



Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalında 2000-2005 Yılları Arasında Saptanan Down Sendromlu Olguların Periferik Kan Sitogenetik Analiz Sonuçları Ve Klinik Değerlendirmeleri

Hüseyin YÜCE
Ülkü ÖZBEY
Deniz EROL
Ebru ETEM
Şükriye Derya DEVECİ
Gülây GÜLEÇ CEYLAN
Murat KARA
Halit ELYAS

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji ve Genetik
Anabilim Dalı,
Elazığ – TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 31.05.2006
Kabul Tarihi : 03.07.2006

Yazışma Adresi
Ebru ETEM,
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji
ve Genetik, 23119 Elazığ-
TÜRKİYE

ebruetem@gmail.com

Trizomiler gametogenez sırasında oluşan "meiotic nondisjunction" sonucu meydana gelir. İnsanlarda en sık görülen ve en iyi bilinen trizomi grubu, trizomi 21 veya Down sendromudur. Trizomi 21, insanlardaki mental retardasyon ve karakteristik fiziksel bulgulara eşlik eden en yaygın kromozom anormalliklerinden biridir. Bu çalışmamızda, 2000-2005 yılları arasında merkezimizde sonuç verilen 167 Down sendromlu olgunun klinik ve sitogenetik analizleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olgular, çeşitli merkezlerden klinik özellikleri sebebiyle genetik tanı için laboratuvarımıza gönderilmiş olup periferik kandan kromozom analizi yapılmıştır. Toplam 167 olgunun 91'i erkek (%54.4), 76'sı kız (%45.5) çocuğudur. Olguların 162'si (%97) klasik tip Down sendromu gösterirken, 2 olgu (%1.1) mozaik, 3 olgu (%1.7) translokasyon tipi Down sendromudur. Translokasyon tipi 1 olguda t(21;21), 2 olguda t(14;21) şeklindedir. Sitogenetik analiz sonuçları literatürde bildirilen oranlarla uyumludur. Ortalama anne yaşı 34.04'dür. Bu çalışmada ayrıca Down sendromlu olguların klinik özellikleri de değerlendirilmiştir. Olguların hemen hemen hepsine merkezimizde genetik danışmanlık verilmiştir. Klinik tanının kesinleşmesiyle birlikte, aileye uygun bir biçimde danışmanlık verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Down Sendromu, Sitogenetik, Danışmanlık.

Peripheral Blood Cytogenetic Analysis and Clinical Evaluation of Down Syndrome Cases Determined by Medical Biology and Genetic Department of Medical Faculty in Fırat University in Term of 2000-2005

Trisomies occur in the result of "meiotic non-disjunction" during gametogenesis. In humans, trisomy 21 or Down Syndrome is the best known and the most seen trisomies. Trisomy 21 is one of the most common chromosomal abnormalities with mental retardation and characteristic physical symptoms in humans. In our study, the clinical and cytogenetic analysis were concluded in our center. The cases were sent to our laboratory for genetic diagnosis because of their clinical features from different centers and it had been performed chromosome analysis from peripheral blood. Of whole cases, 91 (54.4%) were male, 76 (45.5%) were female children, 162 cases of the total (97%) were classic type Down syndrome, 2 cases (41%) were mosaic, 3 cases (17%) were Down Syndrome with translocation. Translocation types were t(21;21) in one case and t(14;21) in two cases. The results of the cytogenetic analyses are compatible with the rate of the results in the literature. The median maternal age is 34.04 in this study, the clinical features of the cases with Down syndrome have been also evaluated genetic counseling has been given to all of cases. By the absolute clinical diagnosis, genetic counseling to the family oppositely.

Key Words: Down Syndrome, Cytogenetic, Counselling.

Giriş

İnsanlarda en sık görülen ve en iyi bilinen trizomi grubu, trizomi 21 veya Down Sendromu (DS)'dur (1). Kromozom anomalileri içerisinde en sık görülen anöloidi olup gametogenez sırasında gerçekleşen "mayotik nondisjunction" sonucu meydana gelmektedir. Zigot oluştuktan sonra mitotik bölünmenin erken bir aşamasında nondisjunction gerçekleşirse mozaizm ortaya çıkmaktadır (1-4). Down sendromu, orta düzeyde mental retardasyon (MR) ve multipl organ sistemlerinin değişik anomalileri ile karakterize genetik bir bozukluktur (5). Sendroma MR, dil ve hafıza problemleri gibi karakteristik fiziksel ve nöro-psikolojik bulgular eşlik etmektedir (6). MR gösteren bireylerin yaklaşık %15'inden sorumlu olup MR'nin en sık nedenidir (5, 6). Zigotlarda DS'nun insidansı, canlı doğumlarda görülenden iki kat fazladır. Trizomi 21 gebeliklerinin yarısından fazlası gebeliğin erken döneminde spontan abortus ile sonlanmakta ve olguların yaklaşık %20'si ise ölü doğum sonucu kaybedilmektedir (7, 8). Yenidoğan canlı bebeklerde DS görülme sıklığı 1/600 ile 1/800 arasında değişmektedir (3).

Çalışmada, 2000-2005 yılları arasında merkezimizde sonuç verilen 167 Down sendromlu olgunun klinik ve periferik kandan yapılan sitogenetik analizleri retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmamızda, 2000-2005 yılları arasında merkezimizde sonuç verilen 167 Down sendromlu olgunun klinik ve sitogenetik analizleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların karyotipinin ortaya konması için fitohemaglutinin (PHA) ile indüklenmiş periferik kan lenfositleri kullanılarak 72 saatlik kültür yapıldı (9). Toplam 5 metafaz plağının tam analizi yapıldı. İncelenen metafaz sayısı, 21. kromozom açısından olguların mozaik olup olmadığının doğrulanması için periferik kandan analiz edilen metafaz sayısı 30'a tamamlanmıştır.

Bulgular

Ortalama anne yaşı 34.04' olup en küçük anne yaşı 18 ve en büyük anne yaşı ise 56'dır. Toplam 167 olgunun 91'i erkek (%54.4), 76'sı kız (%45.5) çocuğudur. Olguların 162'si (%97) klasik tip Down sendromu gösterirken, 2 olgu (%1.1) mozaik, 3 olgu (%1.7) translokasyon tipi Down sendromudur. Klasik tip DS tespit edilen 162 olgunun 2'sinde inv(9) mevcuttur. Olguların %51.5 (86) yaş <35 ve %48.5'inde >35 olarak tespit edildi. Tablo1'de karyotipler ve Tablo2'de olguların fenotip özellikleri belirtilmiştir.

Tablo1. DS'li olgularda tespit edilen karyotipler.

Hasta Sayısı	Karyotip	Yüzde (%)
162	Klasik tip down	97
2	46,XX/47,XX,+21	1.19
3	t(14;21) (2) t(21;21)(1)	1.7
Toplam: 167		

Tablo 2. Down sendromlu olguların temel özellikleri.

Bulgular	Görülme sıklığı Sayı (n)/ yüzde (%)
Yassı yüz görünümü	159/95.2
Hipotoni	112 /67
Basık burun kökü	153/91.6
Furow	86/51.4
Kalp defektları	69/41.3
Simian çizgisi	125/74.8

Tartışma

Artmış maternal yaş ile birlikte DS'li bir fetusa sahip olma riski de artış gösterir ve trizomilerin en sık nedeni maternal Mayoz I'deki non-disjunction'dur (10,11). Mayotik ayrılmama hataları sonucu ortaya çıkan fazla 21. kromozom %80 maternal ve %20 paternal kaynaklıdır. Doğum sayısının fazla olması ve cinsiyet farklılığının DS riskini artırmadığı ortaya konmuştur (12). Bu çalışmada da dişi ve erkek DS oranı birbirine yakın oranlarda bulunmuştur.

Down sendromlu tüm bireyler kromozom 21'in bir parçası veya tamamının üç kopyasına sahiptirler. Klinik olarak benzer bulgular göstermekle birlikte, sitogenetik incelemeler vakaların %95'inin klasik, %4'ünün Robertsonian ve %1'inin ise mozaik olduğunu göstermektedir (13). Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak olguların 162'si (%97) klasik tip Down sendromu gösterirken, 2 olgu (%1.1) mozaik, 3 olgu (%1.7) translokasyon tipi Down sendromudur. Robertsonian tip translokasyonlar translokasyon tip DS'nin en sık nedenlerindedir. En sık 14q ile 21q arasındaki translokasyona [t(14q 21q)] rastlanmaktadır (14). Çalışmamızda da 3 translokasyon tip DS'nin 2'sinde 14;21 translokasyonu tespit edilmiştir. Translokasyonların yarısından fazlası gametogenez sırasında "de novo" oluşur. Bu durumda anne-babanın karyotipi normal olduğundan yineleme riski önemli oranda artmamaktadır. Diğer durumda ise anne-babadan biri dengeli translokasyon taşıyıcısıdır ve yineleme riski önemli oranda artmaktadır. Translokasyon DS, otuz yaşından küçük annelerin bebeklerinde daha sık görülür (14). Çalışmada, tüm translokasyon tip DS'li olgularda anne yaşı 30'un altındadır.

Down sendromu tanısı konan bir bebeğe sahip ebeveynlere bu durumun tekrarlama olasılığı hakkında bilgi vermek gerekmektedir. Down sendromunun genel tekrarlama olasılığı %1'dir. Bununla birlikte, translokasyon taşıyıcısı anne-babanın translokasyon tip DS'li bir çocuğu belirlendiği zaman, rekürrens için kısmen yüksek riske sahip oldukları söylenebilir (4). 30 yaş altındaki anneden doğan DS'li bir hastanın anne-babasının translokasyon taşıyıcısı olma olasılığı %2, 30 yaş üzerinde %0.3 olarak tahmin edilmektedir. Mozaik tipteki DS'li çocuklarda postzigotik bölünme hatası sonucu normal ve trizomik hücre dizileri bir arada bulunur (15). Mozaizm, genellikle daha az ciddiyette bir fenotipe yol açar ve ortaya konması sıklıkla kolay değildir. Entellektüel yeterlilik, normal veya normale yakın

durumdan ağır geriliğe kadar değişkenlik gösterebilir (16).

Down sendromu riski, maternal yaş dağılımı, prenatal tanı kullanımı, gebeliğin elektif sonlandırılması ve sitogenetik analizler gibi faktörlere bağlı olarak ırk/etnik gruplar arasında farklılıklar gösterebilir (17). Çalışmamızda ortalama anne yaşı 34 olarak tespit edilmiştir. Farklı popülasyonlarda ortalama anne yaşı çalışmamızda bulunandan daha düşük düzeylerde bulunmuştur. Bu durumun en muhtemel nedeni toplumlardaki evlilik ve anne olma yaşıdır.

Sonuç olarak, genelde anne ve babanın somatik hücreleri normaldir ve sonraki bebek için yineleme riski yüksek değildir. Ancak klasik tip DS'li bir çocuğa sahip olan ailelerin %1.5 kadarında gonadal mozaizme bağlı

olarak birden fazla çocukta trizomi 21 saptanabilir. Bundan dolayı bu ailelere sonraki gebelikleri için prenatal tanı önerilmelidir. Translokasyon tip DS olgularında, tekrar riskinin belirlenmesi için ebeveynlerin taşıyıcı olup olmadıklarının saptanması amacıyla, kromozomal analiz yapılmalıdır. Olgular DS'nin tüm kraniyofasial ve fiziksel özelliklerini göstermeyebileceğinden klinik tanının tam olarak konamadığı veya güç olduğu tüm olgulara sitogenetik inceleme yapılmalıdır. Ebeveyn yaşları, karyotipleri ve aile hikayeleri genetik danışmanlık, prenatal tanı ve sonraki gebelikler açısından önem taşımaktadır. Yeni doğan döneminde klinik tanının kesinleşmesi durumunda, bebek kalp anomalisi yönünden araştırılarak aileye uygun bir biçimde bilgi verilmelidir.

Kaynaklar

- Hall JG. Chromosomal clinical abnormalities. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Editors). Nelson Textbook of Pediatrics. 16th Edition, Philadelphia: W.B Saunders Company, 2000: 325-333.
- Apak MY. Tıbbi genetik ve genetik hastalıklar. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Pediatri. 3. baskı, İstanbul: Nobel tıp kitapçevleri, 2002: 133-162.
- Balcı S. Down sendromu. Trizomi 21. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1986;1:35-38.
- Levanda AF, Jabs EW. Dysmorphology: Genetic syndromes and associations. McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB (Editors). Oski's Pediatrics Principles and Practice. 3rd Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 2225-2259.
- Gökçora N, Atasever T, Karabacak NI, et al. Tc-99 HMPAO brain perfusion imaging in young Down's syndrome patients. Brain & Development 1999; 21:107-112.
- Pinter JD, Brown WE, Eliez S, et al. Amygdala and hippocampal volumes in children with Down syndrome: A high-resolution MRI study. Neurology 2001; 56:13-17.
- Forrester MB, Merz RD. Epidemiology of Down syndrome (Trisomy 21), Hawaii, 1986-97. Teratology. 2002;65(5):207-12.
- Hook EB. Chromosome abnormalities and spontaneous fetal death following amniocentesis: further data and associations with maternal age. Am J Hum Genet 1983; 35: 110-116.
- Barch MJ, Knutsen T, Spurbeck JL, editors. The AGT cytogenetics laboratory manual. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Down syndrome prevalence at birth--United States, 1983-1990. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1994;43(33):617-22.
- Ballesta F, Queralt R, Gomez D, et al. Parental origin and meiotic stage of non-disjunction in 139 cases of trisomy 21. Ann Genet 1999; 42: 11-15.
- Carothers AD, Castilla EE, Dutra MG, et al. Search for ethnic, geographic, and other factors in the epidemiology of Down syndrome in South America: Analysis of data from the ECLAMC project, 1967-1997. Am J Med Genet 2001;103:149-156.
- Leisti J, Vahtola L, Linna SL, et al. The incidence of Down syndrome in northern Finland with special reference to maternal age. Clin Genet 1985; 27: 252-257.
- Jyoty A, Rao GN, Kumar KS, et al. Translocation Down syndrome. Indian J Med Sci 2002;56:122-126.
- Bordson BL, Leonardo VS. The appropriate upper age limit for semen donors: a review of the genetic effects of paternal age. Fertil Steril 1991; 56: 397-401.
- Jones KL. Chromosomal abnormality syndromes. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 5th Edition, Philadelphia: W.B Saunders Company, 1997: 8-13.
- Savva GM, Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Maternal age-specific fetal loss rates in Down syndrome pregnancies. Prenat Diagn. 2006; 26:499-504