

Down Sendromu Ön Tanılı 584 Olguda Sitogenetik Çalışma

M.Nail Alp, Diclehan Oral, Turgay Budak

ÖZET

Canlı doğan bebekler arasında en yaygın görülen ve mental retardasyonun en sık gösterilebilir nedeni olan Down sendromunun sitogenetik tipleri özellikle tekrarlama riski açısından önemli farklar oluşturmakta ve genetik danışmada yönlendirici olmaktadır.

Bu çalışma, Ocak 1996 – Aralık 2006 tarihleri arasında, Anabilim dalımıza refere edilen klinik olarak Down sendromu ön tanısı konulmuş 232 kız (%39.7), 352 erkek (%60.3) olmak üzere toplam 584 olgunun sitogenetik tiplerini ve sıklıklarını belirlemek amacıyla planlanmıştır. Sitogenetik analiz için periferik kan kültürü yöntemi uygulanmış, 128 olgunun (%21.9) normal, 456 olgunun (%78.1) Down sendromu karyotipine sahip olduğu görülmüştür.

Down sendromlu olguların 432'sinde (%94.7) regüler tip, 14'ünde (%3.1) translokasyon tipi [8 t(14;21), 6 t(21;21)], 4'ünde (%0.9) mozaik tipi ve 6'sında (%1.3) inv(9) ile asosiye regüler tip Down sendromu karyotipi saptanmıştır. 14/21 tipi translokasyonların 4'ünün (%50.0) ailesel, diğer 14/21 ve 21/21 tipi translokasyonların de novo olduğu bulunmuştur. 456 olguda cinsiyet oranı 1.64: 1 (283 erkek:173 kız), anne yaş ortalaması 34.25 ± 7.76 ve translokasyon tipi Down sendromu olguların anne yaş ortalaması da 28.29 ± 5.0 olarak saptanmıştır.

Çalışma sonuçları, uygun bir genetik danışmanın verilebilmesi için sitogenetik analiz ile Down sendromu klinik ön tanısının doğrulanması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Down Sendromu, Trizomi 21, Robertson Tipi Translokasyon, Sitogenetik Analiz.

Cytogenetic Analysis of 584 Cases with Clinical Diagnosis of Down Syndrome

SUMMARY

The cytogenetic types of Down syndrome, which is a widespread disease and the most common cause of mental retardation among live-borne babies, vary according to the risk of recurrence and has been a guide for the genetic counseling.

This study was conducted between January 1996 and December 2006 in our department. The study included 584 patients with clinical diagnosis of Down syndrome. There were 232 (39.7%) female and 352 (60.3%) male patients. The aim of the study was to investigate the cytogenetic types and its incidence in this group of patients. By using peripheral blood culture method for cytogenetic analysis, it was found that 128 cases (21.9%) had normal karyotypes, whereas 456 (%78.1) cases had karyotype of Down syndrome. There was regular type in 432 patients (%94.7), translocation type in 14 (%3.1) [8 t(14;21), 6 t(21;21)], mosaic type in 4 (%0.9), and 6 patients (%1.3) associated with inv(9) with regular type karyotype in patients with Down syndrome. Four of 14/21 type of translocations were familial (50.0%) and other 14/21 and 21/21 types translocations were found to be de novo. The male to female ratio was 1.64: 1 (283 male:173 female), mean age of mothers was 34.25 ± 7.76 and of mothers having translocation type of Down syndrome, it was 28.29 ± 5.0 .

The results of this study point out the necessity of cytogenetic analysis for appropriate genetic counseling in establishing the clinical diagnosis of Down syndrome.

Key Words: Down Syndrome, Trisomy 21, Robertsonian Translocation, Cytogenetic Analysis

GİRİŞ

Otozomal anöploidi sendromlarının en yaygın görüleni olan Down sendromu (DS) klinik olarak ilk kez 1866 yılında J.Langdon Down tarafından tanımlanmış, kromozomal temeli olduğu ise 1959 yılında Lejeune ve arkadaşlarınca rapor edilmiştir (1). Orta derecede zekâ geriliklerinin en sık rastlanan genetik nedeni olan DS'nun canlı doğumlar arasındaki sıklığının 1/800 dolaylarında olduğu, sıklığın anne yaşına bağlı olarak arttığı belirtilmektedir (2). Olguların yaklaşık %95'inde DS, 21. kromozom çiftinin mayotik nondisjunction'dan (kromozom ayrılamaması) kaynaklanan 21. kromozomun trizomisi şeklindedir (regüler tip DS). Trizomiden sorumlu mayotik hata olguların %90'ında maternal mayoz I evresinde oluşmaktadır. %1-2 sıklıkta görülen mozaik tipi postzigotik mitotik hatalarla oluşurken, hastaların %3-4'ünü oluşturan translokasyon tipi de novo ya da ailevi taşıyıcılıklar sonucu ortaya çıkmaktadır (3).

Sitogenetik olarak regüler tip, translokasyon tipi ve mozaik tipi olmak üzere üç ana grupta değerlendirilen bu sendromda, sitogenetik sonuçlar, özellikle tekrarlama riskleri açısından önemli farklar oluşturduğundan genetik danışmada yönlendirici olmaktadır. Regüler tip DS'nun tekrarlama riski, aile böyle bir çocuğa sahip olduktan sonra, genel olarak %1'dir. Otuz yaşından genç anneler için tekrarlama riski % 1.4, daha yaşlı anneler için risk yaşa bağımlı risk ile aynıdır (2). Anne ve baba normal, çocuk mozaik ise ailenin diğer çocuklarındaki tekrarlama riski %1 kadardır (3). Yirmibir numaralı kromozoma ilişkin Robertson tipi translokasyon taşıyıcısı olan annelerin denge-siz translokasyonlu çocuk doğurma riski çok yüksektir. Translokasyon alt tipleri arasında en sık görülen 14/21 translokasyonu bakımından annenin taşıyıcı olması durumunda fetusun DS olma riski %10-15 dolaylarında iken, baba taşıyıcı olduğu zaman bu risk % 1-2 dir. 21/21 translokasyon taşıyıcısı olan ebeveynde denge-siz translokasyon tekrarlama riski %100 dür.

Bunun anne ya da baba orijinli olması riski değiştirmez (1).

Bu çalışma, kromozomal düzensizlik gösteren DS olgularının sitogenetik açıdan incelenmesi, olgulara tanı konması yanında, aileye genetik danışmanın verilmesi ve daha sonraki gebeliklerde riskin saptanması yönlerinden de önemli oluşu dikkate alınarak, klinik ön tanı DS olgularının sitogenetik tiplerini ve sıklıklarını belirlemek amacıyla planlanmıştır. Çalışma süresince 584 olguda sitogenetik çalışma gerçekleştirilmiş, translokasyon saptanan olguların ulaşılabilen 1.derece akrabalarında aynı düzensizliğin varlığı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 1996 – Aralık 2006 tarihleri arasında değişik sağlık kuruluşları ve özel hekimler tarafından Anabilim dalı laboratuvarımıza refere edilen klinik olarak DS ön tanısı konulmuş 584 olguda sitogenetik çalışma yapılmıştır. Bunun için kromozom analizi, pedigrî analizi yöntemleri ile önceden hazırlanmış hasta bilgi formları kullanılmıştır.

Kromozom analizi için periferik kan kültürü yöntemi (4) uygulanmış, hazırlanan preparatlar Giemsa-bantlama tekniği ile boyanarak her birey için 30-50 metafaz plağındaki kromozomlar sayısal ve yapısal düzensizlikler yönünden değerlendirilmiş ve en az 5-10 bantlı metafazdan karyotip yapılmıştır. İstatistik değerlendirme için iki oran ve iki ortalama karşılaştırmasında student's t testi kullanılmıştır (5).

BULGULAR

Anabilim dalımıza refere edilen klinik olarak DS ön tanısı konulmuş 232 kız (% 39.7), 352 erkek (%60.3) olmak üzere toplam 584 olguda periferik kan kültürü yöntemi uygulanarak kromozom analizi yapılmıştır.

Analiz sonucu 128 olgunun (%21.9) normal kromozom kuruluşlu (46,XX/46,XY), 456 olgunun (%78.1) DS karyotipine sahip olduğu görülmüştür (Tablo 1).



Tablo 1. Kromozom analiz sonucu 584 olguda saptanan karyotiplerin dağılımı.

Karyotip	Olgu sayısı	Toplam (%)	
46, XX	59	128 (21.9)	NORMAL
46, XY	69	128 (%21.9)	
47, XX, +21	165	432 (74.0)	DOWN SENDROMU
47, XY, +21	267	432 (%78.1)	
46, XX, der(14;21)(q10;q10), +21	1	14 (2.4)	GENEL
46, XY, der(14;21)(q10;q10), +21	7	14 (2.4)	
46, XX, der(21;21)(q10;q10), +21	2	14 (2.4)	
46, XY, der(21;21)(q10;q10), +21	4	14 (2.4)	
mos 47, XX, +21 / 46, XX	2	14 (2.4)	
mos 47, XY, +21 / 46, XY	2	4 (0.7)	
47, XX, inv(9)(p13q13), +21	2	6 (1.0)	
47, XX, inv(9)(p12q13), +21	1	6 (1.0)	
47, XY, inv(9)(p11q13), +21	1	6 (1.0)	
47, XY, inv(9)(p12q13), +21	2	6 (1.0)	
TOPLAM		584 (100.0)	

Sitogenetik olarak DS tanısı alan 456 olguya ait bulgularımız pekçok araştırmacının (6-21) yaptığı DS'lu olgulardaki sitogenetik tiplerin sıklığını ortaya koyan çalışma sonuçlarıyla birlikte Tablo 2 de verilmiştir. Tablonun incelenmesinden görüleceği gibi olgularımızın 432' sinde (%94.7) regüler tip, 14'ünde (%3.1) translokasyon tipi, 4'ünde (% 0.9) mozaik tipi ve 6'sında (%1.3) inv(9) ile asosiy trizomi 21 karyotipi saptanmıştır.

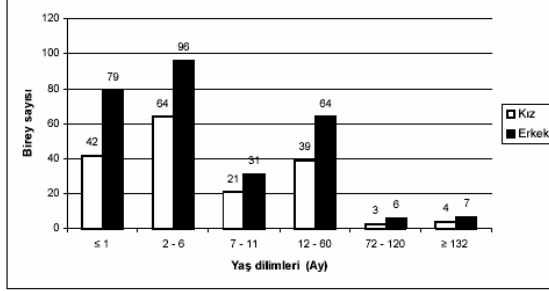
Translokasyon tipi DS'lu olguların tümünde saptanan translokasyonların orijinini belirlemek amacı ile olguların ulaşılabilen 1. derece akrabalarının kromozom analizi yapılmış, 10 olgudaki (% 71.4) [4 (14/21), 6 (21/21)] translokasyonların anne ve babanın normal karyotipli olmaları nedeniyle *de novo* oldukları sonucuna varılmış, 4 olgudaki (% 28.6) 14/21 translokasyonunun ailevi olduğu ve tümünde annelerin aynı translokasyon için dengeli taşıyıcı olduğu bulunmuştur.

Tablo 2. Down sendromu ön tanılı hastalarda gerçekleştirilen 17 çalışmada gözlenen sitogenetik tipler ve sıklıkları.

BİREYLERİN DOWN SENDROMU SİTOGENETİK TIPLERİNE GÖRE DAĞILIMI									
Gerçekleştirilen sitogenetik çalışmalar	Down sendromu karyotipi saptanan birey sayısı	Regüler tip DS (%)		Translokasyon tipi DS (%)		Mozaik tipi DS (%)		Diğerleri (%)	
		Regüler tip DS (%)	Translokasyon tipi DS (%)	Mozaik tipi DS (%)	Diğerleri (%)				
Owens JR, et al. (1983) (6)	175	161 (92.0)	11 (6.3)	3 (1.7)	-				
Al-Awadi SA, et al.(1990) (7)	635	611 (96.2)	12 (1.9)	9 (1.4)	3 (0.5)				
Cortes F, et al. (1990) (8)	179	161 (89.9)	7 (3.9)	5 (2.8)	6 (3.4)				
Palka G, et al. (1990) (9)	100	95 (95.0)	5 (5.0)	-	-				
Verma IC, et al. (1991) (10)	645	600 (93.0)	26 (4.0)	17 (2.7)	2 (0.3)				
Alp MN, ve ark. (1996) (11)	111	103 (92.8)	4 (3.6)	3 (2.7)	1 (0.9)				
Demirel S, ve ark. (1998) (12)	126	120 (95.2)	5 (4.0)	1 (0.8)	-				
Jyothy A, et al. (2001) (13)	1001	880 (87.9)	44 (4.4)	77 (7.7)	-				
Mokhtar MM, et al.(2003) (14)	673	642 (95.4)	18 (2.7)	5 (0.7)	8 (1.2)				
Devlin L, et al. (2004) (15)	208	197 (94.7)	3 (1.5)	8 (3.8)	-				
Kava MP, et al. (2004) (16)	221	210 (95.0)	7 (3.2)	4 (1.8)	-				
Ahmed I, et al. (2005) (17)	295	282 (95.6)	11 (3.7)	2 (0.7)	-				
Catovic A, et al. (2005) (18)	155	139 (89.7)	9 (5.8)	7 (4.5)	-				
Yüce H, ve ark. (2006) (19)	167	162 (97.0)	3 (1.8)	2 (1.2)	-				
Azman BZ, et al. (2007) (20)	149	141 (94.6)	1 (0.7)	7 (4.7)	-				
Murthy SK, et al. (2007) (21)	141	139 (98.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	-				
Bizim çalışmamız	456	432 (94.7)	14 (3.1)	4 (0.9)	6 (1.3)				
TOPLAM	5437	5075 (93.3)	181 (3.3)	155 (2.9)	26 (0.5)				

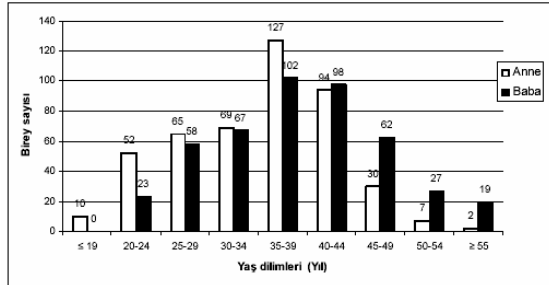


DS tanısı alan 456 olgumuzun yaşlarının 1 gün ile 12 yaş arasında (ortalama 12.79 ay) değiştiği, % 73.0'ının 1 yaşın altında tanı aldığı görülmüş (Grafik 1), erkek/ kız cinsiyet oranı 1.64: 1 (283 erkek: 173 kız) olarak saptanmıştır.



Grafik 1. Down sendromu tanısı alan olguların yaş ve cinse göre dağılımı.

En küçüğü 16, en büyüğü 56 yaşında olan olgularımızın anne yaş ortalaması 34.25 ± 7.76 , en küçüğü 20, en büyüğü 68 yaşında olan baba yaş ortalaması ise 38.25 ± 8.68 olarak bulunmuştur. Annelerin % 43.0'nin (196/456) 35 yaşın altında, % 57.0'nin (260/456) 35 yaş ve üstü, babaların ise % 32.5'inin (148/456) 35 yaş altında, % 67.5'inin (308/456) 35 yaş ve üstünde olduğu görülmüştür (Grafik 2).



Grafik 2. Down sendromu tanısı alan olguların anne ve babalarının yaş dilimlerine göre dağılımı.

Regüler tip DS'lu olguların anne yaş ortalaması 34.47 ± 7.73 , baba yaş ortalaması 38.49 ± 8.67 , translokasyon tipi DS'lu olguların anne yaş ortalaması 28.29 ± 5.04 , baba yaş ortalaması 32.29 ± 5.55 ve mozaik tipi DS'lu olguların anne yaş ortalaması 30.25 ± 10.14 , Baba yaş ortalaması ise 32.75 ± 11.35 olarak bulunmuştur. Translokasyon tipi DS'lu olgu annelerin %92.9'unun (13/14) 35 yaş altında, babaların ise %71.4'ünün (10/14) 35 yaş altında olduğu saptanmıştır (Tablo 3,4).

Tablo 3. Anne yaş dilimlerinde sitogenetik düzensizliklerin dağılımı.

SITOGENETİK DÜZENSİZLİK TIPLERİ				
Anne yaş dilimleri (yıl)	Regüler tip DS (47,+21) (%)	Translokasyon tipi DS (46,der(-,21),+21) (%)	Mozaik tipi DS (47,+21/46) (%)	Diğerleri (47,inv,+21) (%)
≤ 19	10 (100.0)	-	-	-
20-24	47 (90.4)	2 (3.8)	2 (3.8)	1 (1.9)
25-29	57 (87.7)	7 (10.8)	-	1 (1.5)
30-34	63 (91.3)	4 (5.8)	-	2 (2.9)
35-39	125 (98.4)	-	1 (0.8)	1 (0.8)
40-44	91 (96.7)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
45-49	30 (100.0)	-	-	-
50-54	7 (100.0)	-	-	-
≥ 55	2 (100.0)	-	-	-
TOPLAM	432 (94.7)	14 (3.1)	4 (0.9)	6 (1.3)

Tablo 4. Baba yaş dilimlerinde sitogenetik düzensizliklerin dağılımı.

SITOGENETİK DÜZENSİZLİK TIPLERİ				
Baba yaş dilimleri (yıl)	Regüler tip DS (47,+21) (%)	Translokasyon tipi DS (46,der(-,21),+21) (%)	Mozaik tipi DS (47,+21/46) (%)	Diğerleri (47,inv,+21) (%)
≤ 19	-	-	-	-
20-24	19 (82.6)	1 (4.3)	2 (8.7)	1 (4.3)
25-29	55 (94.8)	3 (5.2)	-	-
30-34	60 (89.5)	6 (9.0)	-	1 (1.5)
35-39	98 (96.1)	1 (1.0)	-	3 (2.9)
40-44	93 (94.9)	3 (3.1)	2 (2.0)	-
45-49	62 (100.0)	-	-	-
50-54	26 (96.3)	-	-	1 (3.7)
≥ 55	19 (100.0)	-	-	-
TOPLAM	432 (94.7)	14 (3.1)	4 (0.9)	6 (1.3)

TARTIŞMA

DS, dismorfik yüz özellikleri ve farklı özel fenotipi ile klinik olarak kolay tanınabilir olmasına rağmen, tanının olguların tümünde konulamadığı, bu nedenle kesin tanı için kromozom analizinin gerekli olduğu bildirilmektedir (20). Anabilim dalı laboratuvarımıza DS klinik öntanısı ile refere edilen 584 olgunun 128'inin (%21.9) karyotiplerinin normal bulunması (46, XX / 46, XY) (Tablo 1) bu görüşü desteklemektedir. Benzer şekilde Cortes ve ark. (8) DS öntanlı olgularının %10.9'unun, Devlin ve ark. (15) %22.4'ünün, Catovic ve ark. (18) % 13.4'ünün ve Lüleci ve ark. (22) %25.0'nin normal kromozom kuruluşuna sahip olduğunu saptamışlardır.

Pek çok araştırmacının, DS'unun sitogenetik tiplerinin önemini ve sıklığını ortaya koyan çalışmaları (6-21) Tablo 2'de gösterilmiştir. Tablodan izleneceği üzere gerçekleştirilen 17 çalışmada, regüler tip DS sıklığı % 87.9 ile % 98.6 arasında değişmektedir [ortalama % 93.3 (5075/5437)]. Sitogenetik çalışma sonucu klinik ön tanısı doğrulanan DS'lu 456 olgunun 432'sinin (% 94.7) regüler tip DS karyotipine sahip olduğu saptanmıştır. Bu bulgumuzun genel ortalama ve çoğu literatür (6, 7, 9-12, 14-

17, 19, 20) bulguları ile uyumlu ($P > 0.05$), Murthy ve ark. (21) sonuçlarından düşük ($P < 0.05$), Cortes ve ark. (8), Jyothy ve ark.(13) ve Catovic ve ark.(18) sonuçlarından daha yüksek olduğu bulunmuştur ($P < 0.01$).

Translokasyon tipi DS'lu olgular için saptadığımız % 3.1 (14/456) sıklığının, hem genel ortalama sıklığı (% 3.3) hem de literatür (6-21) sıklıkları ile uyumlu olduğu görülmüştür ($P > 0.05$). Mozaik tipi DS'u olgu sıklığı (% 0.9) genel ortalama sıklığından (% 2.9) düşük bulunmuştur ($P < 0.01$). Bulgumuz çoğu araştırmacıların (6,7,12,14,16,17,19,21) bulgularıyla benzerlik gösterirken ($P > 0.05$), Cortes ve ark (8), Verma ve ark.(10), Alp ve ark. (11), Jyothy ve ark (13), Devlin ve ark. (15), Catovic ve ark. (18) ile Azman ve ark. (20) bulgularından daha düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla $P < 0.05$, $P < 0.05$, $P < 0.05$, $P < 0.005$, $P < 0.05$, $P < 0.005$, $P < 0.05$). Mozaik tipi DS için saptanmış bulunan bu farklı sıklıkların, mozaisizmin saptanmasının daha güç ve gözden kaçma olasılığının olabilmesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Klasik DS sitogenetik tiplerinin dışında, "Diğerleri" başlığı altında toplanan trizomi 21'in yapısal düzensizliklerle birlikteliği sıklığı çalışmamızda % 1.3 olarak bulunmuştur. Bu sonuç literatür (7,10,11,14) bulgularıyla uyumludur ($P > 0.05$).

Robertson tipi translokasyonlar, translokasyon tipi DS'ının en sık nedenlerinden olduğu ve en sık olarak 14 ve 21 numaralı kromozomların uzun kolları (q) arasındaki translokasyonlara rastlanıldığı bildirilmektedir (23). Çalışmamızda saptadığımız % 57.1 olan 14/21 translokasyon tipi sıklığı ifade edilen bulgularla uyumludur. Benzer şekilde Jyothy ve ark. (23) tarafından yapılan çalışmada, Robertson tipi translokasyon alt tipleri arasındaki 14/21 translokasyon sıklığı %43.5, Pulliam ve ark. (24) tarafından bu sıklık % 46.1 olarak bulunmuştur. Saptanan bu sonuçlar bulgularımızı desteklemektedir. Robertson tipi translokasyonların yaklaşık % 75'i *de novo*, %25'i ise ailesel olduğu ifade edilmektedir (1). Çalışmamızda saptadığımız dengesiz Robertson tipi translokasyona sahip 14 olgunun [8 (14/21), 6 (21/21)] translokasyon orijini araştırılmış, olguların % 71.4'ünün *de novo*, % 28.6' sının ise ailesel olduğu görülmüştür. Bu da

bulgularımızın ifade edilen sıklıklarla uyumlu olduğunu göstermektedir. Mokhtar ve ark.(14) ile Pulliam ve ark.(24) çalışma gruplarında translokasyonların %66.7'sinin *de novo*, % 33.3'ünün ailesel, Jyothy ve ark (23) translokasyonların %81.2'sinin *de novo*, %18.8'inin ailesel olduğunu saptamışlardır.

Translokasyonların yarıdan fazlası gametogenez sırasında *de novo* oluşur. Bu durumda anne-babanın karyotipi normal olduğundan yineleme riski önemli oranda artmamaktadır, ancak ebeveynlerden birinin, özellikle annenin, dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğu ailelerde göreceli olarak artmış tekrarlamaya riskine neden olmaktadır (2,19).Bu da genetik danışma verilmeden önce, dengesiz translokasyon taşıyıcısı olgunun ebeveyn ve muhtemelen diğer yakınlarının karyotip analizlerinin yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ailesel olan translokasyonları, Mokhtar ve ark.(14) %100 (6/6) anne orijinli, Jyothy ve ark.(23) %83.3 (5/6) anne orijinli, %16.7 (1/6) baba orijinli ve Pulliam ve ark. (24) %100 (10/10) anne orijinli olarak bulmuşlardır. Bizde ailesel translokasyonlarımızın % 100 (4/4) anne orijinli olduğunu saptadık. Bu sonucumuz yukarıda anılan çalışma sonuçlarını desteklemektedir.

Down sendromu tanılı 456 olgumuzun yaşlarının 1gün ile 12 yaş arasında değiştiği ve yaş ortalamasının 12.79 ay olduğu saptanmıştır. Bulgularımız Ahmed ve ark. (17) ile Azman ve ark. (20) nin bulgularıyla benzerlik gösterirken, Kava ve ark.(16) ile Sunguroğlu ve ark. (25)'nin ortalamalarından daha düşük bulunmuştur. DS'unun erkek çocuklarda daha sık görüldüğü rapor edilmektedir (26). Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda (12,25,27), erkek olguların kızlardan daha fazla görülmesi erkek çocukların toplumumuzda daha fazla ilgi çekmesinden ve ailelerin kız çocuklarını çevreden saklama isteklerinden olabileceği gibi, dış kaynaklı birçok çalışmada (8,15-19, 23,26) saptanan erkek olguların fazlalığı göz önüne alındığında bizim toplumumuza özgü olmaya bileceği ve genel bir bulguya uygunluğundan söz edilebilir. Çalışmamızda erkek: kız oranı 1.64: 1 olarak bulunmuştur. Bu bulgumuzun çoğu araştırmacının (16,17,23,26,27) bulgularıyla uyumlu olduğu ($P > 0.05$), al-Awadi ve ark.(7),

Mokhtar ve ark. (14) ve Demirel ve ark. (12) bulgularından farklı olduğu saptanmıştır ($P<0.05$).

Regüler tip DS'unun etiyolojisinde ileri anne yaşının etkin bir faktör olduğu, sıklığının yaşın 35 den yukarı olması durumunda arttığı ifade edilmektedir (1,2,3,25,28). İncelediğimiz 432 olgudan 176'sının (%40.7) anne yaşının 35'in altında, 256'sının (%59.3) 35 yaş ve üstünde olduğunun saptanmış bulunması bu görüşü desteklemektedir. Anne yaş ortalaması 34.47 ± 7.73 olarak bulunmuştur. Bu sonuç Yüce ve ark. (19) ile Murthy ve ark. (21) bulgularıyla uyumlu iken ($P>0.05$), birçok araştırmacının (6,11-14,16,17,25,26) bulgularından farklı bulunmuştur ($P<0.001$). Bu farklılığın değişik toplumlardaki evlenme yaşı ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Genellikle translokasyon ve mozaik tipi DS'lu olguların anne yaş ortalamasının regüler tip DS'lu olguların anne yaş ortalamasından daha düşük olduğu bildirilmektedir (2,3,14,23,24,27). Çalışma grubumuzda translokasyon tipi DS'lu olguların anne yaş ortalaması 28.29 ± 5.04 , mozaik tipi DS'lu olguların anne yaş ortalaması 30.25 ± 10.14 olarak saptanmış bulunması bulgularımızın söylenenlerle uyumlu olduğunu desteklemektedir.

Stene ve ark.(29) 1977 yılında yaptıkları bir araştırmada, anne yaşından bağımsız olarak baba yaşının ileri olmasıyla DS arasında da bir ilişki olduğunu öne sürmüş, 55 yaş baba için kritik yaş kabul etmiş ve bu yaş sonrası oluşan gebeliklerde DS sıklığında anlamlı bir artma olduğunu söylemişlerdir. Buna karşılık Cross ve ark. (30) 15 yıllık çalışma sonuçlarının DS sıklığına baba yaşının bir etkisinin bulunduğunu göstermekten uzak olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda DS'lu olguların baba yaş ortalaması 38.49 ± 8.67 olarak bulunmuştur. Ellibeş yaş ve üstü (55-68) 19 baba saptanmıştır. Eşlerinin yaşları 37-56 arasında değişmektedir. Bu da ileri baba yaşına genellikle ileri anne yaşının eşlik ettiğini göstermektedir. Artan baba yaşının artan anne yaşına sekonder olabileceği ve artan baba yaşıyla birlikte artan anne yaşının anlamlı olarak DS görülme sıklığını etkileyebileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak, olguların DS'unun tüm kraniofasial ve fiziksel özelliklerini göstermeyebileceğinden klinik olarak DS olduğundan şüphelenilen her olguda mutlaka sitogenetik çalışma yapılmalıdır. Postnatal olgularda gerçekleştirilen kromozom analizleri ile ön tanının doğrulanmasına, tekrarlama riskinin belirlenmesine, dengeli translokasyon taşıyıcısı ailelerinin olası gebeliklerinde fetal kromozom analiz tekniklerinin önerilebilmesine ve sağlıklı bir genetik danışma hizmetinin verilebilmesine olanak sağlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Young ID. Medical Genetics, Oxford: Oxford University Press, 2005: 52-56.
2. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine, 6th edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 157-162.
3. Başaran N. Tıbbi Genetik, 7.baskı. Bursa: Güneş & Nobel Tıp Kitabevi, 1999: 180-195, 250-256.
4. Lüleci G, Başaran S, Bağcı G, Keser I. Sitogenetik uygulama yöntemleri, Ankara: Meteksan, 1990: 1-18.
5. Çelik MY. Biyoistatistik. Araştırma ilkeleri Yeni Bir Yaklaşım, 2.baskı.Diyarbakır: D.Ü. Rektörlüğü Basımevi, 2007: 49-79, 111-170.
6. Owens JR, Harris F, Walker S, McAllister E, West L. The incidence of Down's syndrome over a 19-year period with special reference to maternal age. *J Med Genet.* 1983; 20: 90-93.
7. al-Awadi SA, Farag TI, Teebi AS, et al. Down syndrome in Kuwait. *Am J Med Genet Suppl.*, 1990; 7: 87-88.
8. Cortes F, Allende M, Curotto B. Cytogenetic findings in patients with Down's syndrome. *Rev Chil Pediatr.* 1990; 61: 313-316.
9. Palka G, Ciccotelli M, Sabatino G, et al. Cytogenetic study of the heterochromatic polymorphisms in 100 subjects with Down syndrome and their parents. *Am J Med Genet Suppl.*, 1990; 7: 201-203.



10. Verma IC, Mathew S, Elango R, Shukla A. Cytogenetic studies in Down syndrome. *Indian Pediatr.* 1991; 28: 991-996.
11. Alp MN, İsi H, Aras N, ve ark. Down sendromu öntanısı konmuş olgularda sitogenetik bulgular. *Dicle Tıp Dergisi*, 1996; 23: 39-47.
12. Demirel S, Acar A, Çora T, ve ark. Trizomi 21 olgularında karyotip dağılımı, cinsiyet oranı ve ebeveynlerin akraba evliliği sıklığı. *S.Ü.Tıp Fak Derg.*, 1998; 14: 165-168.
13. Jyothy A, Kumar KS, Mallikarjuna GN, et al. Parental age and the origin of extra chromosome 21 in Down syndrome. *J Hum Genet.*, 2001; 46: 347-350.
14. Mokhtar MM, Abd el-Aziz AM, Nazmy NA, Mahrous HS. Cytogenetic profile of Down syndrome in Alexandria, Egypt. *East Mediterr Health J.*, 2003; 9: 37-44.
15. Devlin L, Morrison PJ. Accuracy of the clinical diagnosis of Down syndrome. *Ulster Med J.*, 2004; 73: 4-12.
16. Kava MP, Tullu MS, Muranjan MN, Girisha KM. Down syndrome: clinical profile from India. *Arch Med Res.*, 2004; 35: 31-35.
17. Ahmed I, Ghafoor T, Samore NA, Chattha MN. Down syndrome: clinical and cytogenetic analysis. *J Coll Physicians Surg Pak.*, 2005; 15: 426-429.
18. Catovic A, Kendic S. Cytogenetic findings at Down syndrome and their correlation with clinical findings. *Bosn J Basic Med Sci.*, 2005; 5: 61-67.
19. Yüce H, Özbey Ü, Erol D, ve ark. 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, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Tıp), 2006; 20; 289-291.
20. Azman BZ, Ankathil R, Siti Mariam I, et al. Cytogenetic and clinical profile of Down syndrome in Northeast Malaysia. *Singapore Med J.*, 2007; 48: 550-554.
21. Murthy SK, Malhotra AK, Mani S, et al. Incidence of Down syndrome in Dubai, UAE. *Med Princ Pract.*, 2007; 16: 25-28.
22. Lüleci G, Acar A, Bağcı G. Mongolizm ön tanısı ile laboratuvarımıza başvuran 32 hastanın sitogenetik değerlendirilmesi. *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi*, 1986; III: 251-255.
23. Jyothy A, Rao GN, Kumar KS, et al. Translocation Down syndrome. *Indian J Med Sci.*, 2002; 56: 122-126.
24. Pulliam LH, Huether CA. Translocation Down syndrome in Ohio 1970-1981: epidemiologic and cytogenetic factors and mutation rate estimates. *Am J Hum Genet.*, 1986; 39: 361-370.
25. Sunguroğlu A, balkan GE, Bökesoy I. Down sendromlu 106 bireyin sitogenetik ve ailevi özelliklerinin değerlendirilmesi. *Optimal Tıp Dergisi*, 1989; 2: 59-62.
26. Kovaleva NV, Butomo IV, Korblein A. Sex ratio in Down syndrome. Studies in patients with confirmed trisomy 21. *Tsitol Genet.*, 2001; 35: 43-49.
27. Tayşi K. Down Sendromu (Klinik, Sitogenetik ve Dermatogliflik Çalışma). Ankara, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi: Doçentlik Tezi: 1974.
28. Tıraş MB, Bilgin O, Yücebilgin S, Karadaş N. Down sendromu ve anne yaşı arasındaki ilişki: kliniğimizdeki sonuçlar. *Ege Tıp Dergisi*, 1992; 31: 501-503.
29. Stene J, Fischer G, Stene E, et al. Paternal age effect in Down's syndrome. *Ann Hum Genet.*, 1977 ; 40: 299-306.
30. Cross PK, Hook EB. An analysis of paternal age and 47, +21 in 35.000 new prenatal cytogenetic diagnosis data from the New York State Chromosome Registry: no significant effect. *Human Genet.* 1987; 77; 307-316.

Yazışma Adresi

M. Nail ALP
Dicle Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji-Genetik A.D.
E-mail: mnalp@dicle.edu.tr

