

## Amniyosentez ile Tanı Konulan 4707 Olgunun Sitogenetik Bulgularının Değerlendirilmesi

Dr. Ayfer PAZARBAŞI<sup>1</sup>, Dr. Osman DEMİRHAN<sup>1</sup>, Dr. Deniz TAŞDEMİR<sup>2</sup>, Dr. Erdal Tunç<sup>1</sup>, Dr. Fatma Tuncay ÖZGÜNEN<sup>3</sup>, Dr. Davut ALPTEKİN<sup>1</sup>, Dr. Cüneyt EVRÜKE<sup>3</sup>, Dr. Cansun DEMİR<sup>3</sup>, Dr. Mülkiye KASAP<sup>1</sup>, Bilim Uzmanı Zeynep KARAKAN KARAKAŞ<sup>1</sup>, Dok. Öğr. Nihal İNANDIKOĞLU<sup>1</sup>, Yük.Lis. Öğr. Lütüye ÖZPAK<sup>1</sup>

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı<sup>1</sup>, 01330, Balcalı, Sarıçam-ADANA

Adıyaman Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu<sup>2</sup>, ADIYAMAN

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı<sup>3</sup>, 01330, Balcalı, Sarıçam-ADANA

### ÖZET

**AMAÇ:** Amniyosentez, genetik hasarlı çocukların doğumunun engellenmesi ve toplumda genetik hastalıkların sıklığının azaltılması bakımından oldukça önemlidir.

**YÖNTEM:** Sitogenetik laboratuvarımızda 2000-2009 tarihleri arasında kadın hastalıkları polikliniği ile çevre hastaneler tarafından gönderilen 4707 olgunun amniyon sıvısı, koryon villus örnekleme, fetal idrar ve fetal dokuları kullanılarak karyotip analizleri yapıldı.

**BULGULAR:** Prenatal tanı için kabul edilen gebe annelerin yaş ortalaması 29.1 ve gebelik haftası 18.8'dir. Analizi yapılan toplam 4707 fetüsün 2284'ü erkek ve 2205'i kız karyotipine sahipken (erkek/kız oranı 1.03) 218'ide (%4.63) kromozom düzensizliğine sahipti. Kromozom düzensizliği ileri anne yaşı ile gelen grupta en yüksek bulunurken, üçlü tarama testi riski ile gelen grup bunu izledi. Kromozom düzensizliği saptanan annelerin ortalama yaşı 33 olup yaş ile kromozom düzensizliği arasında doğru orantılı ilişki olduğu saptandı. Kromozom düzensizliği gösteren karyotiplerin %55.5'inin sayısal, %44.5'inin ise yapısal anomaliler olduğu gözlemlendi. Sayısal anomaliler içinde görülme sıklığı sırasıyla; trizomi 21 (%47.9), trizomi 18 (%14.1), Klinefelter sendromu (%8.7), monozomi X (%7), trizomi 13 (%6.6), trizomi X (%1.7), XYY sendromu (%1.7), mozaikler (%10) ve diğerleri şeklinde olmuştur. Yapısal anomalilerin %35'inin dengeli ve %4'ünün dengesiz olduğu bulundu. Yapısal anomalilerin içerisinde ise en fazla 46,XX/XY,inv(9)(p11;q12) görülmekte olup (%25.3), 46,XX/XY,inv(9)(p11;q13) ise ikinci sırada yer almaktadır (%19.5). Ayrıca, dengeli ve dengesiz translokasyon, delesyon ve duplikasyonlara da rastlandı.

**YORUM:** İleri anne yaşı, yapılan çalışmalara ve bulgularımıza göre kromozom anomalilerinin temel nedenlerinden biridir. Çalışmamızda sayısal kromozom anomalilerinin yüksek bulunması, anne yaşı ile kesin ilişkili olduğunu göstermektedir. Bulgularımıza göre; kromozom anomali oranının %4.63 olması doğum öncesi genetik tanının önemini vurgulamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kromozomal anomali, Sitogenetik, Prenatal tanı, Endikasyon, İleri anne yaşı

### GİRİŞ

Doğum öncesi genetik tanı, genetik geçişli hastalıkların önlenmesinde oldukça önemlidir. Amniyosentez, kordon kanı, koryonik villüs biyopsisi ile elde edilen fetal kan/doku örneklerinden PCR temeline dayanan teknikler ve

hücre kültür teknikleri ile anomali fetüs saptanmaktadır. Bu tekniklerden koryon villüs biyopsisinin gebeliğin 10-14. haftalarında, amniyosentezin 15-21. haftalarda, kordon kanı örneklemesinin ise 22-23. haftalarda yapılması uygundur. Bu teknikler dışında ayrıca son yıllarda

geliştirilen anne kanından fetal hücre toplama yöntemi de kullanılmaktadır. Ancak bu teknik ülkemizde henüz yaygın değildir.

İlk prenatal tanı 1968 yılında Quebec (Kanada)'te gerçekleştirildi<sup>4</sup>. Sitogenetik analizler ile prenatal tanı ise yaklaşık 30 yıldır güvenli bir şekilde yapılmakta ve evli çiftlerin kromozomal yönden güvenli çocuklara sahip olması sağlanmaktadır<sup>2,7,12,13,14</sup>. Amniyosentezin genetik yönden anormal çocuk sahibi olma riski yüksek olan ailelere mutlaka uygulanması gerekmektedir. Ailede metabolik yada moleküler genetik hastalık, nöral tüp defektli çocuklar, ölü doğumlar ve iki veya daha fazla spontan abortus, özellikle anne yaşı ileri düzeyde ( $\geq 35$  yaş), biyokimyasal ve maternal serum değerleri normal sınırlardan çok farklı, aile hikayesinde anormal kromozom yapısı, eşler arasında akrabalık ilişkisi vb ve gebelik sırasındaki izlem muayenelerinde ultrasonografik incelemede artmış nukhal mesafe, patolojik ultrasonografik bulgu (fetal anomali, şiddetli gelişme geriliği gibi) var ise mutlaka prenatal tanı yapılmalıdır<sup>16</sup>.

Prenatal tanının en geniş kullanıldığı alan Trizomi 21'dir. Trizomi 21'in sıklığı genel popülasyonda yaklaşık olarak 700 doğumda 1'dir. Trizomilerde tekrarlama riski, gelecek hamileliklerde %1'dir<sup>1</sup>. Babasal yaşın etkisi için kanıt çok zayıftır. Erkekte spermatogoninin mitoz bölünmesi sırasında gen mutasyonunda artış olabilir. Ama bu oran oogenezisten düşüktür. İşte bu yüzden 35 yaşın üstündeki kadınlara prenatal tanı önerilmektedir<sup>10</sup>. Down sendromu, konjenital mental hastalıkların en yaygınlarından biridir. Çoğu ebeveyn, tanının doğum öncesinde konulmasını ve etkilenmiş hamileliğin sonlandırılmasını ister. Prenatal tanı açısından önemi, bu yönde ortaya çıkmaktadır<sup>8</sup>. Risk gruplarından biri de spontan abortuslardır. Özellikle, ilk dönem düşük öyküsü bulunan hastalarda düşük materyalinde, kromozom analizleri sonucunda %40-60 arasında bir oranda kromozomal anomali varlığı belirlenmiştir. Habitual abortuslarda anne ve babanın sitogenetik analiz sonuçlarında %4.8-7.2 oranında anomali varlığı bildirilmektedir<sup>16</sup>.

Prenatal tanıda ki temel amaç erken tanı koymaktır. Test sonucunda endikasyon tespit edilirse klinikle bağlantı kurup değerlendirilerek hamileliğin sonlandırılıp sonlandırılmamasına karar verilerek ailenin endişelerini bir an önce ortadan kaldırıp, sağlıklı hamileliklerin devamı sağlanır. Çalışmamızın temel amacı ise yukarıda verilen bilgiler doğrultusunda 9 yıllık sürede anabilim dalımızda yapılmış olan amniyosentez girişimlerinde endikasyon dağılımlarını ve sitogenetik analizleri değerlendirmek ve bu konuda bölgemizde rutin hizmeti geliştirmektir.

## YÖNTEM

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı sitogenetik laboratuvarımızda 1.04.2000-15.05.2009 tarihleri arasında kadın hastalıkları polikliniği ile çevre hastaneler tarafından gönderilen 4707 olgunun amniyon sıvısı, koryon villus örnekleme, fetal idrar ve fetal dokusu kullanıldı. Alınan örnekler laboratuvarında kültüre edilerek metafaz plakları oluşturuldu. Her örnek için iki kültür yapıp, kromozom elde edildi ve ortalama iki preparat hazırlandı. Bu preparatlardan bir tanesi Giemsa boyası ile doğrudan, diğeri ise Trypsin ve Giemsa ile G bantlama tekniği ile boyandı<sup>11</sup>. Preparatlar mikroskop da ve görüntüleme sisteminde incelenerek kromozomal yönden kontrol edildi. Saptanan anomaliler farklı preparatlarda farklı araştırmacılar tarafından teyit edilerek ve görüntüleme sisteminde görüntülenerek kesin sonuca gidildi. Kromozomlarda görülen sayısal ve yapısal bozukluklar Uluslararası İnsan Sitogenetik İsimlendirme Sistemine (ISCN) göre isimlendirilerek kaydedildi<sup>9</sup>. Çalışmamızda Amniyosentez ve CVS için doku kültürünün yapılmasında ve metafaz alanı eldesi aşamalarında standart teknikler kullanıldı<sup>5</sup>.

## BULGULAR

Prenatal tanı için kabul edilen gebe annelerin yaş ortalaması 29.1 ve gebelik haftası 18.8'dir. Analizi yapılan toplam 4707 fetüsün 2284'ü erkek ve 2205'i kız karyotipine sahipken (erkek/kız oranı

1.03) 217'side (%4.61) kromozom düzensizliğine sahipti. Kromozom düzensizliği, 35 ve üzeri anne yaşına sahip grupta en yüksek bulunurken, bunu üçlü tarama testi riski ile gelen grup izledi. Kromozom düzensizliği saptanan annelerin ortalama yaşı 33 (en küçük 16, en büyük 48 yaş) olup yaş ile kromozom düzensizliği arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu saptandı. Kromozom düzensizliği gösteren karyotiplerin %53'ünün sayısal, %40.1'inin yapısal, %6.9'unun ise hem sayısal hem de yapısal anomaliler olduğu gözlemlendi (Tablo 1-3). Sayısal anomalilerin tüm anomaliler içinde görülme sıklığı sırasıyla; trizomi 21 (%50.4), trizomi 18 (%14.8), klinefelter sendromu (%8.7), trizomi 13 (%7), monozomi X (%7), 69,XXX/XXY

(triploidi) %5.2, trizomi X (%1.7), XYY sendromu (%1.7), 92,XXXX (tetraploidi) (%0.9), 92,XXXXY (tetraploidi) (%0.9), 53,XXXXX (%0.9), trizomi 22 (%0.9) olarak bulundu (Tablo 1).

Hem sayısal hem de yapısal anomalilerin toplamı 15 olup bunlarında eşit oranlarda dağıldığı saptandı (Tablo 2, Şekil 1). Yapısal kromozom anomalilerin oranı ise tüm anomaliler içinde %40.1 (n=87)'dir. Bunların sırasıyla %25.3'ünü 46,XX/XY,inv(9)(p11;q12), %19.5'ini 46,XX/XY,inv(9)(p11;q13) ve %3.4'ünü 46,XX/XY(1)qh+, geri kalan %51.7'sini de diğer yapısal anomaliler (dengeli ve dengesiz translokasyon, delesyon ve duplikasyonlar) oluşturmaktadır (Tablo 3).

**Tablo 1: Sayısal anomalili karyotipler ve tüm anomaliler içinde görülme sıklıkları.**

Sayısal Anomali Tipi	Sayı (%)
47,XX/XY+21	58 (50.4)
47,XX/XY+18	17 (14.8)
47,XXY	10 (8.7)
47,XX/XY+13	8 (7.0)
45,X0	8 (7.0)
69,XXX/XXY	6 (5.2)
47,XXX	2 (1.7)
47,XYY	2 (1.7)
92,XXXX	1 (0.9)
92,XXXXY	1 (0.9)
53,XXXXX	1 (0.9)
47,XY+22	1 (0.9)
Toplam	115

**Tablo 2. Hem sayısal hem de yapısal anomalili karyotipler ve sıklıkları.**

Hem Sayısal Hem Yapısal Anomali Tipi	Sayı (%)
47,XY+21 t(12;16)(q24;q24)	1 (6.6)
46,XX/47,XXX (%8)	1 (6.6)
46,XY/47,XXY(%20)	1 (6.6)
46,XX/47,XX+21 %40	1 (6.6)
46,XY/47,XY+2(3/25)	1 (6.6)
46,XY/47,XY+21 mozaik	1 (6.6)
46,XY/47,XY t mar %50	1 (6.6)
46,XX/47,XX+21 %40	1 (6.6)
46,XY/47, XY +17 (4/87)	1 (6.6)
46,XY/47, XX +13 %50	1 (6.6)
46,XY/92,XXYY %50	1 (6.6)
45,XY t(14;15)(q10;q10)	1 (6.6)
45,XX t(13;14)	1 (6.6)
45,XX,t(9;21) (p24;p11)	1 (6.6)
45,X del(10)	1 (6.6)
Toplam	15



Şekil 1. Bir örnekte saptanan 47,XY+21, t(12;16)(q24;q24)

**Tablo 3. Yapısal anomalilerin saptanan tipleri ve tüm anomaliler içinde görülme sıklıkları.**

Yapısal Anomali Tipleri	Sayı (%)
46,XX/XY,inv(9)(p11;q12)	22 (25.3)
46,XX/XY,inv(9)(p11;q13)	17 (19.5)
46,XX/XY 1qh+	3 (3.4)
46,XYdel(11)(q23)	1 (1.1)
46,XXt(4;5)(p16;q31)	1 (1.1)
46,XY,2p+	1 (1.1)
46,XY,fra (14)(q24)	1 (1.1)
46,XX 22p+	1 (1.1)
46,XX inv(X)(p11;q12)	1 (1.1)
46,XXdel(6)(q24) %12	1 (1.1)
46,XY fra(X)(q27)	1 (1.1)
46,XX 3/25 ace fra	1 (1.1)
46,XY inv (9q)	1 (1.1)
46,XX t (4;9) (p16;q33)	1 (1.1)
46,XX(tetraploidi)%39	1 (1.1)
46,XX(tetraploidi)%40	1 (1.1)
46,XYrob t (13q;21q)+21	1 (1.1)
46,XY/anöploidi(%11,5)	1 (1.1)
46,XX t (6;9)	1 (1.1)
46,XX %5 kr. Anomalisi	1 (1.1)
46,XX t (12;20)(q24;q11)	1 (1.1)
46,XX t (5;7)	1 (1.1)
46,XY inv (9)/45,X %30	1 (1.1)
46,XX del (13) p(11.2)ter	1 (1.1)
46,XY, der(5) t(5;7) (p15;p11)	1 (1.1)
46,XX der (7) t(3;7)(p11;q22)	1 (1.1)
46,XY Yq-	1 (1.1)

46,XY dup(Y)(p11;22)ter	1 (1.1)
46,XY t(3;12)(q29;q23.1)	1 (1.1)
46,XY t(1;9)(p34;q34.3)	1 (1.1)
46,XY 9qh+	1 (1.1)
46,XY 14ps+	1 (1.1)
46,XY del(12)(q13;q15)	1 (1.1)
46,XX 4p+	1 (1.1)
46,XY rob t(13;13)	1 (1.1)
46,XY del(6)(q24.2-ter)	1 (1.1)
46,XX t(3;9)(q21.1;p24.3)	1 (1.1)
46,XX 15p+	1 (1.1)
46,XX t(5;10)(q35;q22.3)	1 (1.1)
46,XY t(9;13)(q11→ter;p11→9 tet) %50	1 (1.1)
46,XX/46,XY	1 (1.1)
46,XY 13p+	1 (1.1)
46,XY der(22)rob(21;22)(q10)	1 (1.1)
46,XY t(3;6)(q21;q15)	1 (1.1)
46,XY (13;13)(q11;q11)	1 (1.1)
46,XY Yq+	1 (1.1)
46,XY,del(12)(q13;q15)	1 (1.1)
46,XX, rob(14;21)	1 (1.1)
Toplam	87

## TARTIŞMA

Gündüz ve ark., 1190 hasta üzerinde yaptıkları 4 yıllık bir prenatal sitogenetik çalışmada en yaygın ön tanı olarak ileri anne yaşının ilerleyen yıllarda üçlü testte risk ile yer değiştirmiş olduğunu gözlemlemiştir<sup>6</sup>. Turhan-Öztürk ve ark., 16 ve 20 haftalık hamilelerden 131 amniyosentez yapmış ve en yaygın endikasyon olarak ileri anne yaşını bulmuşlardır<sup>15</sup>. Türkyılmaz ve Budak'ın 481 hasta üzerinde yaptıkları bir prenatal sitogenetik çalışmada ise en yaygın endikasyonu üçlü testte risk olarak bulmuşlardır<sup>16</sup>. Bu endikasyonu ileri anne yaşı takip etmiştir.

Toplamda yapısal anomalilerin %44.8'ini oluşturan 9. kromozomda görülen inversiyon, inversiyona dahil olan bantlara göre iki grupta ele alınmıştır. Bunların %25.3'ü 46,XX/XY,inv(9)(p11;q12) ve %19.5'i de 46,XX/XY,inv(9)(p11;q13) şeklindedir. Bu inversiyonun genel popülasyonda %1 civarında bulunduğu tahmin edilmektedir. Hernekadar inversiyon 9 olgusu, normal varyant ve polimorfik yapı gibi kabul edilmiş ise de değişik hastalıklar ve kanser türleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür<sup>3</sup>. İleri yaş gebeliklerde genetik anomali riskinin arttığı bilinmektedir. İleri anne yaşı, yapılan birçok çalışmaya ve bulgularımıza göre kromozom

anomalilerinin temel nedenlerinden biridir. Nitekim çalışmamızda da en yüksek anomali oranı ileri anne yaşında görülmüştür. Anomali saptanan örneklerin ortalama anne yaşının 33 olması bunu desteklemektedir. Anne yaşını takiben üçlü tarama testinin, anomalili olgularda riskli olması da ilişkili olduğunu göstermektedir. Yaptığımız tetkiklere göre kromozom anomali oranının %4.63 olması doğum öncesi genetik tanının önemini vurgulamaktadır. Bu nedenle hamilelik esnasında anne yaşı 30 ve üzerinde ise, üçlü tarama testi, risk işaret ediyor ise ve ailede genetik anomalili bireyler varsa mutlaka prenatal tanı yapılmalıdır.

## SUMMARY

### Evaluation of the cytogenetical results of 4707 cases diagnosed with amniocentesis.

**PURPOSE:** Amniocentesis is a very crucial diagnostic procedure for preventing the birth of genetically defective fetuses in order to decrease the prevalence of genetic diseases in populations.

**METHODS:** The karyotyping of 4707 fetuses was carried out in our department during the years of 2000-2009 from the samples of amniotic fluids, CVS, fetal tissues and urines which were sent from

departments of Gynecology and Obstetrics of Balcali Hospital and other regional hospitals.

**RESULTS:** The mean maternal and gestational age of pregnant women evaluated for prenatal diagnosis were 29.1 years of age and 18.8 months respectively. Among 4707 fetuses that were karyotyped; 2284 fetuses were males and 2205 fetuses were females and 218 (4.63%) fetuses had various chromosomal abnormalities. Consequently, male to female ratio of fetuses that were examined was 1.03. The advanced maternal age pregnancies followed by positive triplescreening were related to the highest rate of chromosomal abnormalities. The mean age of pregnant women having fetuses with chromosomal abnormalities was found to be 33 years of age which suggest that fetal chromosomal abnormalities were associated with maternal age. Numerical chromosomal abnormalities predominated the structural chromosomal abnormalities (55.5% vs to 44.5%). The numerical chromosomal abnormalities with an incidence of 47.9% trisomy 21, 14.1% trisomy 18, 8.7% Klinefelter Syndrome, 7% monosomy X, 6.6% trisomy 13, 1.7% trisomy X, 1.7% XYY Syndrom, 10% mosaics and the others represented the remaining. Of the structural abnormalities 35% were balanced while the 4% were unbalanced. The frequent structural abnormalities were 25.3% 46,XX/XY, inv(9)(p11;q12) and 19.5% 46,XX/XY, inv(9)(p11;q13). Balanced and unbalanced translocations, deletions and duplications were also contributed to chromosomal abnormalities in lesser extent.

**CONCLUSIONS:** Corollary to literature and our findings revealed that the advanced maternal age and certain environmental factors can increase the risk of fetal chromosomal abnormalities. Fetal chromosomal abnormalities representing 4.63% in our study group is crucial and underlines the importance of prenatal diagnosis for healthier pregnancies.

**Key Words:** Chromosomal abnormality, Cytogenetic, Prenatal diagnosis, Indication, Advanced maternal age

## KAYNAKLAR

1. Akkum Z. Kalıtsal geçiş gösteren hastalıkların prenatal tanısında invaziv yaklaşımlar, amniyosentez ve fetal doku biyopsileri. *Jin. Obst. Bülteni.* 2000; 4: 51-59.
2. Demirhan O, Karahan D, Tanrıverdi N et al. Detection of parental origin and cell stage errors of a chromosome X polysomy 49,XXXXY and new clinical findings. *Balkan J Med Genet*, 2009; 12:1, 45-50.
3. Demirhan O, Pazarbaşı A, Suleymanova-Karahan D et al.. Correlation of clinical phenotype with a pericentric inversion of chromosome 9 and genetic counseling: a report of 157 carriers. *Saudi Medical Journal*, 2008; 29:7, 946-951.
4. Dallaire L, Pinsky L, Kinch RA et al. Prenatal diagnosis in medical genetics. *Union Med Can.* 1971;100:11, 2213-22.
5. Gosden CM, Davidson C, Robertson M. Prenatal diagnosis and tissue culture. In: Rooney DE, Czepulkowski BH, editors. *Human Cytogenetics: A Practical Approach*, 2nd ed. IRL Press at Oxford University Press. 1992; 55-89.
6. Gündüz C, Çoğulu Ö, Cankaya T. Trends in cytogenetic prenatal diagnosis in a reference hospital in İzmir/Turkey: a comparative study for four years. *Genetic Couns.* 2004; 15: 53-59.
7. Güzel Aİ, Demirhan O, Pazarbaşı A et al. Detection of parental origin and cell stage errors of a double nondisjunction in a fetus by QF-PCR. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2009; 13:1, 73-7.
8. Howe DT. Six year survey of screening for Down's syndrome by maternal age and mid-trimester ultrasound scans. *BMJ.* 2000; 320: 606-610.
9. ISCN 2005: an international system for human cytogenetic nomenclature: recommendations of the International Standing Committee of Human Cytogenetic Nomenclature. In: Shaffer LG, Tommerup N, Eds. Basel: S. Karger, 2005.
10. Kocun CC, Harrigan JT, Canterino JC et al. Changing trends in patient decisions concerning genetic amniocentesis. *Am. J. Obstet Gynecology.* 2000; 182:5,1018-20.
11. Köhler A. Chromosome staining. In: Wegner RD. Ed. *Diagnostic Cytogenetics*, Springer-Verlag, Berlin, 1999; 56-60.
12. Pazarbaşı A, Demirhan O, Karahan D et al. Prenatal diagnosis of translocation 13;13 Patau syndrome: clinical features of two cases. *BJMG*, 2008a; 11:1, 67-73.

13. Pazarbaşı A, Demirhan O, Turgut M et al. Inheritance of a translocation between chromosomes 12 and 16 in a family with recurrent miscarriages and a newborn with Down syndrome carrying the same translocation. *Genet Couns.* 2008b; 19:3, 301-8.
14. Sandstrom MM, Milunsky A. Prenatal genetic diagnosis. *Am Fam Physician*, 1977; 15:1, 121-8.
15. Turhan-Öztürk N, Eren Ü, Seçkin NC. Second trimester genetic amniocentesis: 5 year experience. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2004; 0635: 9-13.
16. Türkyılmaz A, Budak T. Laboratuvarımıza prenatal tanı için sevk edilen ailelerde endikasyon ve sonuç uygunluklarının değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi.* 2007; 34: 4, 258-263.

**Yazışma Adresi:**

Doç.Dr. Ayfer PAZARBAŞI  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı  
01330 Balcalı ADANA

E-mail: payfer@cu.edu.tr