beş yılı kapsayan retrospektif çalışmamızda konjenital anomalisi tanısıyla sitogenetik laboratuvarına başvuran olguların %22.3'ünde kromozomal anomalisi tespit edildi. Konjenital malformasyonlu olgularda kromozomal anomalisi frekansı farklılıklar göstermektedir. Kromozomal anomalisi frekansı %15.3-32.2 olarak bildirilmiştir⁽⁵⁻¹¹⁾. Konjenital malformasyonlu olgularda, kromozomal anomalisi frekansındaki fark olgu seçimindeki kriterler, olgu sayısı ve uygulanan sitogenetik metodolojiden kaynaklanabilir. Hastaların büyük çoğunluğunda (%78) normal kromozom kuruluşu belirlenmesine rağmen, bu hastaların bir kısmında submikroskopik yeniden düzenlenmeler bulunabilir. Bu yeniden düzenlenmelerin konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle belirlenmesi mümkün değildir.

İncelenen grupta en sık gözlenen anomaliler kombine anomaliler (%14.6), mongoloid görü-

Tablo III. Konjenital Anomalili Olgularda Belirlenen Kromozomal Anomaliler.

Karyotip sonuçları	Olgu Sayısı (n) (%)
Anomali tipi Sayısal Anomaliler Otozomal poliploidiler 69,XXX	1 (%0.7)
Otozomal anöploidi Down Sendromu 47,XX,+21 47,XY,+21 46,XY,rob(13q;21q),+21 46,XX,rob(21q;21q),+21 46,XY,rob(21q;22q),+21 46,XY,rob(14q;21q), +21 47,XX,+21/48,XX,+21,+mar 46,XY/47,XY,+21	64 (%43.2) 54 (%36.5) 1(%0.7) 2 (%1.4) 3 (%2.0) 1 (%0.7) 1 (%0.7) 4 (%2.7)
Trizomi 18 47,XY, +18	2 (%1.4)
Trizomi 13 47,XX,+13 47,XX,+13/46,XX	1 (%0.7) 1 (%0.7)
Cinsiyet kromozomu anomalileri Erkekler 47,XXY	1 (%0.7)
Kızlar Turner Sendromu 45,X 45,X/46,XX 45,X/46,XY1 (%0.7) 46,XX/46,X,iXq	2 (%1.4) 1 (%0.7) 1 (%0.7)
Tetrazomi X 48,XXXX	1 (%0.7)
Dengesiz yeniden düzenlenmeler 46,XX,del9p 3 (%2.0) 46,XY,mos r(6) 46,XX,del18q	1 (%0.7) 1 (%0.7)
Toplam	147

nüm (%11.7), atipik yüz görünümü (%6.0), el ve ayak deformiteleri (%4.0) idi. Diğer anomaliler ise daha özgül ve daha az sıklıkla görülmekteydi. Konjenital anomalili bireylerin %59.1'inde başka anomalili çocuk öyküsü bulunmazken, %16.7'sinde bir anomalili çocuk ve %1.2'sinde ise iki anomalili çocuk öyküsü bulunmaktaydı.

Ailesinde anomalili yakını olan ve olmayan

olgular karşılaştırıldığında kromozom anomalisi açısından anlamlı bir ilişki bulunamadı (sırasıyla ailesinde bir ve iki anomalili yakını olan olgular, $p=0.308$ ve $p=0.294$). Bulgularımız literatür bilgileriyle çelişmektedir⁽¹²⁾, verilerimizin farklı hastalık gruplarını kapsıyor olmasıyla açıklanabilir.

Bir ölen kardeşi olan olgular, ölen kardeşi olmayan olgularla karşılaştırıldığında kromozom anomalisi riskinin 2.65 kat arttığı belirlendi (OR=2.65; %95 CI, 1.46-4.81; $p=0.0004$). Bulgularımız literatür bilgileriyle paralellik göstermektedir. Akraba evliliği ile kromozomal anomalisi riski arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Akrabalık, otozomal resesif hastalık riskini arttırmaktadır. Sonuçlarımız, klasik literatür bilgileriyle paralellik göstermektedir⁽¹²⁾.

Konjenital anomalili olgular arasında en sık görülen kromozomal anomalisi ve trizomi, Down sendromuydu (DS) (%18). Down sendromlu 130 olgunun cinsiyet oranları benzerlik göstermekteydi (%52 kız/48 erkek). Santos ve ark. yaptıkları küçük çalışmada kız olguların sayısının erkek olgulara oranla daha fazla olduğunu bildirirken⁽¹³⁾, Astete ve ark. Down sendromlu hasta grubunda yaptıkları geniş ölçekli çalışmada kız erkek oranını benzer bulmuşlardır⁽¹⁴⁾. DS olguların karyotipleri farklılık göstermektedir. DS, 118 olguda 21 trizomisi, 7 olguda Robertsonian translokasyon ve 4 olguda da mozaik 21 trizomisi şeklindeydi.

Edward's sendromu (47,XY,+18 ve 47,XX,+18) iki olguda gözlemlendi. Giaccardi ve ark., trizomi 18 fetüslerinin spontan abortus olarak atıldıklarını bildirmiştir⁽¹⁵⁾. Terme ulaşan mozaikizm göstermeyen olgularda ise post-natal yaşam olguların %80'inde 1-2 ay ile sınırlıdır. Olgularımızdan birinin 3 ay yaşadığı aile tarafından bildirildi.

Patau's sendromu (47,XX,+13 ve 47,XY,+13) iki olguda gözlemlendi. Yaşam ile bağdaşmayan sendromun tanısı genellikle yaşamın ilk günlerinde yapılmaktadır⁽¹⁶⁾. Olguların biri klasik Patau's sendromu iken diğeri mozaikizm göstermekteydi. Somatik mozaikizm gösteren

olguların yaşam süresi normal hücrelerin varlığından dolayı farklılık göstermekte ve daha geç tanı almaktadır. Klasik Patau's sendromlu olgunun yaklaşık üç ay yaşadığı öğrenildi.

Konjenital anomalisi on tanısıyla gönderilen olgularda en sık görülen cinsiyet anomalisi Turner sendromuydu. Somatik mozaikizm (45,X/46,XX; 45,X/46,XY ve 46,XX/46,X,iXq) üçte iki oranında klasik Turner sendromundan (45,X) daha sık rastlandı. Birer olguda gözlenen Klinefelter sendromu ve tetrazomi X (48,XXXX) görülen diğer cinsiyet anomalileriydi.

Triploidi olguları, konsepsiyonların yaklaşık %2'sini oluşturur ve genellikle erken spontan abortuslarla sonuçlanır⁽¹⁷⁾. Yaşam ile bağdaşmayan poliploidilerin tanısı genellikle yaşamın ilk günlerinde yapılmaktadır. Olgunun prenatal takibinde intra uterin gelişme geriliği (IUGR) ve kranial ventrikülomegali tanısı konulmuş ve doğumdan 12 gün sonra eks olmuştur.

Beş olguda dengesiz kromozomal yeniden düzenlenmeler belirlendi. Alfi's sendromu 4.5 milyonda bir gözlenen nadir bir kromozom anomalisidir⁽¹⁸⁾. Alfi's sendromu tanısı alan üç olguda 9. kromozomun kısa kolunda delesyon belirlendi. Olguların 2'sinde monozomi 9p bir olguda ise der(9) tespit edildi. Olgular klasik Alfi's sendromu klinik özelliklerini göstermekteydi. Bir olguda *de novo* 46,XX,del18q tespit edilmiştir. Bir olguda 18. kromozomun uzun kol delesyonu (18 q-) tespit edildi. Olguda görülen mental retardasyon, üçgen yüz, işitme kayıpları, uzun ve uçları ince parmaklar, ayak parmaklarının anormal implantasyonu gibi klinik bulgular, literatürde belirtilen Grouchy sendromu bulguları ile paralellik göstermekteydi⁽¹⁹⁾.

Perisentrik inversiyonlar en sık 9. kromozomda görülmektedir. Taşıyıcılarda genellikle inv(9)(p11q12)'nin bilinen bir zararlı etkisi yoktur. Düşük veya dengesiz kromozom yapılı çocuk için bir risk getirmez ve normal bir varyant olarak kabul edilmekle birlikte mental retardasyon ve gelişme geriliği olan hastalar da bildirilmiştir. Kromozom analizi yapılan bireylerin yaklaşık %1'inde görülmektedir⁽²⁰⁾. Dokuzuncu kromozomun perisentrik inversiyon

sıklığı (%1) çalışma grubumuz da benzerlik göstermektedir.

SONUÇ

Orta Karadeniz Bölgesi'nde, konjenital anomali tanısıyla sitogenetik laboratuvarımıza başvuran hastalarda kromozomal anomali frekansısı %22.3 olarak belirlendi.

TEŞEKKÜR

Sitogenetik laboratuvarında rutin periferik kan kültürü ve banlama tekniklerini başarıyla uygulayan sağlık teknisyenlerimiz Mustafa DÜZ, Hanife AK, Murat FİDAN ve Burcu ÜRESİN'e teşekkür ederiz.

Geliş Tarihi : 05/10/2006

Yayına kabul tarihi : 22/12/2006

Yazışma adresi :

Sezgin GÜNEŞ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

55139 Kurupelit / SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Connor JM, and Ferguson-Smith MA. Essential Medical Genetics. London, Blackwell Scientific Publications 2nd edition, 1997; 178.
2. Milunsky, A. Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention, and Treatment. Baltimore, Johns Hopkins University Pres, 3rd edn, 1992; 58-67.
3. Tuncbilek E, Boduroglu K, Alikasifoglu M. Results of the Turkish congenital malformation survey. Turk J Pediatr 1999; 41: 287-97.
4. Mitelman F. ISCN: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel: Karger; 1995.
5. Fryns JP, Kleczkowska A, Dereymaeker A, et al. A genetic-diagnostic survey in an institutionalized population of 173 severely mentally retarded patients. Clin Genet 1986; 30: 315-23.
6. Fryns JP, Volcke PH, Haspeslagh M, et al. A genetic diagnostic survey in an institutionalized population of 262 moderately mentally retarded patients: the Borgerstain experience. J Ment Defic Res 1990; 34: 29-40.
7. Dereymaeker AM, Fryns JP, Haegeman J, et al. A genetic-diagnostic survey in an institutionalized pop-

- ulation of 158 mentally retarded patients. Clin Genet 1988; 34: 126-34.
8. Gustavson, HK, Hagberg G, and Sars K. Severe mental retardation in Sweedish country. Epidemiology, gestational age, birth weight and associated CNS handicaps in children born 1959-70. Acta Pediatr 1977; 43; 343-79.
9. Laxova R, Ridler, MAC and Bower-Bravery, M. An etiological survey of the severely retarded Hertfordshire children who were born between January 1,1965 and December 31, 1967. Am. J. Med Genet 1977; 1: 76-86.
10. Coco R, Penchaszadeh VB. Cytogenetic findings in 200 children with mental retardation and multiple congenital anomalies of unknown cause. Am J Med Genet 1982; 12: 155-73.
11. Cora T, Demirel S, Acar A. Chromosomal abnormalities in mentally retarded children in Konya region Turkey. Genet Couns 2000; 11: 53-5.
12. Nussbaum, Robert L, Willard, Huntington F. Thompson and Thompson Medical Genetics Elsevier Science Health Science 2004; 59 and 309.
13. Santos CB, Boy RT, Santos JM et al. Chromosomal investigations in patients with mental retardation and/or congenital malformations. Genet Mol Biol 2000; 23: 703-7.
14. Astete C, Youlton R, Castillo S, et al. Clinical and cytogenetic analysis of 257 cases of Down's syndrome. Rev. Chil Pediatr 1991; 62: 99-102.
15. Verhoeven WM, Feenstra I, Van Ravenswaay-Arts C et al. Neuropsychiatry and deletions of 18q; case report and diagnostic considerations. Genet Couns 2006; 17: 307-13.
16. Duarte AC, Cunha E, Roth JM et al. Cytogenetics of genetic counseling patients in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil. Genet Mol Res 2004; 3: 303-8.
17. Iliopoulos D, Vassiliou G, Sekerli E et al. Long survival in a 69,XXX triploid infant in Greece. Genet Mol Res 2005; 4: 755-9.
18. Christ LA, Crowe CA, Micale MA et al. Chromosome breakage hotspots and delineation of the critical region for the 9p-deletion syndrome. Am J Hum Genet 1999; 65: 1387-95.
19. Loevner LA, Shapiro RM, Grossman RI et al. White matter changes associated with deletions of the long arm of the chromosome 18 (18q- syndrome): A dysmyelinating syndrome? Am J Neuroradiol 1996; 17: 1843-8.
20. Sudha T, Jayam S. Pericentric inversion in homologues of chromosome 9. Indian J Pediatr 1992; 59: 759-763.