

Ruhsal Hastalığı Olan Kadınlarda X-Kromatini Üzerine Bir Çalışma

Dr. Mehmet Elbistan, Dr. M.Nail Alp, Dr.Turgay Budak

Dicle Ü. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Ondokuzmayıs Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

✓Elazığ Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde tedavi edilen 75 kadın olguda normal x-kromatin sıklığının yaşla ilişkisi ve x-kromatin anomali sıklığı araştırıldı. Bulguları 19 sağlıklı kadından oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Araştırma populasyonunda incelenen toplam 7001 hücrede x-kromatin anomali gözlenmedi. Olgularda normal gözlenen ortalama x-kromatin sıklığı, şizofrenik grupta % 31.0 psikotik grubunda % 30.5 ve oligofrenik grubunda % 31.2 olarak belirlendi. Bu değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve aradaki farkları anlamlı bulundu ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$). Her hasta grubu kadınlarda menapoz öncesi ve sonrası dönemde belirlenen normal x-kromatin oranları, her grup menapoz öncesi ve sonrası bakımından kendii içinde istatistiksel olarak test edildi. Aradaki farkların anlamsız olması ($p>0.05$), kadın olgularda normalde görülen x-kromatin sıklığı ile yaş arasında ilişki olmadığını gösterdi.

Anahtar Kelimeler: : Psikiyatrik hastalarda x-kromatin sıklığı

A Study of X-Chromatin in mentally ill females

✓The frequency of x-chromatin anomalies and the correlation between the normal x-chromatin and age have been examined in 75 female patients admitted to Elazığ psychiatric Hospital. Results were compared to those obtained from a control group of 19 healthy women. x-chromatin anomaly has not been observed in any of the 7001 cells examined. It has been found that the frequencies of average normal x-chromatin were 31.0% in the schizophrenic group, 30.5 % in the psychotic group and 31.2% in the oligophrenic group. These data have been compared with that of the control group and differences between those groups were statistically significant ($p<0.05$, $P<0.05$, $p<0.05$).

There was no significant difference between premenopause and postmenopause values in both the mentally ill patients and the control group. For this reason, it has been concluded that there was no relation between the frequency of normal x-chromatin and the age ($p>0.05$).

Key words: Frequency of x-chromatin, Mentally ill patients.

Normalde memeli dişilerde bulunan x-kromatin, 1949 yılında kedi sinir hücrelerinde çalışan Barr ve Bertram tarafından ilk kez belirlenmiş özel bir genetik oluşumdur. Bu, memeli dişilerin tüm vücut hücrelerin interfaz safhasında çekirdek zarına yapışık olarak bulunur ve deoksiribonükleik asit (DNA) yapısındadır. Bu konudaki çalışmalar, bu oluşumun diş memelilerin embriyonal gelişimin 16. gününde rastgele inaktifleşen x kromozomlarından biri olduğunu göstermiştir. Yanak mukozasından kolayca sağlanan x-kromatinin, erkek ve kadınlarda x kromozomu düzensizliklerinin tanısında yararlı sonuçlar verdiği ve normal kadınlarda

görülme sıklığının % 20-80 arasında değiştiği gerçeği klasik bilgiler arasındadır ¹.

Psikiyatrik hasta populasyonlarında x-kromatin ve kromozom analiz çalışmaları, ruhsal bozukluklara neden olan bazı otozomal kromozom anomalileri yanında, x kromozomu anomali sıklığının da yüksek olduğunu göstermiştir. Bununla beraber kromozom anomali olan olgularda zeka geriliğinden ruhsal bozukluğa ve hatta şizofreniye yatkınlık olduğu anlaşılmıştır 2-18.

Psikiyatrik hastalarda kromozom anomali sıklığı dikkate alınarak, ülkemizin her bölgesinden hastası bulunan Elazığ Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nin kadın olgu-

larında normal x-kromatin sıklığının yaşla ilişkisini ve x-kromatin anomali sıklığını belirlemek üzere bu çalışma planlandı.

MATERYAL VE METOD

Araştırma popülasyonunu Elazığ Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde psikiyatrik tedavisi sürdürülen 34 şizofren, 24 psikoz (farklı psikozları kapsamakta, paranoid psikoz v.s.) ve 17 oligofren olmak üzere toplam 75 kadın olgu oluşturdu. Hastalar, hastanede görevli psikiyatri uzmanlarının Diagnostik and statistical manual of mental disorders (DSM III R) kriterlerine göre belirledikleri tanıları dikkate alınarak gruplandırıldı. Ondokuz sağlıklı kadından kontrol grubu oluşturuldu.

X-kromatin preparatı hazırlamak amacıyla yanak mukozasından her hastada ayrı bir spatülle elde edilen epitel hücreleri, hasta kodu yazılmış temiz iki lama yayıldıktan sonra Guard yöntemiyle boyandı¹. Her olguda x-kromatin analizi için 100 hücre değerlendirmeye alındı ancak bazı olgularda hücre yetersizliği nedeniyle 80 hücre incelendi^{15,16,19}.

X-kromatini normale göre küçük veya büyük olduğundan şüphe edilen ve anomali gözlenmiş olgularda kromozom analizi yapmak amacıyla Moorhead ve ark.²⁰'nin geliştirdikleri standart tekniğin modifiye şekli olan tüm kan tekniği yöntemi^{1,21,22} uygulandı.

Menapoz öncesi ve sonrası dönemde olguların normal x-kromatin sıklığını belirlemek amacıyla, olgular ve kontrol grubu 39 yaşına kadar menopoz öncesi, bu yaş üstünde menopoz sonrası olmak üzere iki gruba ayrıldı⁶. İstatistiksel karşılaştırmada iki oranı karşılaştıran Students-t testi kullanıldı²³.

BULGULAR

Araştırma popülasyonunun 34 şizofren, 24 psikoz ve 17 oligofren olmak üzere toplam 75 olgusunda 7001 hücre, kontrol grubu 19 kadında ise 1847 hücre x-kromatin bakımından değerlendirildi. Hastalar ve kontrol grubuna ait 8848 hücrede x-kromatin anomalisi gözlenmedi. Ancak, mikroskopik inceleme sırasında x-kromatini normalden küçük ve büyük olduğu şüphesi edinilen 5 şizofren olguda kromozom analizi yapıldı.

Analiz sonuçları olgularda yapısal x kromozom düzensizliğinin olmadığını gösterdi.

15-45 yaş sınırları arasında dağılışı gösteren kontrol grubunda; yaş ortalaması $x=29.21$, SD: 7.308, incelenen 1847 hücrede ortalama normal x-kromatin sıklığı % 27.6, menopoz öncesi % 26.2 ve menopoz sonrası % 30.5 olarak belirlendi (Tablo I). Kontrolün menopoz öncesi ve sonrası sıklık değerleri arasındaki istatistiksel fark anlamsız bulundu ($p>0.05$). Buna göre, x-kromatin sıklığının yaşla ilişkisi olmadığı düşünüldü.

19-60 yaş sınırları arasında dağılışı gösteren, yaş ortalaması $x=35.60$, 50:10.016 olan şizofren grubun 34 olgusunda, incelenen 3089 hücrede ortalama normal x-kromatinsıklığı % 31.0, menopoz öncesi % 32.2 ve menopoz sonrası % 29.1 olarak hesaplandı (Tablo II). Bu gruba ait menopoz öncesi ve sonrası normal x-kromatin sıklık değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$) bulundu. Sonuçta bu grupta da normal x-kromatin sıklığı ile yaş arasında ilişki kurulamadı.

16-59 yaş sınırları arasında dağılışı gösteren, yaş ortalaması $X=34,33$, 30:10.600 olarak hesaplanan psikotik grubun 24 olgusunda, incelenen 2239 hücrede ortalama X-kromatin sıklığı % 30,5, menopoz öncesi % 31,0 ve menopoz sonrası % 28,8 şeklinde belirlendi (Tablo III). Bu grubun menopoz öncesi ve sonrası normal X-kromatin sıklık değerleri arasındaki fark da anlamsız bulundu ($p>0.05$). Normal X-kromatin görülme sıklığının yaşla ilişkili olmadığı görüldü.

20-54 yaş sınırları arasında farklı yaştaki 17 oligofren hastanın yaş ortalaması $x=33.40$, SD:11.443 olarak hesaplandı. Bu grubun incelenen 1673 hücresinde ortalama normal x-kromatin sıklığı % 31.2, menopoz öncesi % 30.2 ve menopoz sonrası % 32.2 değerlerinde görüldü (Tablo IV). Menapoz öncesi ve sonrası sıklık değerleri arasındaki fark anlamsız ($p>0.05$) bulundu. Bu bakımdan normal x-kromatin sıklığının yaşla ilişkisi saptanamadı.

Ayrıca, üç hasta grubunun ortalama, menopoz öncesi ve sonrası dönemlerine ait normal x-kromatin sıklık değerleri, kontrol grubu değerleriyle istatistiksel olarak karşılaştırıldı (V). Sonuçta, psikotik ve oligofrenik hasta grubunda menopoz öncesi, üç hasta grubunda ise ortalama x-kromatin

Tablo I. Kontrol Grubu Kadınlarda Menapoz Öncesi ve Sonrası Dönemde Normal x-kromatin Oranları ve p Değerleri

Yaş Dönemi	Kadın Sayısı	İncelenen Hücre Sayısı	X-kromatin Görülen Hücre Sayısı	X-kromatin Yüzdesi	p
Menapoz öncesi	13	1262	331	26.2	>0.05
Menapoz sonrası	6	585	179	30.5	>0.05
Toplam	19	1847	510	27.6	

Tablo II. Şizofren Kadınlarda Menapoz Öncesi ve Sonrası Dönemde Görülen Normal x-kromatin Oranları ve p Değerleri

Yaş Dönemi	Kadın Sayısı	İncelenen Hücre Sayısı	X-kromatin Görülen Hücre Sayısı	X-kromatin Yüzdesi	p
Menapoz öncesi	21	1904	614	32.2	>0.05
Menapoz sonrası	13	1185	346	29.1	>0.05
Toplam	34	3089	960	31.0	

Tablo III. Psikotik Kadınlarda Menapoz Öncesi ve Sonrası Dönemde Görülen Normal X-kromatin Oranları ve p Değerleri

Yaş Dönemi	Kadın Sayısı	İncelenen Hücre Sayısı	X-kromatin Görülen Hücre Sayısı	X-kromatin Yüzdesi	p
Menapoz öncesi	19	1760	546	31.0	>0.05
Menapoz sonrası	5	479	138	28.8	>0.05
Toplam	24	2239	684	30.5	

Tablo IV. Oligofrenik Kadınlarda Menapoz Öncesi ve Sonrası Dönemde Görülen Normal X-kromatin Oranları ve p Değerleri

Yaş Dönemi	Kadın Sayısı	İncelenen Hücre Sayısı	X-kromatin Görülen Hücre Sayısı	X-kromatin Yüzdesi	p
Menapoz öncesi	11	1075	336	30.2	>0.05
Menapoz sonrası	6	598	204	32.2	>0.05
Toplam	17	1673	540	31.2	

Tablo V. Kontrol Grubu Kadınlarda Menapoz Öncesi ve Sonrası Dönemde Normal x-kromatin Oranları ve p Değerleri

Hasta Grubu	Yaş Dönemi	İncelenen Hücre Sayısı	X-Kromatin Görülen Hücre Say.	İncelenen Hücre Sayısı	X-Kromatin Görülen Hücre Say.	p
Şizofreni	Menapoz öncesi	1904	32.2	1262	26.2	>0.05
	Menapoz sonrası	1185	29.1	585	30.5	>0.05
Toplam		3089	31.0	1847	27.6	<0.05
Psikoz	Menapoz öncesi	1760	31.0	1262	26.2	<0.01
	Menapoz sonrası	479	28.8	585	30.5	>0.05
Toplam		2239	31.8	1847	27.6	<0.01
Oligofreni	Menapoz öncesi	1075	30.2	1262	26.2	<0.05
	Menapoz sonrası	598	32.2	585	30.5	>0.05
Toplam		1673	31.2	1847	27.6	<0.01

sıklık değeri anlamlıyken ($p>0.05$, $p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.01$), menapoz sonrası değerler üç hasta grubunda da anlamsız görüldü ($p>0.05$). Şizofrenik grubun X-kromatin sıklık değerleri psikotik ve oligofrenik hasta gruplarının değerleriyle karşılaştırıldı ve aralarındaki fark anlamsız bulundu ($p>0.05$). Anlamlılık ifade eden değerler, normal x-kromatinin kontrolde göre hasta grubu kadınlarda daha sıklıkla görüldüğünü göstermektedir.

TARTIŞMA

Yirminci yüzyılın ortalarından günümüze kadar, birçok klinik sendromun yanı sıra, psikiyatrik hasta populasyonlarında da genetik analizler yürüten araştırmacılar çalışmalarında, otomozal ve gonozomal kromozom anomalilerinin sıklıkla görüldüğünü, sağlıklı yetişkin ve yenidoğanlarda ise sıklığın oldukça düşük olduğunu ifade etmektedirler^{1,2,4-7,9-11,13-16,19,24}. Bu kaynaklarda belirtilen x-kromatin ya da x kromozom anomali sıklığı, çalışmada incelenen 75 kadın olguda x-kromatin anomalisi gözlenmemesi bulgusu ile çelişmektedir. Bu durum, araştırmadaki olgu sayısının azlığına bağlı olabilir. Bunun yanında, olgulardaki ortalama normal x-

kromatin sıklığı; şizofrenlerde % 31.0, psikozlarda % 30.5, oligofrenlerde % 31.2 ve kontrol grubunda % 27.6 olarak hesaplandı. Sıklık değerleri daha önceki çalışmalara uyumaktadır^{1,16}.

Hasta ve kontrol grubunda menapoz ve sonrası dönemde belirlenmiş normal x-kromatin değerleri; menapoz öncesi ve sonrası bakımından her grup kendi içinde istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Tablo I,II,III,IV) ve dört kadın grubunda da bu sıklık oranları arasındaki fark anlamsız ($p>0.05$) olduğundan, hasta ve kontrol grubunda normal x-kromatin sıklığının yaşa bağlı olmadığı anlaşılmıştır^{15,16}. Ancak x-kromatin sıklığında ileri yaşlarda düşüş olduğunu bildiren kaynakla^{1,25} çelişen bu sonuç, olguların ileri yaşlarda olmayışları gözönüne alınarak açıklanabilir.

Üç hasta grubunda görülen, ortalama, menapoz öncesi ve menapoz sonrası normal x-kromatin sıklık değerleri kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldı (Tablo V). Buna göre, psikoz ve oligofrenik gruplarda menapoz öncesi ve üç hasta grubunda ortalama x-kromatin sıklık değerleri ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$) üç hasta grubunda menapoz sonrası ve şizofren grubun menapoz öncesi sıklık değerleri ile kontrol grubu arasındaki

fark ise anlamsız bulundu ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$). Anlamlılık ifade eden değerler, normal x- kromatinin kontrole göre hasta grubu kadınlarda daha sıklıkla görüldüğünü göstermektedir. Hasta gruplarında normal x-kromatin sıklığındaki yükseliş, tedavide kullanılan ilaçların hastanın hormonal dengesine ve fizyolojisine yapabileceği etkiye bağlı olabilir. Ancak, bu konuda yapılan kaynak taramasında, bu verileri tartışacak bilgilere rastlanmadı 15,16,18,19.

Sonuç olarak, ülkemiz psikiyatrik hasta popülasyonunu belirli sayıda temsil eden 75 kadın olguda görülen normal x-kromatin sıklığı ile yaş arasında bir ilişki kurulamamış ve x-kromatin anomalisine ise rastlanmamıştır. Olgularda x-kromatin anomalisi görülmemiş olmasına rağmen, daha önceki çalışmalarda x- kromatin (x-kromozomu) anomalisinin sıkça görülmesi ve yeni genetik analiz yöntemleriyle de x-kromozomu üzerinde belirlenmiş frajil bölgelerin özellikle mental retardasyona neden olduğu gerçeği 3,4,6,7,10,15,19,26,27 dikkate alınarak bu konuda çalışmaların güncel yöntemlerle yürütülmesini gerekli kılmaktadır.

Geliş Tarihi: 9.5.1991

Yayına Kabul Tarihi: 13.3.1992

KAYNAKLAR

1. Başaran N, Tıbbi Genetik. Eskişehir : A. Üniv ESBAY Yay. no.2, 234-267, 1983.
2. Anders JM, Jagiello G, et al. Chromosome findings in chronic psychotic patients. Brit J Psychiat 114: 1167-1174, 1968.
3. Blomquist HK, Gustavson KH et al. Fragile-x syndrome in mildly mentally retarded children in a Northern Swedish County. A prevalence study. Clin Genet 24: 393-397, 1983.
4. Bourgeois M, benezech M. Arréation mentale et cytogenétique Borde Med 18:1207-1213, 1979.
5. Cassiman JJ, Fryns JP et al. Sex chromatin and cytogenetic survey of 10417 adult males and 357 children institutionalized in Belgian institutions for mentally retarded patients. Hum Genet 28: 43-48, 1975.
6. Faed MJW, Robertson J et al. A chromosome survey of a hospital for the mentally subnormal. Clin Genet 16:191-204, 1979.
7. Fornatto L, Lamberti L, Rabino E, Viarengo E. Schizofrenia e psicosi manico-depressiva. Anomalie cromosomiche. Ita Minev Psychiat 19:13-18, 1978.
8. Grace HJ, Ally FE et al. A cytogenetic study of a mentally retarded population in south Africa. S Afr Med J. 55: 707-709, 1979.
9. Hier DB, Atkins L, Perlo VP. Learning disorders and sex chromosome aberrations. J Ment Defic Res 24:17-26, 1980.
10. Jonston AW, Speed KM, Evans HJ. A chromosome survey of a population of mentally retarded persons. Brith Def Orig Ser 10: 30-35, 1974.
11. Kondo , Hemaguchi H et al. A cytogenetic survey of 449 patients in a Japanese institution for mentally retarded. Clin Genet 17: 177-182, 1980.
12. Lewandowski RC, Yunis JJ. New chromosomal syndromes. Am J Dis Child 129: 515-529, 1975.
13. Newton MS, Cunningham C et al. Chromosome survey of a hospital for mentally subnormal part 2: Autosome abnormalities Clin Genet 3: 215-225, 1972.
14. Newton MS, Jacobs PA et al. A chromosome survey of a hospital for mentally subnormal part 1: Sex chromosome abnormalities. Clin Genet 3: 215-225, 1972.
15. Noriega AG. Estudio de la cromatina sexual en una palucion de pacientes de des hospotales psiquiatricos. Neur Neuroci 16: 255-261, 1975.
16. Raphael T, Shans MW. Chromosome studies in schizoprenia. Jama 183: 1022-1028, 1963.
17. Sutherland Gr, Wiener S. Chromosome studies in a mental deficiency hospital: Total ascertainment. Aust J Ment Ret 1: 246-247, 1971.
18. Trixler M, Kosztolanyi G, Mehes K. Sex chromosome aberration screening among male psychiatric patients. Arch Psychiat Nerv 221: 273-282, 1976.
19. Mehes K, Sulyok E. Sex cromatin aberrations among children with severe mental retardation. Hum Hered 21: 54-56, 1971.

20. Moorhead PS, Nowel PC, et al. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 20: 613-616, 1960.
21. Cohen MM, Shaw MW. Effects of mitomycin-C on human chromosomes. *J Cell Biol* 23: 386-395, 1964.
22. Edwards JH, Young RB. Chromosome analysis from small volumes of blood. *Lancet* 2: 48-51, 1961.
23. Walzer S, Breau G, Gerald PS. A chromosome survey of 2400 normal newborn infants. *The J Peiatr* 74: 438-448, 1969.
24. Şaylı BS. Medikal Sitogenetik., Ankara: Yargıçoğlu Yay. S. 268-269, 1986.
25. Kılıç G, Karaman B, Kuseyri F, Başaran S, Uğur G, Yüksel-Apak M. 240 MKA ve/veya MR'li olguda sitogenetik bulgular. II.Ulusal Prenatal Tanı ve Tıbbi Genetik Kongre Kitapçığı. İstanbul : s. 25, 1990.
26. Schreppers GA, Curfs LM, et al. A systematic cytogenetic study of a population of 1170 mentally retarded and/or behaviorly disturbed patients including fragile-x screening. *J Genet Hum* 36: 425-446, 1988.