

T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ZEKA DÜZEYLERİ IQ=45-75 OLAN  
ÇOCUKLARDA SİTOGENETİK  
ÇALIŞMALAR

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
KÜTÜPHANESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

T530/1-1

İBRAHİM KESER

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Güven LÜLECİ

"Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir"

ANTALYA - 1991

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER .....	4
MATERYAL ve METOD .....	16
BULGULAR .....	25
TARTIŞMA .....	44
SONUÇ ve ÖNERİLER .....	54
ÖZET .....	56
KAYNAKLAR .....	58

## TABLO DİZİNİ

### Sayfa

Tablo 1. Belli sınırlar içinde sınıflandırılmış zeka düzeyleri	4
Tablo 2. Cinsiyete göre öğrenci sayısı ve yüzdeleri	25
Tablo 3. 101 öğrencide yapılan sitogenetik analiz sonucu ve oranları	26
Tablo 4. Cinsiyete göre anormal karyotipe sahip öğrenci sayısı ve yüzdeleri	26
Tablo 5. Anormal karyotipe sahip 22 olgunun cinsiyet, yaş, IQ, uygulanan bantlama teknikleri ve karyotipleri	27
Tablo 6. Anormal kromozom gösteren olguların sayısı ve yüzdeleri	28
Tablo 7. 4 olgunun frajil bölge tanımları ve görülme yüzdeleri	28
Tablo 8. Normal ve anormal karyotipe sahip öğrencilerin doğum şekilleri ve dağılımları	41
Tablo 9. Normal ve anormal karyotipe sahip öğrencilerin doğum sırasındaki anne yaşı dağılımı	42
Tablo 10. Normal ve anormal karyotipe sahip öğrencilerin doğum sonrası bazı özellikleri ve dağılımları	43

## ŞEKİL DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Fra X p22 kromozomu görülen olgu V.G ye ait GTG bantlama yöntemi uygulanmış metafaz örneği	29
Şekil 2. Fra X q27.3 kromozomu görülen olgu S.T ye ait GTG bantlama yöntemi uygulanmış metafaz örneği	29
Şekil 3. Fra 8q22 kromozomu görülen olgu A.I ya ait GTG bantlama yöntemi uygulanmış metafaz örneği	29
Şekil 4. 3 ayrı frajil kromozom gözlenen S.K isimli olguya ait GTG bantlama yöntemi uygulanmış metafaz örnekleri	30
Şekil 5. Fra X q27.3 gözlenen olgu S.T nin aile pedigrisi	31
Şekil 6. 15ph+ heteromorfizmini gösteren H.B ye ait metafaz örnekleri	32
Şekil 7. 21ph+ heteromorfizmini gösteren G.B. ye ait metafaz örnekleri	33
Şekil 8. 21ps+ heteromorfizmini gösteren Z.U ya ait metafaz örnekleri	34
Şekil 9. 22pss heteromorfizmini gösteren V.G ye ait metafaz örnekleri	34
Şekil 10. 1qh+ heteromorfizmini gösteren A.I ya ait metafaz örnekleri	35
Şekil 11. 16qh+ heteromorfizmini gösteren S.Ç olgusuna ait metafaz örnekleri	36

Şekil 12. Yqh+ heteromorfizmini gösteren M.M olgusuna ait metafaz örnekleri	37
Şekil 13. Yqh- heteromorfizmini gösteren Ö.G ye ait metafaz örnekleri	38
Şekil 14. Perc.inv(9) gösteren olguya ait metafaz örnek- leri	39
Şekil 15. Perc.inv(9) gösteren M.Ö olgusuna ait metafaz örnekleri	39
Şekil 16. Down sendromlu S.B nin GTG bantlı metafaz örneği	40

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmada tez konusunu vererek çalışma süresince her cesit yardımı, uyarı ve yapıcı eleştirileri ile araştırmanın olumlu yönde gelişme ve sonuçlanmasında büyük emeği geçen yöneticim Prof.Dr.Güven LÜLECI'ye ve Doc.Dr.Gülseren BAĞCI'ya, Milli Eğitim Bakanlığı Antalya Rehberlik ve Araştırma Merkezi Müdürü Vedat KESKİN'e, her türlü desteği sağlayan arkadaşım Arş.Gör.Biyolog Sibel BERKER-KARAOZUM'e ve çalışma arkadaşlarım Arş Gör.Kemal GÜZ'e ve Arş.Gör.Gülgün GÜLER GÜNDOZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca istatistiksel değerlendirmelerde büyük yardımcı dokunan Prof.Dr.Necati DEDEOĞLU'na, Yrd.Doc.Dr.Mehmet R. AKTEKİN'e, fotografik işlemleri yönlendiren Teknik Ressam Necati SAĞIROĞLU'na, tezimin daktilo edilmesinde büyük fedakarlık gösteren Anabilim Dalımız sekreteri Neriman AKSARAY-GALİN'a, araştırma boyunca maddi ve manevi her türlü desteğini hissettiren değerli aileme teşekkür ederim.

## GIRIS

Insanlarda, genetik acidan ayrıntılı bir biçimde araştırılan ilk psikolojik özelliklerden biri zeka olmuştur. Zekanın tarifini yapmak çok zor olmuştur, kısaca bir bireyin zihinsel becerilerinin tümü şeklinde tanımlanmıştır. Populasyonda zeka farklılıklarının gözlenmesi zeka ölçme testlerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Geliştirilmiş ve standardize edilmiş bireysel zeka testleri içinde yasa göre çocuklar için düzenlenmiş Stanford-Binet testi en yaygın olarak kullanılmaktadır. 1916'dan beri uygulanan zaman zaman düzeltilerek standardize edilen bu test, çocukların okul başarılarını ve zeka düzeylerini saptamak için hazırlanmıştır. Kişinin testteki puanı, onun tüm zihinsel yeteneğinin bir ölçütü olarak ileri sürülmekte ve IQ (intelligence quotient) simgesi ile belirlenmektedir. Bu, kişinin yeteneğini aynı yaştaki diğer bireylerle karşılaştırmayı sağlamaktadır.

Kabaca IQ düzeyleri 70'in altında olan bireyler geri zekalı olarak tanımlanmakta kendi içlerinde hafif, orta, ağır ve çok ağır şeklinde ayrılmaktadır. Zeka geriliğinin iki genel nedeni vardır.; bunlardan biri hasar veya hastalık, diğeri genetikle ilgilidir. Hasar veya hastalık sonucu ortaya çıkan zeka geriliği prenatal, perinatal ve postnatal evrelerinde değişik faktörlerle ortaya çıkmakta, genelde fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkenler etkili olabilmektedir. Kalıtımla ilgili olan zeka geriliğini taşıyan birey ise kendisinin düşük zekalı olmasına yol açan bir dizi geni kalıtımla almıştır. Bu tür gerilik ailesel olabilmektedir. Genetik olanlar içinde en kolay teşhis edilebilenlerden biri kromozomal etiyolojiye sahip olanlardır. Son yıllarda kromozom boyama ve bantlama tekniklerinin geliştirilmesi, moleküler genetik çalışmalarının hızlanması ile kromozom sayı ve yapısal anomalilerinin daha iyi tanımlanabilmesi sağlanmıştır. Bunun sonucu olarak, bireysel çalışmalardan çok populasyon çalışmalarına ağırlık verilmiştir.

Kromozomal etiyoloji içinde en önemlisi ve eskiden beri bilinen, çokiyi tanımlanmış olan Down sendromu'dur. Bu bireylerde diğeri trizomik sendromlarda olduğu gibi birçok konjenital anomali ile birlikte özellikle ağır mental retardasyon gözlenmektedir. Down sendromundan sonra ikinci en genel zeka geriliğine neden olan, folik asit metabolizması defekti ile karakterize Frajil X sendromudur. Frajil X sendromunun en önemli özelliği genelde ailesel geçiş göstermesidir. Bu durum nedeni ile sendromun önceden teşhisi zorunlu hale gelmekte, doğum öncesi tanı yöntemi uygulanmaktadır.



Çoğu kez kaderine terk edilen zihinsel özürlü çocuklar için Ülkemizde de araştırmalar yapılmakta, hafif ve orta derece zeka gerisi olan çocuklar için ilkokul öncesi özel alt sınıflar açılmaktadır.

Bizim çalışmamızın amacı, sadece zeka düzeyleri ölçülerek oluşturulan bu alt sınıflarda zeka geriliğinin etiyolojisinde rol oynayan kromozomal bozuklukları saptamak, varsa kalıtsal geçiş gösterenlerin ailelerine genetik danışma verilmesini ve prenatal tanı uygulanmasını sağlamaktadır.

## GENEL BİLGİLER

Kalıtımsal açıdan ayrıntılı biçimde araştırılan psikolojik özelliklerden biri zeka olmuştur. Zeka, zihinsel becerilerin tümü olarak tanımlanabilir. Konvensiyonel standart ölçümler kullanılarak zeka düzeyi "intelligence quotient" IQ olarak belirtilir ve belli sınırlar içinde sınıflandırılır (1-3) (Tablo 1).

<u>ZEKA DÜZEYLERİ</u>	<u>IQ</u>
<u>Normal</u>	<u>85-1</u>
<u>Sınır</u>	<u>70-85</u>
<u>Hafif</u>	<u>50-69</u>
<u>Orta</u>	<u>35-49</u>
<u>Ağır</u>	<u>20-34</u>
<u>Çok ağır</u>	<u>20-4</u>

Tablo 1. Belli sınırlar içinde sınıflandırılmış zeka düzeyleri

Bu saptamada, temel olarak uygulanan psikometrik testler yanında, gelişme, sosyal ve kültürel faktörlerin önemi de göz önüne alınmalıdır (3,4).

Zeka geriliği terimi, genel gelişme geriliği ve azalmış zeka, sosyal yaşamdaki uyum zorlukları gösteren durumlar yerine kullanılır (2-4) Zeka yetmezliği olan bir kişi, tam olmayan zeka gelişimi nedeniyle, bağımsız, serbest sosyal uyum yetersizliğine sahiptir(2). Zeka geriliği, toplumda % 2-3 sıklıkta görülür (2,5,6). Zeka geriliğinin sıklığını belirten rakamlar, tanımlanmasına bağlı olarak büyük değişiklikler gösterir. Yapılan araştırmalar sonucunda hafif(mild) derece zeka gerisi olan bireylerin en büyük grubu oluşturduğu görülmüştür. Buna karşın bütün popülasyonun % 0.25 kadarı ağır zeka gerisi (IQ<50) olarak sınıflandırılır ve daha çok erkek çocuklar arasında görülür (2). Mental retardasyonun (zeka geriliğinin) sıklığı okula gitme nedeniyle 6-7 yaşından sonra artar. Çünkü zeka geriliği daha çok öğrenmede karşılaşılabilecek zorluklardan dolayı psikometrik tanımlaması yapılan bir olgudur. Bu nedenle sıklıkla okul çağından sonra sosyal bir adaptasyonun sonucu olarak önemli derecede azalma göstermektedir(2,3,6).

Frenatal, perinatal ve postnatal dönemlerinde, çeşitli faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilen ve zekaca normalin altında yer alan kişiler "patolojik" ve "subkültürel" olarak tanımlanan iki esas grup içinde yer almaktadır. Patolojik grup, çeşitli genetik ve genetik olmayan durum sonucu ortaya çıkan bireyler karışımını kapsar. Önceleri birçok olgunun ebeveynleri normal olduğu için, bu durumun çevresel nedenlerle ortaya çıktığı fikri yaygındı. Ancak son yıllarda, beyin hasarı, enfeksiyöz hastalık, menenjit, ensefalitis gibi eksojen olayların mental retardasyona neden olduğu, birçok olguda da

özelliğini oluşturan gelenek, adet ve alışkanlıklara uyum gösteremeyen genellikle hafif geri zekalı bireylerden oluşur. Bunlar kültürel yaşam ilişkisinde uyumsuz kişilerdir (3,5,8).

Etiyolojisi oldukça karışık olan mental retardasyon üzerine genetik ve çevre etkileşimini sağlayan multifaktöriyel özellikler, kalıtsal metabolik hastalıklar, akraba evliliği, sosyal, kültürel ve ekonomik farklılıklar ve kromozomal abnormaliteler etkili olmaktadır.

İnsan gelişiminin, yapısının fonksiyonunun tümü genler tarafından kontrol edilir ve kalıtımının temel prensipleri vardır. Buna rağmen, bazen bu prensiplerden sapma gözlenir. Genler ile birlikte başka faktörlerin de işe karıştığı bu durum multifaktöriyel etkiler olarak isimlendirilir. Bir özelliğin ortaya çıkışı ve gelişiminde, birden fazla faktörün sorumlu olduğu multifaktöriyel kalıtımda genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonu ile fenotipik özellikler ortaya çıkmaktadır. İnsanda görülen özelliklerin çoğu multifaktöriyeldir. Ağırlık, boy, deri rengi, zeka ve birçok hastalıklar birden fazla gen ve çevre tarafından etkileşimin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (10-12). Hastalıkların multifaktöriyel grubu, birçok doğum defektlerini, yaşam süresini önemli ölçüde kısaltmayan çoğu genel hastalıkları, genel psikozları (şizofreni, otizm gibi) ve bazı mental retardasyon olgularını içerir(2a,12). Multifaktöriyel kalıtım mental durum üzerine, mental oryantasyonun bozukluğu, non-spesifik mental retardasyon şeklinde etkilidir. Multifaktöriyel özellik içinde

mental retardasyonun genel sıklığı % 0.3 olup, erkek, dişi oranı 1:1, idiopatik mental retardasyonun sıklığı ise % 0.5 tir (11).

Mental retardasyonun etiyolojisinde önemli rol oynayan etkenlerden biri de bazı kalıtsal metabolik hastalıklardır. Akraba evliliği ile ortaya çıkma riski artan kalıtsal metabolik hastalıklar, mental retardasyona neden olmaktadır (10-13). Kalıtsal metabolik hastalıkların çoğu otozomal resesif kalıtsımlıdır. Bazılarında ise Hemofili hastalığında olduğu gibi X'e bağlı resesif kalıtım saptanmıştır (11a,12). Şiddeti ve başlama yaşı değişken olan bu hastalıkların bir kısmını iyileştirme olanağı da vardır. Akraba evliliği yapan ebeveynlerin çocuklarında, etkili genin karşı karşıya gelmesi ve homozigot dölün oluşması hastalığın ortaya çıkma riskini artırır (11a,12,14,15). Genelde beyin gelişimi ve fonksiyonu, biyokimyasal çevredeki hassas değişimlerle olur. İnsan beyni, özellikle metabolik karışıklığın çeşitli türlerine karşı hassastır. Örneğin, sinir hücresi mukopolisakkaridoz ve mukolipidozlarla dolarsa hücre çalışamaz duruma gelir. Bütün mukopolisakkaridozlar çok nadir ve kompleks hastalıklar olup, mental kayıp ve disoryantasyon ile iskelet ve vasküler sistemin ağır abnormalitesini gösterirler. Özellikle Hurler tip I ve Sanfilippo A-D tiplerinde ağır mental retardasyon, Hunter tip I'inde ise orta derecede zeka geriliği görülür. (2b,10,16). Mental retardasyonlu çocukların % 1'i fenilketonüriye sahiptirler. Fenilketonüri heterozigotlarında, IQ da sapsmalar. EEG abnormaliteleri ve verim kaybı gözlenir (2c,12,14). Fenilketonüri homozigot hastalarda zeka geriliği ağır olup

IQ<25, amaçsız el ve kol hareketleri yaparlar (12). İnsanda bilinen enzim defektlerinin bir çoğu mental yetmezlikte geniş farklılıklar gösterir (2b,10a,13). Genelde çok nadir ve beklenmeyen hastalıklar da akraba evliliği yapan çiftlerin çocuklarında görülmektedir. Örneğin, tüm Xeroderma pigmentosum olgularının % 20'si, tüm Fankoni anemisi olgularının % 20'si ve tüm Laurence-Moon-Bield sendromunun % 27'si bu evlilikler sonucu ortaya çıkmaktadır (10a,12,17,18). Akraba evlisi çiftlerin çocuklarında bulunan çeşitli defektler, çoğunlukla iyi tanımlanmış otozomal resesif hastalıklardan ziyade, non-spesifik konjenital malformasyonlar, çocuk ölümleri ve mental retardasyon formunu gösteren bozukluklardır(2a,12,17,18). Mental retarde bireyleri kapsayan 904 aile üzerinde İsrail'de yapılan bir çalışmada, ebeveynleri akraba evliliği yapmamış, kalıtsal metabolik hastalık taşımayan homozigot mental retarde oranı % 18, buna karşın birinci kuzen evliliği yapmış çiftlerin çocuklarında homozigot mental retardasyon oranı % 75 olarak bulunmuştur (19). Yine, 703 mental retarde bireyde ve ailelerinde Hawaii'de yapılan diğer bir çalışmada özellikle ağır mental retardeli olguları içeren grupta, akraba evliliğinde belli bir artış olduğu gözlenmiştir(20). Akraba evliliği ve tıbbi sonuçları üzerine ülkemizde yapılan çalışmalarda, akraba evliliği ve mental retardasyon arasındaki ilişki üzerinde durulmuş ve istatistiki olarak anlamlı sonuçlar bulunmuştur (17,18). Akraba evliliğinin oluşumunda rol oynayan etkenler arasında sosyal, kültürel ve etnik grupların dikkate alınması mental retardasyon ve akraba evliliği ilişkisini daha da karmaşık hale getirmektedir. Bu konuda yapılan son çalışmalarda, sosyal,

kültürel ve ekonomik farklılıkların zeka gelişimi üzerine etkileri olduğu ileri sürülmüştür (5,8,21). Genellikle normal zeka ve hafif derecede zeka geriliğinin, çevre katkılı poligenler tarafından düzenlenmiş olduğu düşünülür. Hafif derecede zeka geriliği hem temel problem hem de etiyolojik sorun olarak uzun süre tartışılmıştır. Bu bireyler ya hafif derece zeka gerisi ebeveyne sabiptir yada populasyonun daha düşük sosya-ekonomik yapısına sahip ebeveynlerin çocuklarıdır (8,22).

Rantakallio mental retardasyon ve subnormalite de sosyal ve bölgesel farklılıkların olduğunu 12.000 çocuğu, doğumdan 14 yaşına kadar izleyerek göstermiştir. Çiftçi ailelerinde ve az gelişmiş bölgelerde ağır mental retardasyon (IQ<50) sıklığının önemli derecede yüksek olmasına karşın, hafif derece zeka geriliği (IQ 50-70) populasyonun her kesiminde gözlenmiştir. Mental durumu sınırdaki olan bireylerin oranı (IQ 71-85) ise gelişmiş bölgelerde daha yüksek bulunmuştur (21). Hafif derece zeka gerisi ve sınırdaki zeka, daha sık olarak sosyo-familial veya sosyo-kültürel faktörlerle ortaya çıkmaktadır (5,21). Yine Gustavson ve arkadaşları, ağır mental retardasyonlu 171 birey üzerinde yaptıkları etiyolojik çalışmada, % 73'ünde prenatal, % 10'unda perinatal, % 3'ünde postnatal etiyoloji gözlerken, % 11'inde etiyolojiyi izleyememişler, % 3'ünde ise psikozis bulmuşlardır (7).

Kromozomal abnormaliteler de mental retardasyonun önemli nedenlerinden biridir (6,23-28). Örneğin, mozaik trizomi 8'li hastaların hepsi orta ve hafif az bir grubu ortanın altında veya ağır zeka gerisidirler. Down sendromunda genellikle ağır nadir olarak da orta ve çok ağır retardasyon gözlenir. Wolf

sendromunda ise değismeyen ağır zeka geriliği bulunur . Kromozomal aberrasyonla birlikte bazı olgularda sizofrenik ve agresif davranışlar görölür.(25).Otozomal kromozom hastalıkları içinde en sık görölen ve üzerinde ençok çalışma yapılan hastalık Down sendromudur. Hipotoni, yuvarlak yüz, oblik palbebral yarıklar ve epikantus, küçük ve kıvrık kulaklar, kısa ve geniş boyun, intrauterin ve ekstrauterin gelişme geriliği, boy kısalığı, mikrosefali, brakisefali, geç kapanan fontanel ve sütürler hipotelorizm, skrotal dil, avuç içinde simian çizgisi, serçe parmakta tek fleksiyon ve ağır zeka geriliği ile karakterize bir sendromdur (6,11a,12a,15,29). Down sendromunun canlı doğumlar arasındaki sıklığının 1/500-1/700 dolayında olduğu bildirilmektedir(11a,29). Ancak bu oran klinik bulgulara göre verilen orandır. Regüler tip Down sendromunda anne yaşı arttığı zaman hastalığın sıklığı da yükselmektedir. Anne yaşı 30 dan küçük olduğu zaman hastalık sıklığı 0.6/1000 doğumda iken, anne yaşı 35 ve daha yukarı olduğunda bu oran 20/1000 dir. Buna karşın translokasyon tipi Down sendromu yaşı bağlı değildir. Down sendromlu hastaların % 95'i regüler tip, % 2'i kadarı mozaik tip iken % 3 kadarı translokasyon tiptedir(2d,11a,15,29). Diğer otozomal trizomiler içerisinde ömür uzunluğu en fazla olan hastalık Down sendromudur. Otozomal trizomilerden Trizomi 13 5000 canlı doğumda 1 ve trizomi 18 7000 canlı doğumda 1 sıklıkta görölmektedir.Mental gerilik ve fiziksel abnormalitelerin prognozu ağır olduğundan ömür uzunlukları oldukça kısadır (11a,12a,15).



Seks kromozomlarının sayısal ve yapısal düzensizliklerine bağlı olan anormalliklerin, otozomal kromozomlara göre daha hafif, hatta normale yakın seyrettiği bildirilmektedir (12,15,25). Kızlarda sıklıkla görülen X kromozomu sayısal düzensizlikleri 45,X0 ve 47,XXX'dir. Turner sendromu (45,X0) popülasyonda 1/5000, 47,XXX ise 0.8-1/1000 yeni doğan kız çocuklarında görülür (2d,11a,15,25a). Ayrıca seyrek olarak ortaya çıkan 48,XXXX ve 49,XXXXX kromozom kuruluşları da vardır. X kromozomu delesyon, duplikasyon izokromozom ve ring gibi yapısal anomalileri de göstermektedir (2d,11a,12a,15,25a,30,31). Erkeklerde sıklıkla görülen seks kromozom sayısal düzensizlikleri 47,XXY ve 47,XYY'dir. Klinefelter sendromu (47,XXY) popülasyonda 1/500, 47,XYY sendromu ise, hapishane ve mental (zeka) özürlü hastanelerde yapılan çalışmalarda 3/100, yeni doğan erkek popülasyonunda 1-2/1000 arasında görülür (11a,12a,,15). X kromozomu sayısı arttıkça, zeka geriliği de artmaktadır (2d,15,25a,32).

Kromozomal olup familial geçiş gösteren mental retardasyonun en önemli nedenlerinden biri de frajil X sendromudur. Bu sendrom X kromozomunun uzun kolunda Xq27.3 bandında, folik asit yönünden fakir ortamda veya özel indükleyiciler ilavesi ile özgül, frajil bir bölgenin ortaya çıkışıyla karakterizedir (33-41). İlk defa 1969 da Lubs tarafından X'e bağlı kalıtımla geçirilen zeka geriliklerinin bir bölümünden X kromozomu üzerindeki bu frajil bölgenin sorumlu olduğu gösterilmiştir(42). Sendromun en önemli belirtisi mental

retardasyondur. Mental retardasyonla birlikte öğrenme ve konuşma bozuklukları belirgindir. Genellikle bu olguların karakteristik bir yüz görünümü vardır. Alın yüksek, çene belirgin, ve yüz uzundur. Kulaklar geniş, ve damak yüksektir. Buluş çağından sonra erkeklerde makroorşidizm gözlenir (10a, 15, 25a, 43-46,). Sosyal uyum bozuklukları vardır. İlk yaşlarda hiperaktivite, dikkat süresi azlığı görülür (4, 44, 47, 48). Son yıllarda otistik davranışlar ve frajil X ilişkisi üzerinde geniş çalışmalar yapılmış, frajil X erkeklerin % 6.7-23'ünde otizm gözlenmiştir (4, 49-52). Son yıllarda Down sendromundan sonra mental retardasyonun ikinci en genel nedeni olarak frajil X sendromu düşünülmektedir (33, 43, 53). Frajil X sendromunun sıklığı erkeklerde 0.2-1/1000 olup çeşitli çalışmalarda değişebilmektedir (15, 33, 54, 55). Jacobs ve arkadaşları Frajil X sendromu sıklığını erkeklerde % 1.9 kızlarda % 0.3 oranda bulmuşlardır (56). Frajil X taşıyan dişilerin klinik ve sitogenetik bulguları erkeklerden daha karmaşık ve değişkendir. Yaş, IQ, X inaktivasyonu ve sitogenetik ekspresyonu ile ilgili birçok çalışmalar yapılmıştır (43, 57-59).

Yukarıda anlatıldığı gibi mental retardasyona neden olan faktörler çok çeşitlidir. Bu nedenle yıllardır değişik araştırmacılar nedenleri tek tek ele alarak ayrı ayrı araştırmalar yaparak olayı daha net açıklamaya çalışmışlardır. Konu ile ilgili en yoğun çalışmalardan biri ise mental retarde popülasyonlarda kromozom etiyolojisi üzerine olmuştur. Kahkönen ve arkadaşları hafif ve sınırdaki zekaya sahip (IQ 52-85) özel okula giden 240 çocukta nadir frajil bölge taramasında 1 çocukta

frajil Xq27, 2 çocukta frajil 2q11, 7 çocukta frajil bölge harici, abnormal karyotip gözlemişlerdir (60). Lamont ve arkadaşları IQ 50-70 olan hafif mental retardasyonlu 166 çocukta kromozom analizi yapmışlar ve iki 47,XX,+21, iki 47,XXY, bir 48,XXYY, bir 46,XX,del(15q) ve iki 46,XX,t(X;19), 46,XY,t(3;15) dengeli translokasyon saptamışlar, kromozom abnormalitesini % 5 olarak bulmuşlardır (26).Gustavson ve arkadaşları 1987'de Kuzey İsvec'te hafif mental retardasyonlu 171 çocukta kromozom aberasyonları sıklığını % 11.9 olarak gözlemişler ve daha önce ağır mental retardasyonlu 161 çocuğun bulgusu olan % 39 ile kıyaslamışlardır.Hafif mental retardasyonlu 5 erkekte fra X sendromunu, 11 çocukta ise Down sendromunu tanımlamışlardır (27).Mental retardasyonun nedenini araştıran bir başka çalışmada MR kliniğine başvuran 306 hastadan secilmiş 74 bireyde, karyotip çalışması yapılmış 14 çocuğun kromozomal abnormaliteye sahip olduğu görülmüştür (24).

Mental retardasyonlu çocukların kromozom incelemelerinde en fazla frajil X sendromu gözönüne alınmıştır (49,50,61-68).Kuzey İsvec'te hafif mental retardasyonlu(IQ= 50-70) 171 çocuğun totalinde % 2.9 frajil X sendromu görülmüştür (66). Thake ve arkadaşları yine hafif mental retardasyonlu çocukların okullarında yaptıkları frajil X taramasında erkek çocukların % 6 sinin ve kız çocuklarınınin % 10'unun frajil X kromozomu taşıdığını göstermişlerdir. Ayrıca bir erkek çocuk da frajil 2q, 2 erkek ve bir kızda inv 9, 1 erkekte klinefelter sendromu, 1 erkek çocukta t(1;14), bir erkek çocukta 9qh+ ve 1 erkek çocukta 16qh+ saptamışlardır (62. Taiwan'da değişik

bölgelerden gelen 341 mental retarde çocuğun bulunduğu rehabilitasyon merkezinde Fra X taramasında, Li ve arkadaşları % 26.1 oranında kromozomal düzensizlik gözlemişlerdir. Bunun % 18.48'i Down sendromu, % 3.81 Frajil X % 1.76'ı gonozomal aneuploidi, % 1.47 dengeli resiprokal translokasyon, % 0.29 delesyon ve % 0.29'u diğer aberrasyonlar şeklinde bulunmuştur(61).Mingroni-Netto ve arkadaşları Brezilya'da özel okula giden sınırdaki ve hafif mental retardasyonlu 75 erkek ve 50 kız öğrencide, frajil X sendromunun dağılımı yönünden klinik ve sitogenetik tarama yapmışlar, erkeklerde % 8, kızlarda % 4 frajil X saptamışlardır (54).Fra X'e bağlı mental retardasyonun sıklığını belirlemek amacıyla yapılan çalışmalardan biri de Webb ve arkadaşlarınca 8 özel okulda toplam 452 çocukta yapılmıştır. 29 çocuğun frajil X'e sahip olduğu gözlenmiştir (64).Yine okul çağı çocuklarında yapılan frajil-X prevalansı retrospektif çalışmasında 111 mental retardasyonlu çocuğun 6'sında (% 5.4) frajil X sendromu bulunmuştur. Genel çalışma popülasyonuna uygulandığında oran erkek çocuklar arasında 0.8/1000 ve kız çocukları arasında 0.4/1000 olarak hesaplanmıştır (63).

Okul çocuğu olmayan mental retardasyonun değişik düzeyine sahip kişiler arasında da, hem genel kromozom bozukluklarını, hem de frajil X kromozomunu araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmış, değişik oranlarda bulgular ortaya çıkmıştır (23,66-74).Ayrıca otistik bireylerde yapılan FraX kromozomu araştırmaları sonucunda, bu bulgu ile hastalık arasındaki ilişki konusunda birçok tartışmalar yapılmaktadır (49,51,52,65).

Mental retardasyonun etiyolojisini saptamak için kromozomal çalışmalara değişik yön verilmiş, polimorfizm ve heteromorfizm gösteren durumlar ile mental retardasyon arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır (75-79). Bu konuda yapılan çalışmalardan biri Tharapel ve Summitt tarafından 200 sınıflandırılmamış mental retardasyonlu olgu ve 200 kontrol arasında yapılmıştır. Analiz sonucu, inv(9), akrosentrik kromozomların kısa kol uzunluğu ve satellit değişkenliği, 17ph+, 1qh+, 9qh+, 16qh+ ve Yq'nun uzunluk varyasyonları saptanmıştır. Fakat retardasyonlu çocuklar ile kontrol grubu arasında önemli bir farkın olmadığı belirtilmiştir (76). Wang ve Hamerton, 1,9 ve 16 nolu kromozomun C bant polimorfizmini yeni doğan, Down sendromu, mental retardeli ve multiple konjenital malformasyonlu kişiler olmak üzere 4 grupta ve normal kontrol popülasyonunda incelemişler, 5 grupta 1 ve 9 nolu kromozomlarda C bant hacminin benzer olduğunu fakat normal olmayan dağılım gösterdiğini saptamışlardır. Ayrıca Down sendromlu ve idiyomatik mental retardasyonlu hastaların gruplarında 9p'de lokalize heterokromatin fazlalığı gözlemişlerdir (78).

## MATERYAL VE METOD

Milli Eğitim Bakanlığı Antalya Rehberlik ve Arastırma Merkezine bağlı 6 özel alt sınıfa kayıtlı, IQ düzeyleri 45-75 yaşları 7-13 arasında olan 101 öğrenci çalışma grubu olarak seçildi. Arastırma Merkezi tarafından bu öğrencilere daha önce Stanford-Binet testi uygulanmış ve IQ düzeyleri belirlenmişti(80).

Öğrencilere ait bilgiler, prenatal, perinatal ve erken gelişim basamaklarının detayını içeren "görüşme form"undan, test sonuçlarını içeren dosyalarından ve sınıf öğretmenlerinden alındı. Çalışmanın esasını oluşturan kromozom analizi için, ailelerin yazılı izinleri ile bu öğrencilerden heparinli (Liquemine, Roche) 5 cc'lik enjektör (Sterijen) kullanılarak 2cc venöz kan her okulun öğrenci laboratuvarında alındı. Her olgu kanından 2 ayrı besi ortamı kullanılarak 72 saatlik kısa süreli doku kültürü kuruldu. Sayısal, yapısal anomali ve Fra Xq27 kromozomu olup olmadığı araştırıldı. Kan alma, kültür yapma ve çalışma ortamında steril koşulların sağlanmasına son derece dikkat edildi.

PERİFERAL KAN KÜLTÜRÜ YÖNTEMİNDE KULLANILAN SOLÜSYONLAR

1-BESİ ORTAMLARI:

A) I. BESİ ORTAMI:

Mc Coy's 5A Medium (Gibco).....	81.5ml
% 15 Fetal Calf Serum (Gibco).....	15ml
% 3.4 Phytohemagglutinin M Form (Gibco).....	3.4ml
% 0.1 Penisilin (Sigma).....	0.1ml
% 0.1 Streptomisin (Sigma).....	0.1ml

B) II. BESİ ORTAMI:

Medium 199 (Without Folik Asit)(Gibco).....	91.5ml
% 5 Fetal Calf Serum (Gibco).....	5ml
% 3.4 Phytohemagglutinin M Form (Gibco).....	3.4ml
% 0.1 Penisilin (Sigma).....	0.1ml.
% 0.1 Streptomisin (Sigma).....	0.1ml

2- KOLÇİSİN SOLÜSYONU:

Liyofilize Kolçisin (Gibco) 10 ml bidistile su ile çözüldü.

3- HIPOTONİK SOLÜSYONU:

0.075 M KCl (Merck) 0.5592 gr tartılarak 100ml bidistile suda çözüldü.

#### 4- FIKSATIF SOLÜSYONU:

3 kısım Methanol (Merck) 1 kısım Glasial Asetik Asit (Merck) kullanmadan hemen önce hazırlandı.

#### LAMLARIN TEMİZLİĞİ

İşlemden bir gün önce, tek tek beyaz sabunla yıkanan lamlar, akan musluk suyundan iyice geçirilerek beher içindeki bidistile suda çalkalandı, sonra başka bir beher içindeki ikinci bidistile su içine kondu ve buzdolabına kaldırıldı.

#### KROMOZOM ELDESİ YÖNTEMİNİN UYGULANMASI:

Moorhead ve arkadaşlarının yöntemi modifiye edilerek uygulandı (81,82)). 5'er ml I. ve II.kültür ortamı içeren steril kapaklı (Falcon 15x1) deney tüplerine heparinli enjektörle öğrenciden alınan venöz kandan 0.6ml (13 damla) konularak ekim yapıldı. Tüpler 72 saat 37° C etüvde (Dedeoğlu) üremeye bırakılırken, ağızları parafilm ile sarılarak hava ile temasları önlendi. 70 saat sonra her tüpe final konsantrasyonu 0.1 ugr/ml olacak şekilde 0.05ml kolçisin ilave edildi. 2 saat 37° C etüvde bekletilen örnekler konik, dereceli tüplere aktarıldı. Tüpler dengelendikten sonra 7 dakika 1000 rpm'de santrifüj (Hettich) edildi. Süpernatant atıldı. Çökelti pastör pipeti ile karıştırıldı. Tüplere 7 şer ml hipotonik solüsyonu ilave edildi. 7 dakika etüvde bekletildi, 7 dakika aynı rpm'de santrifüj



edildi. Süpernatant atıldı. Çökelti pastör pipeti ile karıştırıldı. Pipet hipotonik ile yıkandıktan sonra 1.5ml fiksatif, çökelti üzerine birden ilave edildi. İyice pipetaj yapıldıktan sonra üzerine 3 ml fiksatif daha ilave edildi. 1000 rpm de 7 dakika santrifüj edildi. Fiksatif ile yıkama 3 kez tekrarlandıktan sonra, çökeltinin miktarına göre çok az fiksatif bırakılarak pipetaj yapıldı. Buzdolabında saklanan lamalar çıkarılıp gazlı bez ile kurulandıktan sonra, hohlama ile nemlendirilip 45° lik bir eğimle üzerlerine bir damla damlatılarak yayma yapıldı. Havada kurutuldu. Yayılan preparatlar 37° C lik etüve konarak 3 gün bekletildi (82).

#### BANLAMA YÖNTEMLERİNİN UYGULANMASI:

##### 1- GTG (GIEMSA TRIPSİN BANLAMA) BANLAMA TEKNİĞİ:

Elde edilen preparatların analizi için önce 4 tanesine Seabright' in modifiye edilen GTG bantlama tekniği uygulandı. (82,83).

##### **Tripsin solüsyonu:**

0.1 gr Tripsin (Difco) tartılıp 100ml tripsin tamponunda çözüldü.

Tripsin Tamponu: 4.5gr NaCl (Merck) ve 6 tablet pH=7 fosfat tamponu tableti (Russell) 500cc bidistile su içinde çözüldü.

##### **Giemsa boya solüsyonu:**

4ml Giemsa (Merck)

96ml Sörensan Tamponu (pH=6.8)

**Sörensan Tamponu:**

A-9.08gr  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (Merck) 1 lt bidistile suda çözüldü.

B- 11.88gr  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (Merck) 1 lt bidistile suda çözüldü.

Büyük bir behere önce B solüsyonundan bir miktar konuldu. Sonra PH 6.8'e gelene kadar A solüsyonundan ilave edilip karıştırılarak hazırlandı.

Preparatlar mikroskop altında metafazların kalitesine göre sıralandıktan sonra, 4.preparat, metafazlarının açık veya koyuluğuna göre değişik saniyelerde tripsinle muamele edildi. Akan musluk suyundan geçirildikten sonra 5-6 dakika Giemsa boyası ile boyandı. Tekrar musluk suyundan geçirilip, altı gazlı bezle silindikten sonra kurutma kağıdı (Whatman 40) ile kurutuldu. Preparat mikroskop altında incelenerek tripsin süresinin uygun olup olmadığı kontrol edildi. Tripsin süreleri kontrol edilerek sıra ile 3.2 ve 1 nolu preparatlara aynı işlem uygulandı.

**2- CBG (SENTROMER BANTLAMA) BANTLAMA TEKNIĞİ:**

GTG ile incelemeden sonra bu tekniğin uygulanmasına karar verilen preparatlara Sumner'in modifiye edilen CBG bantlama tekniği uygulandı (82,84).

**0.2 N HCL solüsyonu:**

0.7246ml HCl (Merck) 100ml bidistile suda dilue edildi.

**0.5'lik Baryum solüsyonu:**

5gr  $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$  (Merck) 100ml bidistile suyla karıştırıldı. Ayran görünümü alan solüsyon kapaklı şişede  $37^\circ C$  etüvde saklandı.

**2X550 solüsyonu:**

1.7530 gr NaCl (Merck 0.3M) 100ml bidistile suda çözöldü.  
0.8823 gr Na-Sitrat (Merck 0.03M) 100ml bidistile suda çözöldü.  
İki solüsyon birbirine karıştırıldı.

**Boya solüsyonu:**

49ml söransan tamponu içine 1ml Giemsa Lösing (Merck) ilave edilerek hazırlandı.

Preparatlar oda sıcaklığında 1 saat 0.2 N HCl solüsyonu içinde bekletildi. Beher içindeki distile suda 3-4 kez çevrilerek çalkalandı.  $37^\circ C$  etüvde saklanan % 5 lik BaOH solüsyonu 100ml lik beherin içine karıştırılarak aktarıldı ve ayran görünümündeki solüsyonun sıcaklığı etüv içinde  $50^\circ C$  oluncaya kadar beklendi. Preparat beher içine bırakıldı. 15 dakika sonra beher içindeki distile suda çalkalandı. Preparatlar  $60^\circ C$  su banyosunda yarım saat önce konan ve içinde 2X550 bulunan 100ml lik beherde bir saat bekletildi. Beher içinde distile suda çalkalandı. 1.5 saat Giemsa boyası içinde boyandı. Beher içinde distile suda çalkalandı. Whatman 40 kurutma kağıdı arasında kurutuldu. Xylol'de (Merck) 10 dakika bekletildi. Entellan (Merck) ile lamel kapatıldı.

3- NOR (NUCLEOLAR ORGANIZER REGION) BANTLAMA TEKNİĞİ:

GTG ile incelemeyen sonra gerekli görülen olgu preparatlarına Goodpasture ve Bloom'un modifiye edilen NOR bantlama tekniği uygulandı (82,85).

% 50 lik Gümüş Nitrat solüsyonu:

1gr  $AgNO_3$  (Merck) 2 ml bidistile su içinde çözüldü. Alimünyum foil ile sarılarak +4°C buzdolabında saklandı.

Amonyak solüsyonu:

6.4ml  $NH_3$  (Merck) + 3.6 ml bidistile su ile karıştırılarak stok solüsyon hazırlandı.

Amonyak-Gümüş Nitrat solüsyonu:

0.5gr  $AgNO_3$  üzerine stok amonyak solüsyonundan 1.25 ml ilave edilip karıştırıldı ve alimünyum foile sarılarak +4°C de buzdolabında saklandı.

% 35'lik Formaldehit solüsyonu:

3.5ml Formaldehit (Merck) üzerine 6.5 ml bidistile su ilave edilerek karıştırıldı.

% 2'lik Giemsa boya solüsyonu:

2ml Giemsa Lösing (Merck) 98ml sörensan tamponu (pH=6.8) içine ilave edildi

Plastik petri kabının alt kısmının tümünü kaplayacak şekilde adi kurutma kağıdı yerleştirildi ve distile su ile nemlendirildi. Preparatın üzerine, % 50 lik  $AgNO_3$  solüsyonundan damlatıldı ve petri kutusuna konarak kapağı kapatıldı. Nemini kaybetmemesi ve içine su girmemesi için etrafı parafilmle kapatılıp alimünyum foile sarıldı ve küçük bir naylon torbaya konarak ağzı bağlandı. Petri kutusu  $60^{\circ}C$  lik su banyosunda 3 saat bekletildi. Süre sonunda preparat  $45^{\circ}$  eğimle tutularak üzerinden piset ile distile su geçirilerek yıkandı ve lamel uzaklaştırıldı. Preparat sallanarak havada kurutuldu. Preparatın metafaz yayma olmayan ucuna ayrı ayrı yanyana amonyak-gümüş nitrat ve % 35 lik formaldehit solüsyonlarından birer damla kondu ve pastör pipeti ucu ile hemen karıştırılıp lamel ile preparatın üzeri kapatıldı. Fazla solüsyon kurutma kağıdı ile alındı. Mikroskop altında 10X objektifle hücrelerin ve metafazların sarıdan açık kahverengiye dönüşümü gerçekleşir gerçekleşmez preparat hemen pisetteki distile su ile yıkandı ve lamel uzaklaştırıldı. Havada sallanarak kurutuldu. % 2lik Giemsa boyasında 10 saniye boyandı. Piset ile yıkandıktan sonra Whatman 40 kurutma kağıdı ile kurutuldu ve lamel entellan ile kapatıldı.

#### FOTOĞRAFİK İŞLEMLER:

Anormallik gözlenen olgularda metafazların yerleri saptandı. Örnek metafazların 100X objektif ile immersiyon yağı altında Nikon FX 35 fotoğraf makinesi ile 50 ASA'lık Ilford PANF ile fotoğrafları çekildi. Basım işlemleri için Ilford Ilfobrom 3. IP veya 4. IP kontrast kağıdı kullanıldı (82).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Kromozom analizleri yapıldıktan sonra, olguların "Görüşme Form"ları tek tek incelendi. Doğum şekli, doğum sırasındaki anne yaşı, doğum sonrası yürüme, konuşma ve havale geçirme özelliklerine bakıldı.  $\chi^2$  testi uygulanarak, bu özellikler ile anormal kromozoma sahip olma arasında ilişki araştırıldı.

## BULGULAR

Bu çalışmada, Milli Eğitim Bakanlığı Rehberlik ve Araştırma Merkezine bağlı 6 özel alt sınıfa kayıtlı, yaşları 7-13 olan, IQ'ları Stanford-Binet testi ile belirlenmiş 101 öğrencide sitogenetik inceleme yapıldı. Her olgu için iki ayrı besi ortamı kullanılarak sayısal, yapısal anomali ile fragil X kromozomu analizi yapıldı. Yapısal anomali için en az 10 metafaz incelenirken, sayısal anomali ve fragil X sayımı için 100, şüpheli durumlarda 200 metafaz sayıldı.

Araştırmaya katılan 101 öğrencinin % 57.4'ünün erkek, % 42,6'sı ise kızlardan oluştuğu görüldü (Tablo 2).

CINSİYET	ÖĞRENCİ SAYISI	
	SAYI	%
ERKEK	58	57.4
KIZ	43	42.6
TOPLAM	101	100.00

TABLO 2: Cinsiyete göre öğrenci sayısı ve yüzdeleri.

Tüm olguların metafaz örnekleri incelendiğinde % 78.2'sinin normal kromozom düzenine sahip olduğu gözlemlendi ve % 21.8'inde ise sayısal ve yapısal değişiklikler bulundu (Tablo 3).

KARYOTİP	ÖĞRENCİ SAYISI	
	SAYI	%
NORMAL	79	78.2
ANORMAL	22	21.8
TOPLAM	101	100.00

Tablo 3. 101 öğrencide yapılan sitogenetik analiz sonucu ve oranları.

Anormal kromozomların saptandığı olguların cinsiyet dağılımına bakıldığında, 22 öğrenciden 15'inin erkek, 7'sinin ise kız öğrenci olduğu görüldü (Tablo 4).

CİNSİYET	ANORMAL KARYOTİP	
	SAYI	%
ERKEK	15	68.2
KIZ	7	31.8
TOPLAM	22	100.00

Tablo 4. Cinsiyete göre anormal karyotipe sahip öğrenci sayısı ve yüzdeleri

Çalışmaya alınan tüm olguların preparatları GTG bantlama yöntemine göre incelendi. Saptanan yapısal kromozom anomalilerinin tipine göre ise CBG ve NOR teknikleri uygulandı. Anormal karyotipe sahip 22 öğrencinin cinsiyet, yaş, IQ, uygulanan bantlama teknikleri ve karyotipleri Tablo 5'te görülmektedir.



OLGULAR	CINSİYET	YAŞ	IQ	UYG.			KARYOTİP
				GTG	CBG	NOR	
1 R.L.D.	E	8	50	+	-	-	46,XY, fra(X)(p22)
2 H.E.	E	7	64	+	+	+	46,XY, 15ph+
3 Z.Ö	E	8	47	+	+	-	46,XY, 16qh+
4 A.I.	E	7	75	+	+	-	46,XY, 1qh+
5 M.Y.	E	8	-	+	+	+	46,XY, 21ps+
6 Z.U.	E	8	68	+	+	+	46,XY, 21ps+
7 Ö.B.	K	7	-	+	-	-	46,XX, +21
8 M.Ö.	E	7	58	+	+	-	46,XY, inv(9)(p11, q13)
9 S.T.	E	8	38	+	-	-	46,XY, fra(X)(q27.3)
10 Y.G.	K	8	48	+	+	-	46,XX, 16qh+
11 M.Y.	E	8	49	+	+	-	46,X(Y)(qh+)
12 S.C.	K	9	57	+	+	-	46,XX, 16qh+
13 I.U.	E	7	-	+	+	-	46,X(Y), qh+
14 G.B.	K	7	45	+	+	+	46,XX, 21ph+
15 Ö.G.	E	7	68	+	+	-	46,X(Y), (qh-)
16 M.M.	E	7	57	+	+	-	46,X(Y), (qh+)
17 R.G.	E	9	63	+	+	-	46,X(Y), (qh-)
18 V.G.	E	8	45	+	+	+	46,XY, 22pss
19 S.K.	K	8	53	+	-	-	46,XX, fra(X)(q27.3) fra(3)(p14) fra(16)(q23)
20 M.I.	E	11	45	+	-	-	46,XY, fra(8)(q22)
21 S.B.	K	11	-	+	-	-	47,XX, +21
22 A.S	K	12	-	+	+	-	46,XX, inv(q)(p11; q13)

Tablo 5. Anormal karyotipe sahip 22 olgunun cinsiyet, yaş, IQ uygulanan bantlama teknikleri ve karyotipleri.

Yapılan analiz sonucunda anormal karyotip gözlenen 22 olgudan, 16'sında (% 72.72) heteromorfizm, 4'ünde % (18.16) frajil kromozom, 2'sinde (%9.09) aneuploidi saptandı (Tablo 6).

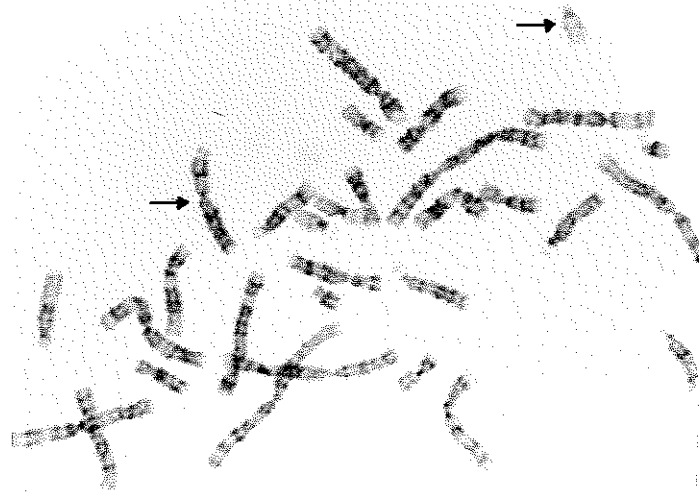
KROMOZOM ANOMALİSİ	ANORMAL KARYOTİPLİ OLGU SAYISI	
	SAYI	%
Frajil Bölge	4	(18.18)
Heteromorfizm	16	(72.72)
Aneuploidi	2	( 9.09)
<b>TOPLAM</b>	<b>22</b>	<b>100.00</b>

Tablo 6. Anormal kromozom gösteren olguların sayısı ve yüzdeleri

Anormal kromozom gözlenen 22 olgudan 4'ünde Med 199 da üretilen ve incelenen hücrelerde değişik frajil kromozom bölgeleri saptandı (Tablo 5). 3 erkek olguda sırasıyla Fra-Xp22, Fra-Xq27.3 ve Fra-8q22, bir kız olguda ise üç farklı frajil bölge bulundu (Tablo 7) (Şekil 1-4).

OLGU	CİNSİYET	İNCELENEN HÜCRE SAY.	KULLANILAN BESİ ORTAMI	FRAJİL GÖRÜLME	
				BÖLGE	SIKLIĞI (%)
S.T.	E	100	Medium 199	FraXq27.3	% 16
R.L.D	E	200	Medium 199	FraXp22	% 2
M.I.	E	100	Medium 199	Fra8q22	% 18
S.K.	K	200	Medium 199	FraXq27.3	% 2
				Fra3p14	% 6
				Fra16q23	% 6

Tablo 7. 4 olgunun Frajil bölge tanımları ve görülme yüzdeleri

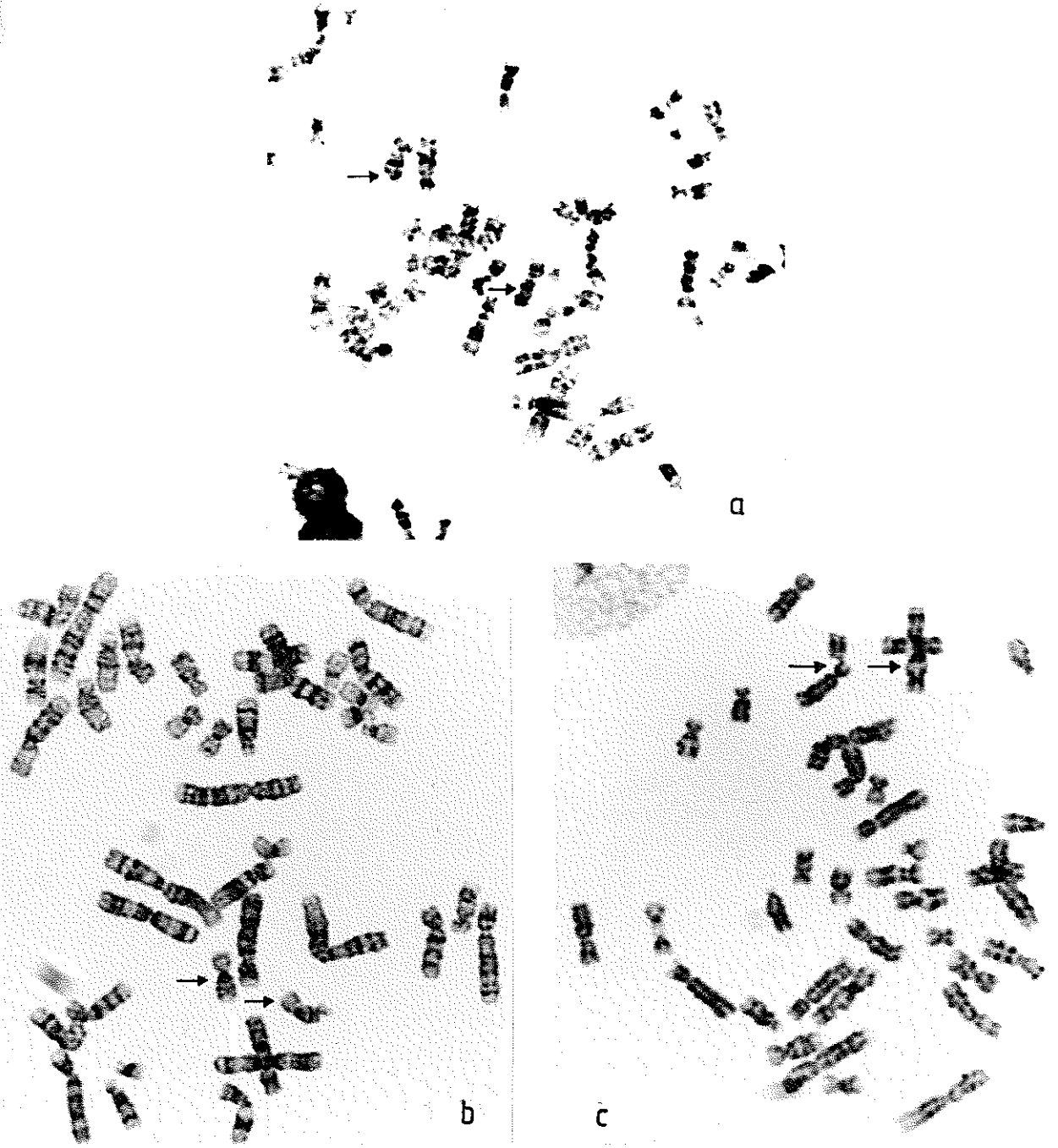


Sekil 1. Fra X p22 kromozomu görülen olgu V.G. ye ait GTG bantlama yöntemi uygulanmış metafaz örneği



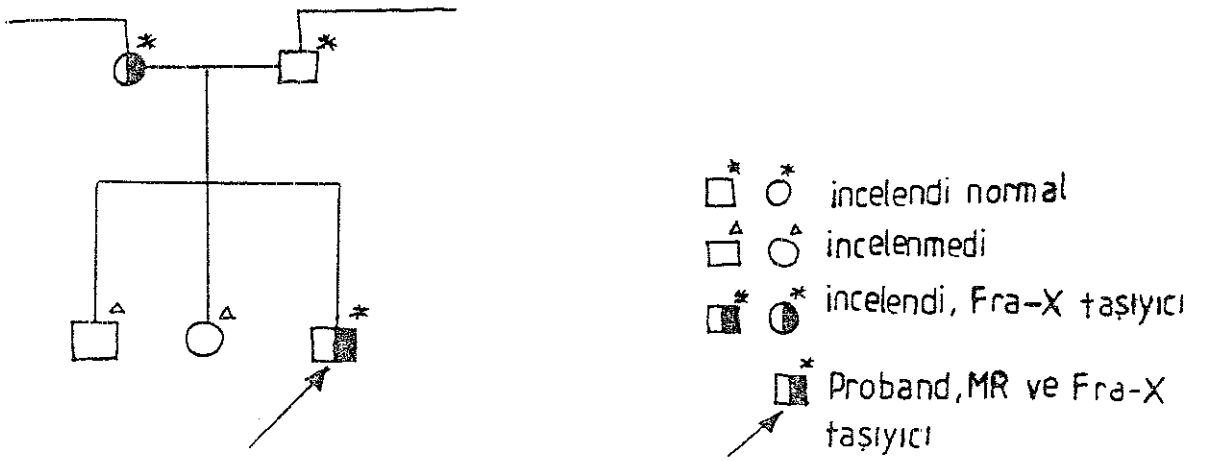
Sekil 2. Fra Xq27.3 kromozomu görülen olgu S.T'ye ait GTG bantlama yöntemi uygulanmış metafaz örneği.

Sekil 3. Fra 8q22 kromozomu görülen olgu M.I'ya ait GTG bantlama yöntemi uygulanmış metafaz örneği.



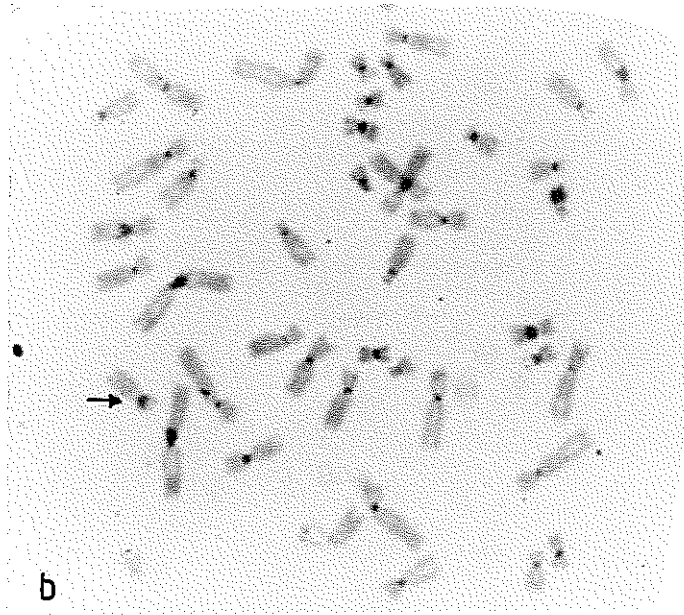
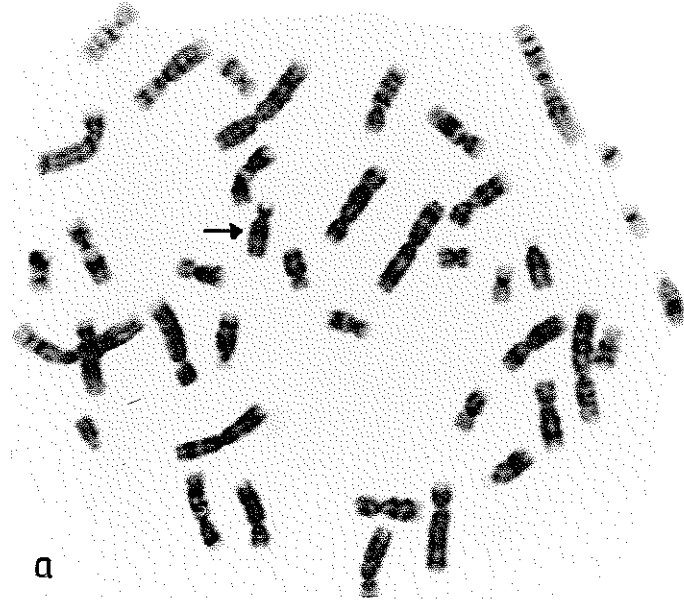
Şekil 4. 3 ayrı fragil kromozom gözlenen S.K. isimli olguya ait GTG bantlama yöntemi uygulanmış metafaz örnekleri. a) FraXq27.3, b) Fra16q23, c) Fra3p14.

Kalıtsal FraX27.3 görülen S.T'nin anne ve babasından yapılan kromozom analizi sonucunda, babanın normal, annenin ise % 6 oranda FraXq27.3 kromozomu taşıyıcısı olduğu gözlenmiştir (Şekil 5).

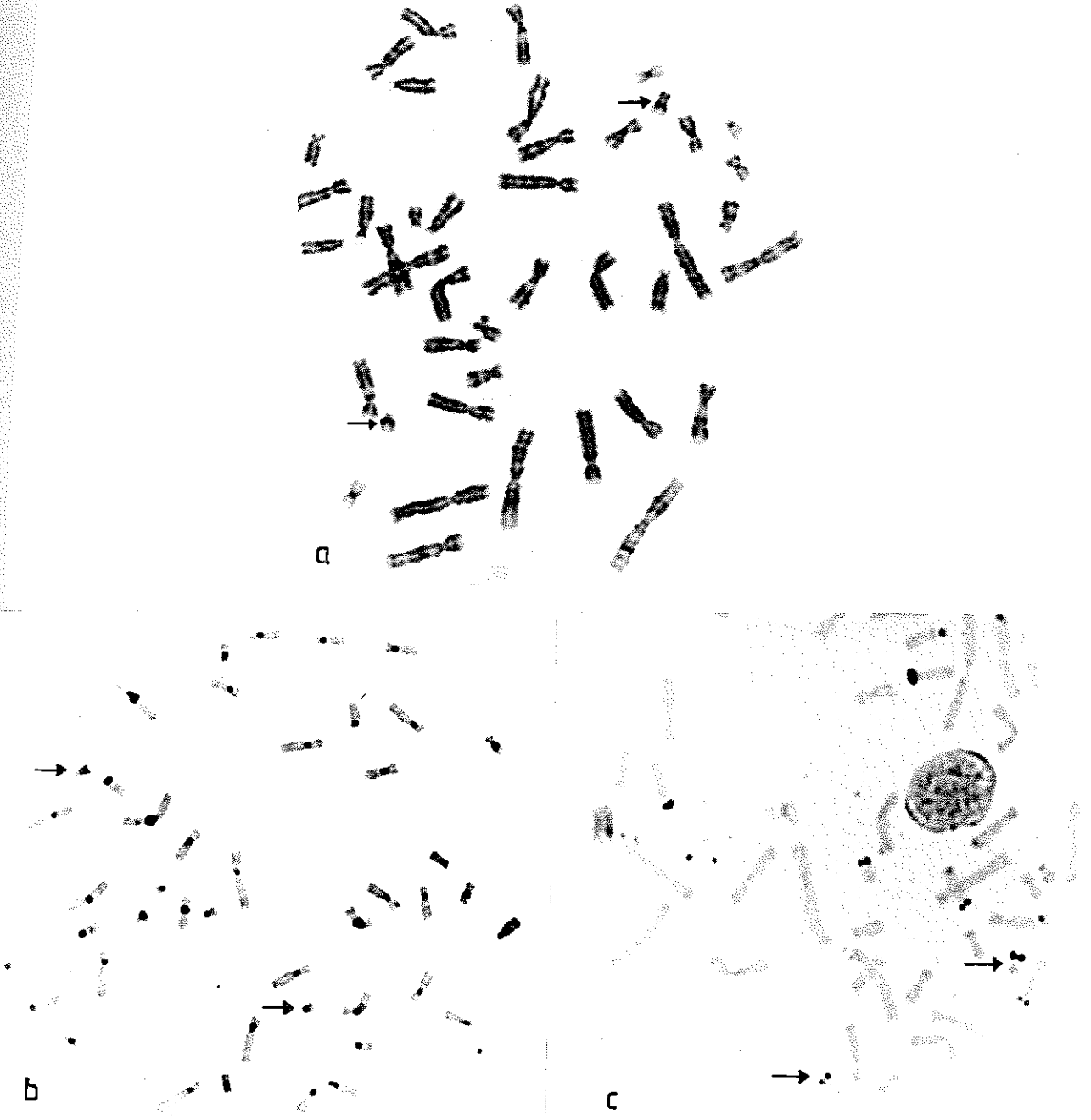


Şekil 5. FraXq27.3 gözlenen olgu. S.T. nin aile pedigrisi

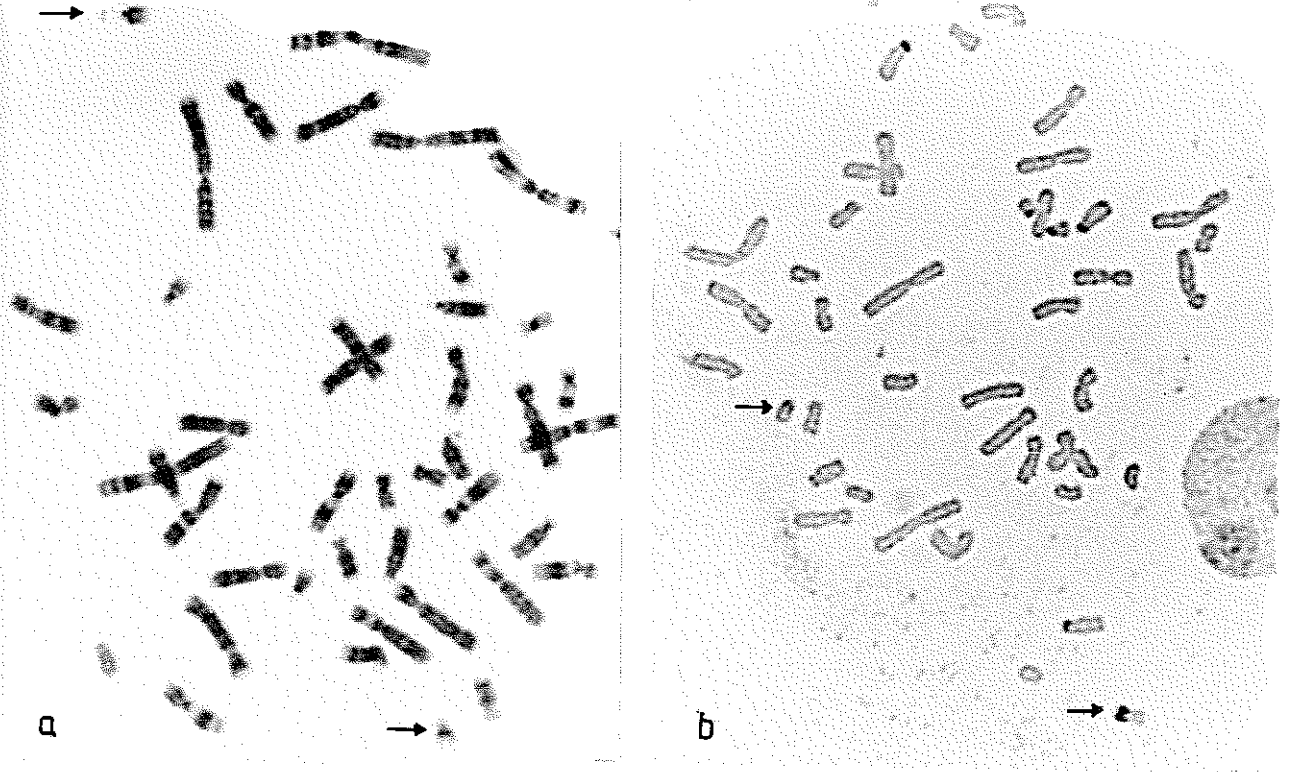
5 olgunun D ve G grubu kromozomlarının kısa kollarında fazlalık gözleendiğinden, bunların heteromorfizm açısından incelenmesi için CBG ve NOR teknikleri uygulandı. Bir olguda 15 nolu kromozomun kısa kolunda heterokromatin fazlalık, bir olguda 21 nolu kromozomun kısa kolunda fazlalık, 2 olguda ise dev satelit gözleendi. Ayrıca bir olgunun 22 nolu kromozomunun p kolu ucunda bisatellit görülmesine karşın sentromeri CBG tekniğine göre bir tane bulundu (Tablo 5)(Şekil 6-9).



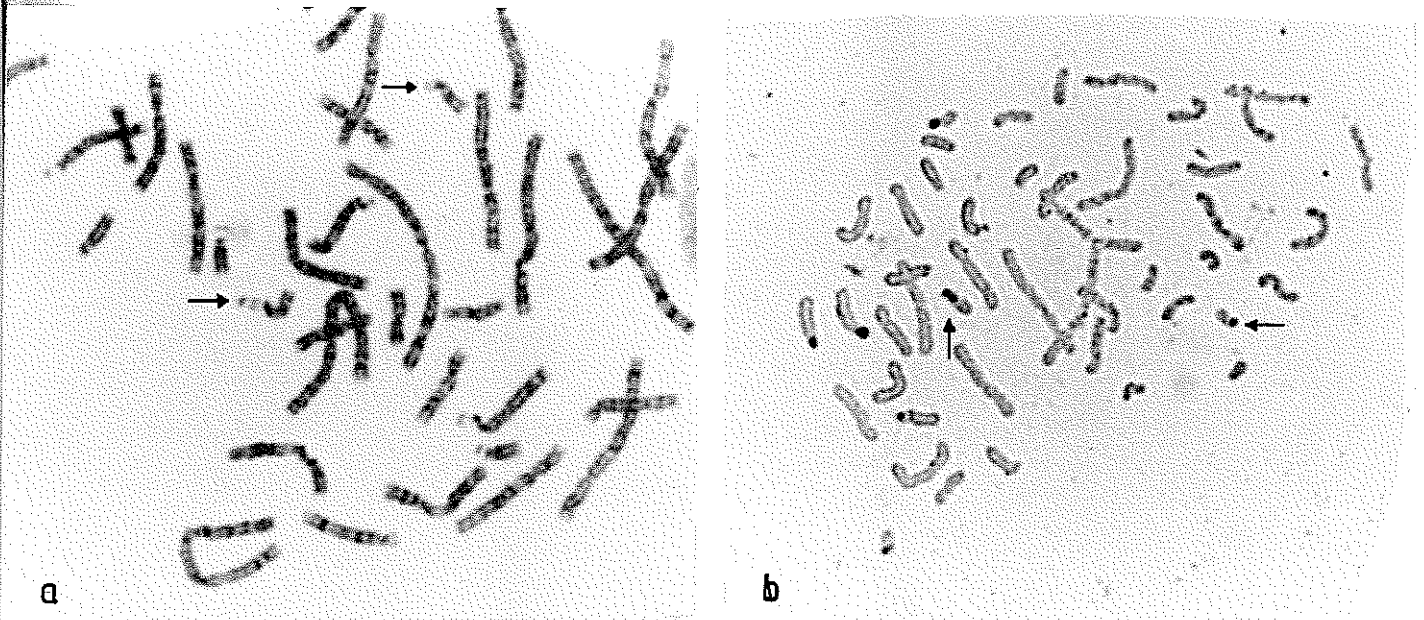
Sekil 6. 15ph+ heteromorfizmini gösteren H.B.ye ait metafaz örnekleri. a) GTG bantlama örneği b) CBG bantlama yöntemi



Şekil 7. 21p+ heteromorfizmini gösteren G.B.'ye ait metafaz örnekleri. a) GTG bantlama yöntemi b) CBG bantlama yöntemi c) NOR bantlama yöntemi



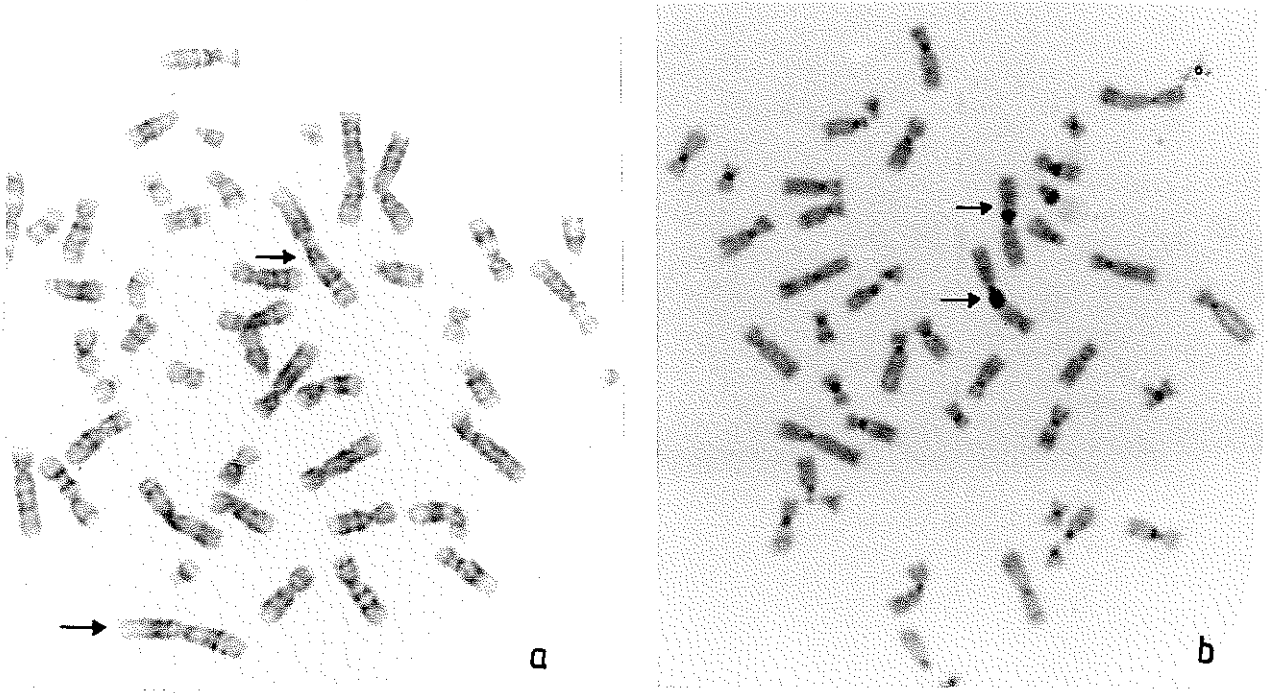
Şekil 8. 21ps+ heteromorfizmini gösteren Z.U.ya ait metafaz örnekleri. a) GTG bantlama örnekleri b) NOR bantlama yöntemi.



Şekil 9. 22pss heteromorfizmini gösteren V.G.'e ait metafaz örnekleri. a)GTG bantlama yöntemi. b) NOR bantlama yöntemi.

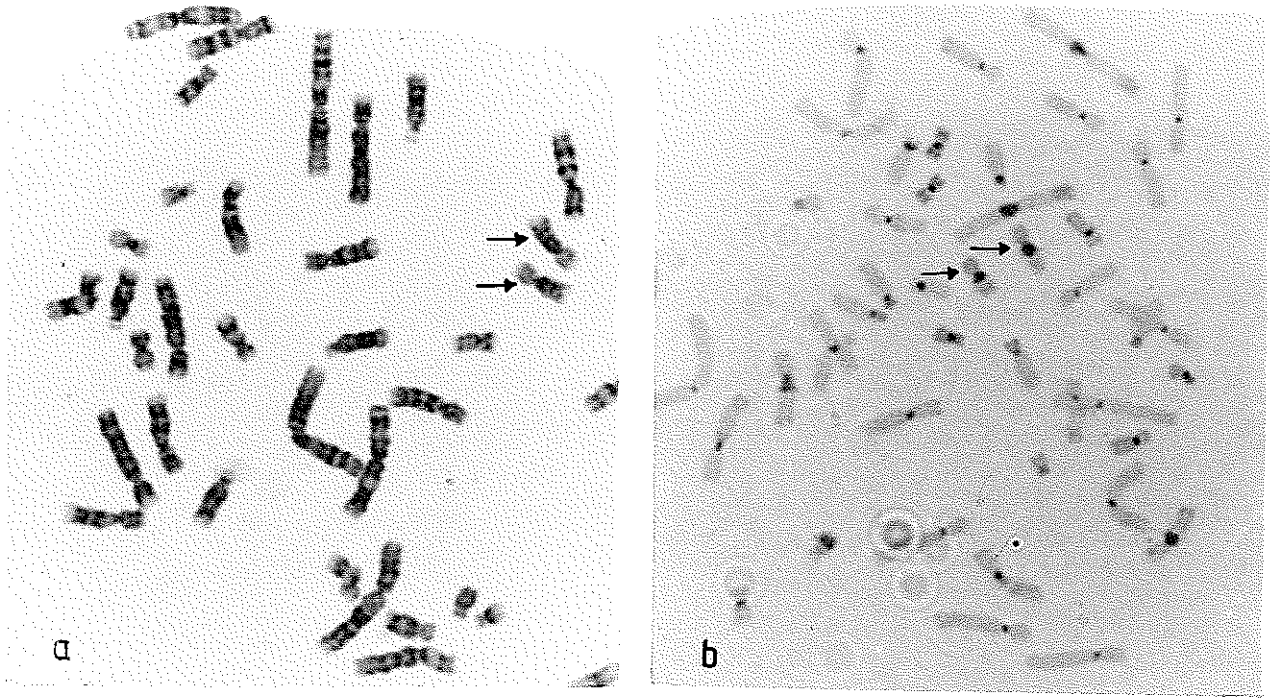


Yapılan sitogenetik analizlerde, 1 olguda 1 nolu kromozomlardan birinde q kolunda fazlalık olduğu gözlemlendi. Bu fazlalığın CBG bantlama sonunda polimorfizm olarak değerlendirilen heterokromatin fazlalığı olduğu görüldü (Tablo 5, Şekil 10).



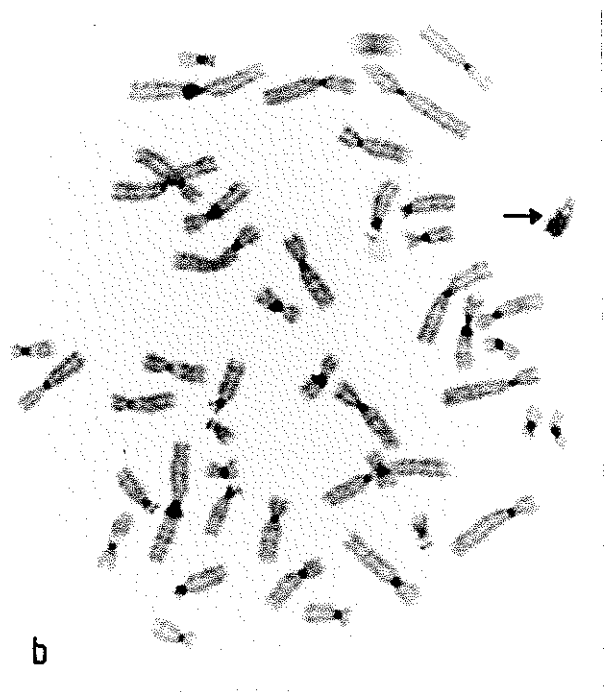
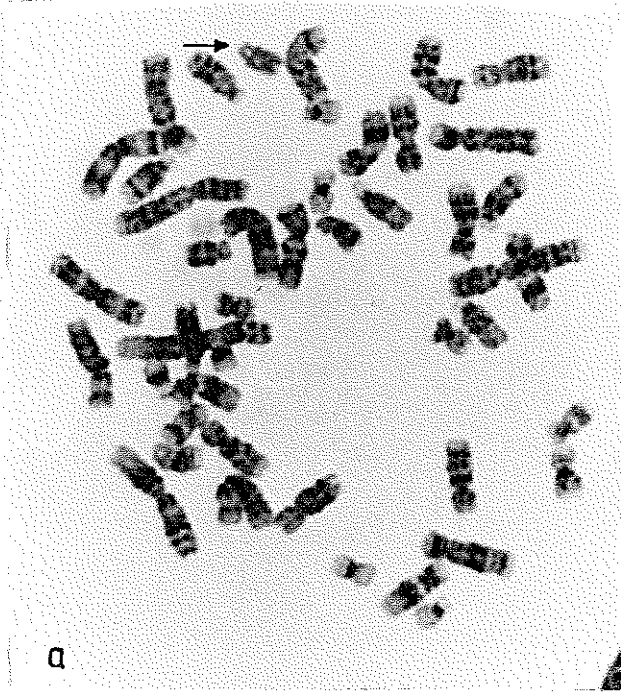
Şekil 10. 1qh+ heteromorfizmini gösteren A.I.'ya ait metafaz örnekleri a) GTG bantlama yöntemi, b) CBG bantlama yöntemi.

Yine uç olguda 16 nolu kromozomun uzun kolunda hemologlarına göre boy farkı görüldüğünden, CBG bantlama yöntemi uygulandı ve bunun heterokromatin bölgeden kaynaklandığı saptandı (Tablo 5, (Şekil 11)).

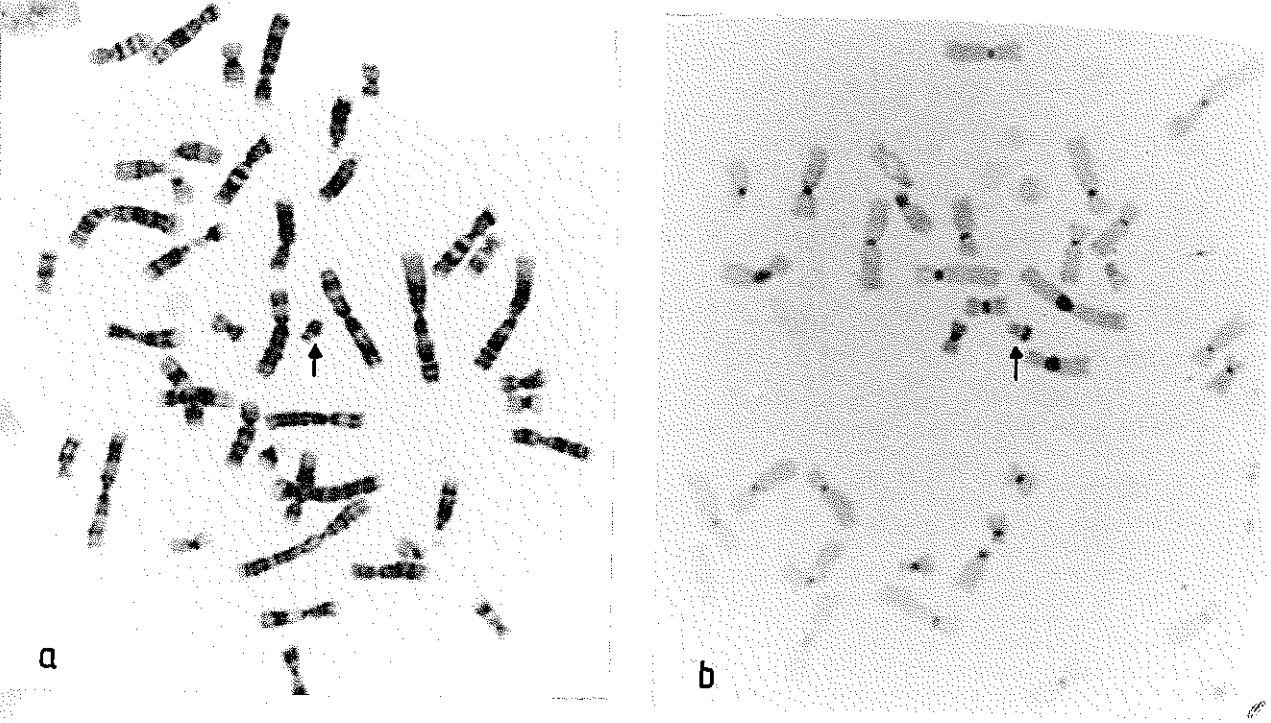


Şekil 11. 16qh+ heteromorfizmini gösteren Ş.C olgusuna ait metafaz örnekleri. a) GTG bantlama yöntemi, b) CBG bantlama yöntemi

Bazı olgularda Y kromozomunun boyunda değisiklikler gözleendiğinden CBG bantlama yöntemi uygulanarak anormallik olup olmadığı araştırıldı. 3 olguda D grubu kromozomları büyüklüğünde, 2 olguda G grubu kromozomlarından küçük gözlenen Y kromozomlarının uzun kol heterokromatik bölgesinin değisikliğinden kaynaklandığı sonucuna varıldı (Tablo 5, Sekil 12,13).

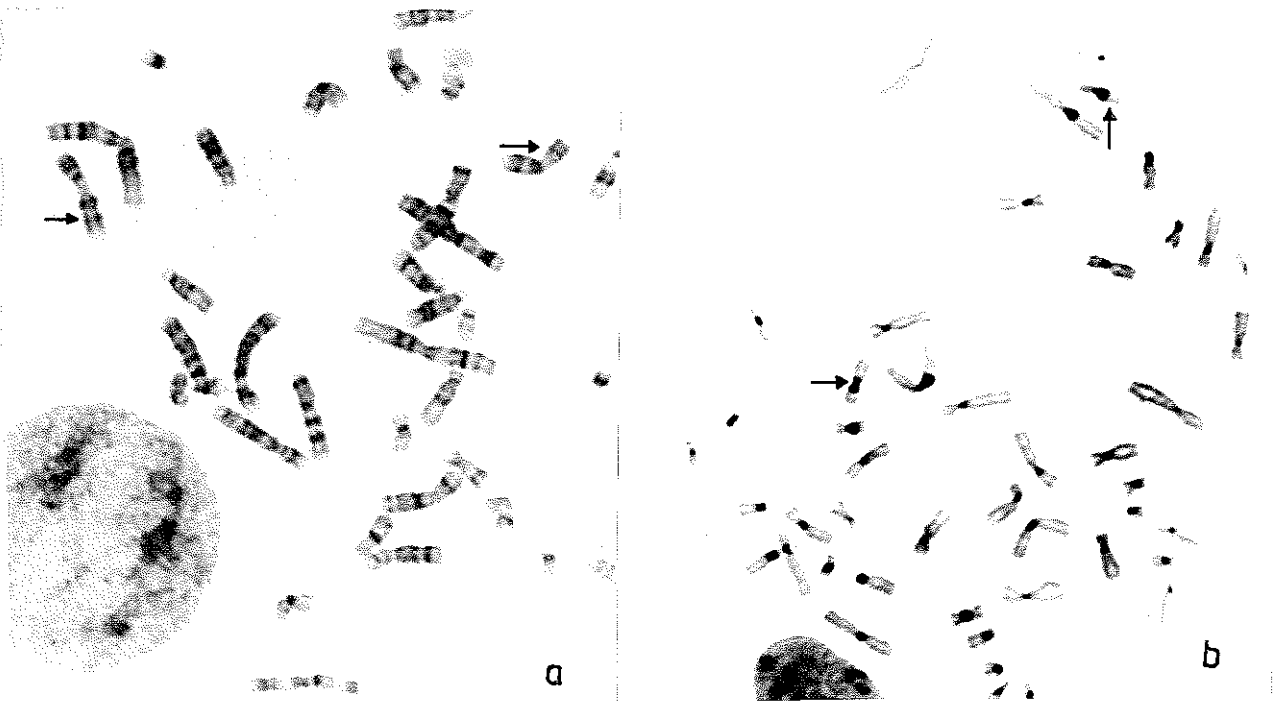


Sekil 12.Yqh+ heteromorfizmini gösteren M.M.olgusuna ait metafaz örnekleri a) GTG bantlama yöntemi b) CBG bantlama yöntemi.

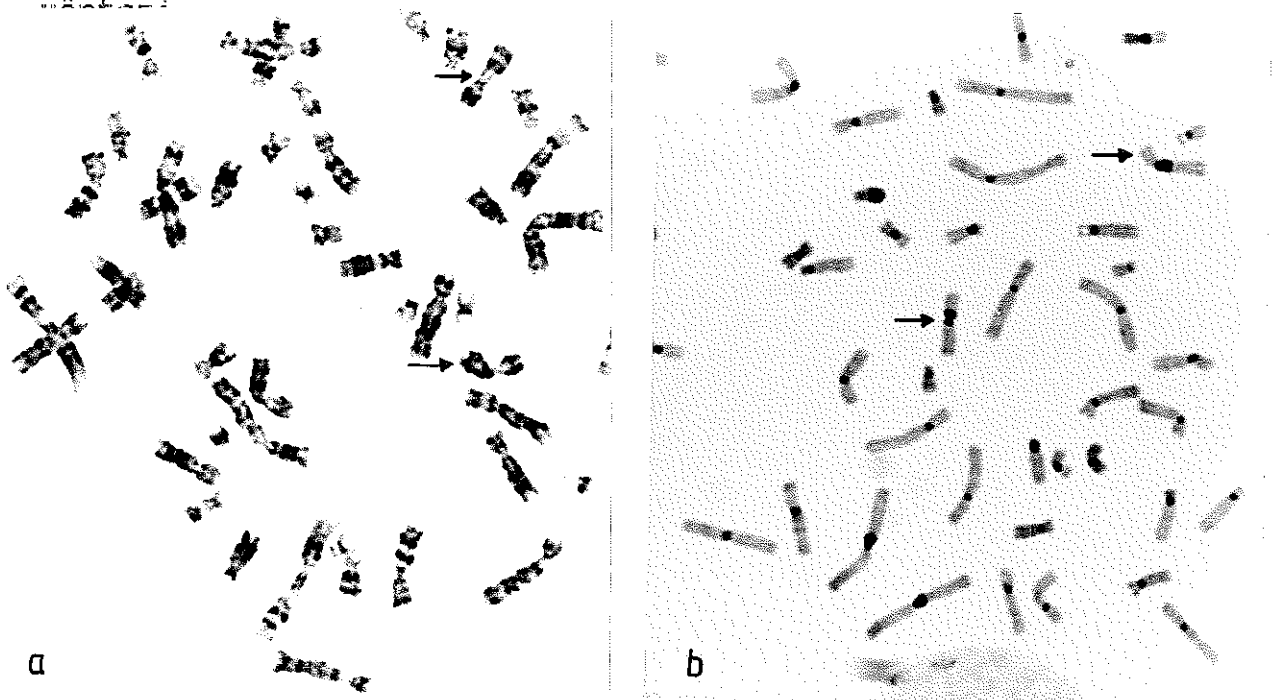


Şekil 13. Yqh-heteromorfizmini gösteren Ö.G olgusuna ait metafaz örnekleri. a) GTG bantlama yöntemi b) CBG bantlama yöntemi.

Biri erkek diğeri kız 2 olgunun GTG bantlı metafazlarının analizinde, kromozom sayısı 46 olduğu halde, değişik bantlar alan metasentrik bir kromozom gözlemlendi. GTG ve CBG bantlama yöntemlerine göre metasentrik kromozom, perisentrik inversiyona uğramış 9 nolu kromozom olarak tanımlandı (Tablo 5, Şekil 14,15).



Sekil 14. Perisentrik inversiyon 9 bulunan A.S. olgusuna ait karyotip örnekleri. a) GTG bantlama yöntemi, c)CBG bantlama yöntemi.



Sekil 15. Perisentrik inversiyon 9 bulunan M.Ö olgusuna ait metafaz örnekleri. a) GTG bantlama yöntemi b) CBG bantlama yöntemi.

Olgulardan 2 kız çocuğunda sayısal anomali olarak regüler tip Trizomi 21 karyotipi gözlemlendi (Tablo 5, Şekil 16).



Şekil 16. Down sendromlu S.B nin GTG bantlama yöntemi ile metafaz örneği.

Araştırmaya alınan öğrencilerden 3'ünün kromozom analizinde Medium 199'da üretilen ve incelenen metafaz örneklerinde değişik kromozomlarda kırıklar gözlemlendi (O.N.Y=% 6, Ç.A=% 5, Z.Ö=% 6). Buna karşın, McCoy's 5A besi ortamında üretilen ve incelenen metafaz örneklerinde bu kırıklara rastlanmadı. Kırık sendromu düşünülen bu olguların, herhangi bir çevresel faktöre maruz kalmış olabilecekleri gözönüne alınarak, ileri bir tarihte analizin tekrarlanmasına karar verildi. İki ay sonra her olgu için aynı besi ortamlarından Medium 199, Mc Coy's ve BrdU ilave edilen Mc Coy's 5A'ya ekim yapılarak deney tekrarlandı. Sonunda herhangi bir anormallik ve kırıklar gözlenmedi.

Tüm olguların yapılan kromozom analizlerinde, her olgu için 100 metafaz örneğinde D ve G grubu akrosentrik kromozomlar arasındaki satellit assosiyasyonuna bakıldı. Olguların büyük bir kısmında homolog kromozomlar arasındaki satellit assosiyasyonu çok düşük bulunmasına karşın Down sendromlu 2 olguda 21-21 ve 21-D grubu sıklıkla gözlemlendi.

Araştırmaya katılan 101 öğrencinin "Görüşme Form"larından öğrencilerin doğum şekli, anne yaşı ve doğum sonrası yürüme, konuşma ve havale geçirme durumları değerlendirildi (Tablo 8-10). Doğum şekline göre, normal karyotipe sahip 75 olgudan, 58'inin kolay, 17'sinin zor doğumla, anormal karyotipe sahip 18 olgudan, 16'sı kolay, 2 sinin zor doğumla dünyaya geldiği gözlemlendi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda  $P > 0.05$  olduğundan, doğum ile anormal karyotipe sahip olma arasındaki ilişki anlamlı bulunamadı (Tablo 8).

DOĞUM SEKLI	NORMAL		ANORMAL		TOPLAM	%
	KARYOTIP	%	KARYOTIP	%		
Kolay	85	78.4	16	21.6	74	100.00
Zor	17	89.5	2	10.5	19	100.00
TOPLAM*	75	80.6	18	19.2	93	100.00

\* Normal ve anormal karyotipe sahip 4'er olgunun doğum şekli bilinmemektedir.

$X^2 = 1.19$   $P > 0.05$  fark yoktur.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
KÜTÜPHANESİ

Tablo 8. Normal ve anormal karyotipe sahip öğrencilerin doğum şekilleri ve dağılımları.

Arastirmaya katılan 101 öğrencinin doğum sırasındaki anne yaşı özelliğine bakıldı. Anne yaşının, anormal karyotip oluşumu üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmak için yapılan istatistiksel analiz sonucu  $p > 0.05$  olduğundan, anne yaşının anormal karyotip oluşumu üzerine etkisi anlamlı bulunmadı (Tablo 9).

ANNE YASI	NORMAL		ANORMAL		TOPLAM	
	KARYOTIP	%	KARYOTIP	%		%
15-19	17	81.0	4	19.0	21	100.00
20-24	38	88.4	5	11.6	43	100.00
25-47	11	73.3	4	26.7	15	100.00
30-34	5	71.4	2	28.6	7	100.00
35-39	2	50.0	2	50.0	4	100.00
40-44	1	100.0	0	-	1	100.00
45-49	1	50.0	1	50.0	2	100.00
TOPLAM*	75	80.6	18	80.6	93	100.00

\*Normal ve anormal karyotipe sahip 4'er olgunun anne yaşı bilinmemektedir.

$\chi^2 = 6.39$   $P > 0.05$

Anormal karyotipe sahip olma ile anne yaşı arasında fark yoktur.

Tablo 9. Normal ve anormal karyotipe sahip öğrencilerin doğum sırasındaki anne yaşı dağılımı.



Arastirmaya katılan 101 öğrencinin doğum sonrası yürüme, konuşma ve havale geçirme özelliklerine de bakıldı. Yapılan istatitkisel analiz sonucunda  $p>0.05$  olduğundan, yürüme, konuşma ve havale geçirip geçirmeme ile anormal karyotipe sahip olma arasındaki fark anlamlı görülmedi (Tablo 10).

DOĞUM SONRASI BAZI ÖZELLİKLER	NORMAL		ANORMAL		TOPLAM	%
	KARYOTİP	%	KARYOTİP	%		
Normal sürede yürüme	22	81.5	5	18.5	27	100.00
Geç yürüme	53	80.3	13	19.7	66	100.00
TOPLAM*	75	80.6	18	19.4	93	100.00
Normal sürede konuşma	25	92.6	2	7.4	27	100.00
Geç konuşma	50	75.5	16	24.5	66	100.00
TOPLAM**	75	80.6	18	19.4	93	100.00
Havale geçiren	15	68.2	7	31.8	22	100.00
Havale geçirmeyen	60	84.5	11	15.5	71	100.00
TOPLAM***	75	80.6	18	19.4	93	100.00

\* Normal ve anormal karyotipe sahip 4'er olgunun yürüme özelliği bilinmemektedir  $X^2=0.02, P>0.05$  olup fark yok,

\*\* Normal ve anormal karyotipe sahip 4'er olgunun konuşma özelliği bilinmemektedir  $X^2=3.48 P>0.05$ . fark yok,

\*\*\*Normal ve anormal karyotipe sahip 4'er olgunun havale geçirme özelliği bilinmemektedir.  $X^2=287 P>0.05$  olup fark yok.

Tablo 10. Normal ve anormal karyotipe sahip öğrencilerin doğum sonrası bazı özellikleri ve dağılımları.

## TARTIŞMA

Bu çalışma, M.E.B Antalya Rehberlik ve Araştırma Merkezine kayıtlı tamamı 16 özel alt sınıfta eğitim gören yaklaşık 200 öğrenciyi içine alacak şekilde, proje çalışması olarak araştırma fonuna sunulmuştur. İlk 100 kişilik grubu master tezi olarak düşünüldüğünden ve tez hazırlama süresi iki sömestre ile kısıtlı olduğundan kendi imkanlarımızla, merkezi yerde, kalabalık olan okullardan araştırmaya başlanmıştır. Daha sonra proje desteklenmediğinden, okulların seçiminde bilimsel örnekleme yöntemi uygulanamamıştır. Öğrencilerin IQ düzeylerinin 45-75, yaşlarının ise 7-13 arasında değiştiği Araştırma merkezi tarafından bildirilmiş, buna güvenilerek öğrencilerin IQ düzeyleri ve dosya bilgileri incelenmeden analize başlanmıştır. Araştırma sonunda öğrenci dosyalarına tek tek bakılmış, yaş sınırının doğru, IQ düzeylerinin ise değişkenlik gösterdiği, özellikle 45'in altında ağır zeka grubuna giren öğrencilerin bulunduğu saptanmıştır. Zeka gerisi olan olgularda yapısal

kromozom anomalisi için en az 10 metafaz örneği incelenirken, sayısal ve fra X kromozomu taraması için enaz 100 metafaz sayılmıştır. Fra X ekspresyonunu sağlamak için folik asit içermeyen % 5 FCS'lu Med 199 seçilmiştir. Frajl bölge saptanan durumlarda 100 metafaz sayılarak %'si alınmış, saptanamayan durumlarda kesinlikle 200 metafaz sayımına gidilmiştir. Literatüre uygun olan bu sayılar, sağlıklı bir analiz sonucu için çok önemlidir(82,86).

Son yıllarda ülkemizde, diğer gelişmiş ülkelerde olduğu gibi zihinsel özürlü çocukların eğitim ve öğretimi gözönüne alınarak birçok servis, merkez, okul ve sınıflar açılmaya başlanmıştır. Birçok yerde bu tip populasyonlar, mental retardasyon üzerine etkili faktörlerin etiyolojisini belirlemek için materyal olarak çeşitli araştırmacılar tarafından kullanılmışlardır. Özellikle son zamanlarda ve günümüzde bu okullarda yapılan mental retardasyon ve kromozom abnormaliteleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yoğunluk kazanmıştır(5,6,26,27,,54,60-62,66,71).

Çalışmamızda, özel alt sınıfa giden yaşları 7-13 ve IQ'larının 45-75 arasında değiştiği bildirilen 101 çocuktan 22'sinin(% 21.8) kromozomal abnormalite gösterdiği ve bunların 15'inin (% 14.85) erkek, 7'sinin (% 6.15) kız olduğu gözlenmiştir(Tablo 4).22 anormal kromozom kuruluşundan 6'sı (% 5.94) temel kromozom anomalisi iken, 16'sı (% 15.84) heteromorfizm olarak değerlendirilmiştir (Tablo 5). Czeizel ve arkadaşları, hafif derecede zeka gerisi okul çocuklarında % 5.3, (5), Lamont ve arkadaşları ise aynı zeka düzeyine sahip özel

okul çocuklarında % 5 temel kromozom anomalisi saptamışlardır (26). Her iki çalışmada da fra X kromozomu taşıyan olgu bulunmamıştır. Buna karşın Gustavson ve arkadaşları aynı zeka düzeyine sahip okul çocuklarında yaptıkları çalışmada % 11.9 temel kromozom anomalisi bunun içinde ise % 2.9 oranında Fra X kromozomlu olgu gözlemişlerdir(27). Bizim çalışmamızda Fra X görülen 2 olgudan (% 1.98) biri erkek, diğeri kızdır. Erkek olgu, ağır zeka gerisi olup, bize bildirilen IQ 45-75 sınırları içerisinde değerlendirilememektedir. Bu nedenle, sadece kız olgumuz değerlendirmeye alındığında fra X bulma oranı % 0.99 olacaktır. Çalışmamızda bulunan temel kromozom anomali oranı, Ozeizel ve arkadaşları ile Lamont ve arkadaşlarının çalışmalarına uygunluk göstermektedir. Ancak, hem temel kromozom anomalisi hem de frajil X li olgu oranı açısından Gustavson ve arkadaşlarının oranından düşük bulunmuştur. Yine Thake ve arkadaşlarının hafif derece zeka gerisi okul çocuklarında fra X taraması yaptıkları çalışmada 29 genel kromozom anomalisi bulmuşlardır. Bunların 20 tanesi fra X kromozomudur (62). Bu farkların çalışmalardaki olgu sayısı ve örnek seçiminden kaynaklandığı düşüncesindeyiz. Ally ve Grace, Afrikalı MR'lilerde % 11.1 genel kromozom anomalisi, bunun içinde % 4.5 oranında da varyant kromozom tesbit etmişlerdir(23). Bu oran bizim sonuçlarımızdan daha düşük bulunmuştur. Varyant kromozomal yapılar polimorfizm olarak değerlendirilmekte ve populasyonlar arasında değişik oranlarda görülmektedir(75-79). Buna rağmen % 15.84 oranı dikkat çekicidir. Mental retardasyon ile ilişkisi olabileceği düşüncesindeyiz.

Insan kromozomlarındaki frajil bölgeler sık ve nadir görülmelerine göre 2 gruba ayrılırlar. Genellikle sık görülen frajil bölgeler her iki homolog kromozomda, nadir görülenler ise bir kromozomda bulunurlar(46,87). Anormal kromozom bulgularımız arasında yer alan fraXp22, 3p14 ve 16q23 bölgeleri sık görülen, 8q22, fra Xq27 ender (heritable) frajil bölge grubuna girmektedir (46,87). Olgularımızda saptanın frajil bölgelerin hepsi folatsız Med 199 ortamında üretilen ve incelenen metafaz örneklerinde görülmüştür. Otozomal folat-sensitif frajil bölgelerin, yeni doğanlara göre, mental retardasyonlu bireyler arasında 10 kez daha fazla olduğu bildirilmesine rağmen, bu kişilerde mental retardasyon riskinin arttığını iddia edebilmek için daha fazla veri gerekmektedir (87). Ayrıca, bazı otozomal frajil bölgelerin sıklığının retardasyonlu gruplarda yüksek olup, ebeveynler tarafından taşındığı, bunun da genellikle anne olduğu bildirilmektedir (88). Olgularımızın aile pedigrileri çıkarılıp gereken bireylerde kromozom analizi yapıldıktan sonra mental retardasyon ile ilişkisi daha net tartışılabilecektir. Rett sendromlu hastalarda yapılan kromozom çalışmasında Xp22 frajil bölgesi görülmüş, hastaların aile taramasında, bu frajil bölge, olguların annelerinde ve kontrollerinde de saptanmıştır. Bu nedenle, Xp22 nin normal kişilerde de görülmesi bu bölgenin Rett sendromuna karakterize bir bölge olmadığını ortaya koymuştur(89). Buna karşın Xp22 bölgesinin, Rett sendromunda esas kromozomal anomali olduğunu ileri süren çalışmalarda vardır(90). % 2 oranında fraXp22 görülen olgumuzda Rett sendromu ile ilgili bulgular gözlenmemiştir. Frajil bölgelerin kanserleşme ile ilişkisinin olduğu bildirilmiş (46,87,88), yapılan bir çalışmada

kalın barsak tümörlü 2 kız kardeşte ailesel 8q22 frajil bölgesi tanımlanmıştır. Bu olgularda ayrıca 16q22 frajil bölgesi de görülmüş zeka gerisi olup olmadıkları bildirilmemiştir(91). Yine akut lösemili hastalarda yapılan bir çalışmada fra8q22 gözlenmiştir(92). % 18 oranında fra8q22 saptanan olgumuzda herhangi bir kanser türü görülmemiş, olgu bundan sonraki gelişmeler yönünden takibe alınmıştır. Otozomal frajil bölgelerin fra X sendromunda olduğu gibi tipik klinik bulgularının olup olmadığı son 10-15 yıl içerisinde en fazla tartışılan konulardan biridir. Frajil bölge saptanan hem normal hem de bazı anormal değişken klinik bulguları olan bireyler bulunması bu tartışmaya neden olmaktadır. Ayrıca belli toplumlarda sık görülen tip hariç fra X'e göre daha az sıklıkta görülmesi ilk yıllardaki teknik yetersizlikler, özgür ortak noktaları saptamada güçlük yaratmaktadır. Bütün bu çalışmaların sitogenetikle beraber moleküler DNA tekniklerinin ortak kullanıldığı çalışmalarla çözüleceği inancındayız. Fra X pozitif olgulardan erkek S.T. de fra X sendromunun fenotipik özelliklerinden olan uzun yüz ve geniş kulaklar gözlenmiştir. Ailenin ilgisi ve isteği üzerine yapılan analiz sonucunda annenin taşıyıcı, babanın normal karyotipe sahip olduğu görülmüştür. Literatürde fra X erkeklerin heterozigot taşıyıcı dişilere göre, zekalarının daha ağır seyrettiği, fra X ekspresyonu yüzdesinin yüksek olduğu, fenotipik özelliklerin daha belirgin görüldüğü bildirilmektedir (33,44,45,53). Literatüre uygunluk gösteren olgularımızda FraX ekspresyon oranı erkekte % 16 iken kızda % 2 fenotipik görünüş erkek çocukta pozitif, zeka düzeyi erkek olguda ağır kızda hafif olarak

kaydedilmiştir. Kız olgumuzda fra Xq27 ile birlikte 3p14 ve hem afidikolin hem BrdU ile uyarılabilen sık görülen 16q23 frajil bölgeleri de görülmüştür. Birden fazla frajil bölgelerden, 1p31, 3p14, 6q26 ve 16q23'ün aynı olguda bulunmasının, fra Xq27'nin varlığına işaret ettiği bazı çalışmalarda bildirilmektedir(93-95). Ayrıca bu bölgelerin hidroksiüri ile de uyarılabildiği, bunun aşırı timidinle sinerjetik etki gösterdiği gözlenmiştir (96). Olgumuzda görülen zeka geriliği büyük bir olasılıkla Fra X kromozomundan kaynaklanmaktadır. Literatürde içerdiği 3'lü frajil bölge ile ilgili makale bulunmadığından, birbirini nasıl etkilediği tartışılmamaktadır. Aile taraması yapıldıktan sonra daha kesin sonuçlar elde edebileceğimiz inancındayız. Ayrıca yapılan bir çalışmada, timidini yerine Urasil kullanılması ile kromozomlarda gap ve kırıkların arttığı bildirilmektedir. Kromozom kırıklarının nedeni nükleotid havuzundaki dengesizlik olarak açıklanmaktadır(94). Olgumuzda görülen 3 kromozomdaki frajil bölgeler folat eksikliği nedeni ile nükleotid havuzundaki bir dengesizlikle ortaya çıkmış olabilir.

Webb ve arkadaşları okul çağı mental retarde çocuklardan % 5.4 ünde (64) Mingroni-Netto ve arkadaşları Brezilya'da 2 özel okuldaki mental retardasyonlu çocuklarda erkeklerde % 8, kızlarda % 4 fra X saptamışlardır (54). Çalışmamızda bulduğumuz % 1.98 fra X'li olgu oranı, bu çalışmalardan elde edilen oranlardan düşük bulunmuştur. Araştırma merkezine kayıtlı tüm öğrencilerin kromozom çalışmaları değerlendirildiğinde, bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar daha sağlıklı tartışılabilecektir.

Arastirmaya katılan 101 çocuktan 2 kız olguda (% 1.98) regüler tip Down sendromu bulunmuştur. Mingroni-Netto ve arkadaşları yaptıkları tarama sonucu % 3.2, Down sendromu bulmuşlardır(54).Yine hafif mental retardasyonlu çocuklar arasında yapılan çalışmalarda Lamont ve arkadaşları % 1.2, Gustavson ve arkadaşları % 6.4 Down sendromu gözlemişlerdir (26,27).Down sendromunun sık görülmesine karşın düşük oranlarda bulunmasının nedeni, Down sendromunun genellikle ağır zeka geriliği ile birlikte görülmesindedir. Nitekim genel mental retarde popülasyonlarda ve ağır geri zekalılar arasında yapılan analizler sonucunda oran %12-18 arasında değişebilmektedir(72,73).Bizim oranımız, hafif mental retarde olguların oranları ile uygunluk göstermektedir. Ancak, Down olgularımızın testi alamayacak kadar ağır zekalı olduklarını başlangıçta öğrenmiş olsaydık, çalışma grubumuz olan IQ 45-75 grubuna dahil etmeyecek, dolayısıyla biz hiç Down sendromlu olgu bulmamış olacaktık. Down sendromu görülen edilen çalışmalarda en fazla regüler, daha düşük olarak translokasyon ve en düşük oranda mozaik tip görülmüştür(72,73).

Mental retardasyonun etiyolojisini saptamak için, kromozom çalışmalarına değişik yön verilmiş, polimorfizm ve heteromorfizm olarak değerlendirilen yapılar ile mental retardasyon arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır (75-78,). Tharapel ve Summitt, mental retardasyonlu ve aynı sayıdaki kontrolle yaptıkları çalışmada, istatistiksel olarak MR ve heteromorfizm arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (76). Wang ve Hamerton 1,9 ve 16 nolu kromozomların C band polimorfizmini 4 farklı grup ve kontrol grubunda çalışmışlar, 5



grup arasında dağılımın normal olduğunu bulmuşlardır (78). Funderburk ve arkadaşları MR'li ve psikiatrik hasta çocuklarda akrosentrik kısıklıkları ve satellit değişkenliklerini IQ düzeyleri ile karşılaştırmışlar, arada anlamlı bir ilişkinin olmadığını görmüşlerdir (97). Çeşitli anomali ve mental retardasyon ön tanısıyla rutin laboratuvarımıza başvuran olgularda da değişik heteromorfizm gösteren kromozom kuruluşları bulunmuştur. Yapılan aile taramasında aynı kromozomu taşıyan ebeveynlerin klinik olarak normal olduğu ve çocuklarda gözlenen anomalileri taşımadıkları görülmüştür. Bu durum, ya kromozom değişikliği dışında kalan etkenlerle yada ilgili kromozomda sitogenetik olarak tesbit edilemeyen bir delesyon veya pozisyon etkisinden dolayı gerçekleşmiş olabilir. Bu konuda yapılacak moleküler çalışmaların durumu açığa kavuşturacağına inanıyoruz. Literatürde polimorfizm olarak değerlendirilen bu yapılar hakkında ülkemizde bugüne kadar çalışma yapılmadığından sonuçlarımız yabancı ülkelerin sonuçlarıyla tartışılmıştır. İnsan kromozomlarında görülen polimorfizmler, ülkeler ve etnik gruplar arasında, metodoloji farklılıklarında, ölçüm oranlarında büyük değişiklikler göstermektedir (78).

Yip ve Fox, normal ve trizomi-21'li kişilerde satellit assosiyasyonunu çalışmışlar, cinsiyet, ırklar ve yaş grupları ile satellit assosiyasyonu arasında önemli fark bulamamışlardır (98). Çalışmamızda ise her olgunun analiz edilen ilk 100 metafazındaki satellit assosiyasyonuna bakılmış homolog kromozomlar arasında seyrek, Down sendromlu 2 olguda ise 21-21

21-D grubu arasında daha sık assosiyasyon bulunmuştur. Murthy ve arkadaşları IQ'su 60 olan Down sendromlu bir olguda 13pss (double NOR 13) kromozomu bulmuşlar, bu kromozomun hücre başına assosiyasyonunun, kontrollere göre yüksek olduğunu görmüşlerdir(98).Down sendromu olmayan, ancak 22pss (double NOR) taşıyan olgumuzda, bu kromozomun en fazla 21 nolu kromozomla assosiyasyon gösterdiği saptanmıştır. NOR bölgelerindeki rDNA artışının moleküler yapısı tam olarak açıklanamadığından, normal ve anormal bireyler arasındaki davranışı tartışmalıdır. Bu satellit yapıları assosiyasyona daha sık katılmakta ve non-disjunctiona sebep olduğu bildirilmektedir(99).

Araştırmaya katılan 101 öğrencinin "Görüşme Form"ları incelenerek öğrencilerin IQ düzeyleri, doğum şekli, anne yaşı ve doğum sonrası yürüme, konuşma ve havale geçirme durumları saptanmıştır. Eldeki verileri kontrol etmek için rastgele secilen 7 olgunun ailelerine gidilmiş, bilgilerin doğru olup olmadığı kontrol edilmiştir. Sonuçta önemli bir fark olmadığı gözlenmiştir. Doğum şekli ile anormal karyotipe sahip olma arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için  $\chi^2$  analizi yapılmış ve  $P>0.05$ 'e göre sonuç anlamlı bulunmamıştır. Araştırmaya katılan öğrencilerin doğum sırasındaki anne yaşı özelliğine bakılmış, istatistiksel olarak  $P>0.05$  olduğundan, anne yaşı ve anormal karyotip oluşumu arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı görülmüştür. Oysa, trizomik sendromların özellikle Down sendromunun meydana gelmesinde ileri anne yaşının etkili olduğu bildirilmektedir. Anne yaşı 35'in üzerine çıktığı zaman, Down sendromu riski, 35 yaşın altındaki annelere göre 20 kat artmak-

tadır(11,15,29).Çalışmamızda görülen Down sendromlu 2 kız olgudan birinin anne yaşı 25, diğerinin 33 olduğu kaydedilmiştir. Down sendromlu olgu sayısının az olması nedeniyle anne yaşının etkili olup olmadığı tartışılmamıştır.

Araştırmaya katılan 101 öğrencinin doğum sonrası (postnatal) yürüme, konuşma ve havale geçirme özelliklerine bakıldığında, yapılan istatistiksel analiz sonunda  $P>0.05$  olduğundan, bu özellikler ve anormal karyotipe sahip olma arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır. Buna karşın sonuçlarımızda gözlenen anormal karyotipe sahip olguların bu özelliklerine baktığımız zaman olgularımızla uygunluk göstermektedir (29,43-45). Örneğin; fra Xq27.3 kromozomu taşıyan olgumuz 3 yaşında yürümeye, 4 yaşında konuşmaya başlamıştır. Benzer durum diğer frajil kromozoma sahip olgularımızda da vardır. Down sendromlu olgulardan S.B. 5 yaşında yürümeye başlamış, halen konuşma güclüğü devam etmekte olup 1 yaşında havale geçirdiği bildirilmiştir.

Sonuç olarak özel eğitim veren 6 okuldaki hafif mental retardasyonlu öğrenciler arasında % 5.94 olarak gözlenen esas kromozom anomalisi küçümsenecek bir oran olmamasına karşın mental retardasyonda rol oynayan kromozomal etkiden başka diğer faktörlerin azaltılması için yoğun çalışmalar yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Ülkemizde hiç araştırma yapılmamış, sadece IQ değerlendirmesi ile oluşturulmuş bu özel sınıflar sorunun çözülmüş gibi gösterilmesi için yeterli değildir. Bu tip okul öğrencilerinde tüm yörelerde yapılacak kromozom çalışmaları sonucu, gerçek oranlar ortaya çıkacaktır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemizde son yıllarda zeka testi taramaları yapılarak IQ değerlerine göre özel alt sınıflar oluşturulmaktadır. Antalya'da açılan 16 özel alt sınıftan 6'sında okuyan 101 öğrencide sitogenetik incelemeler yapılmıştır. Sonuçta, 22 olguda kromozomal bozukluklar gözlenmiştir. Temel kromozom anomalisi taşıyan çocuklardan üçünün ağır zeka gerisi olduğu sınıfların IQ düzeylerine göre ayrılmadığı görülmüştür. İncelemeye alınan ve kromozomlarında fragil bölge gözlenen olguların aile pedigrilerinin çıkarılması, muhtemel taşıyıcı bireylerin saptanması, genetik danışma verilmesi ve gerekirse prenatal tanı uygulanarak geri zekalı bireylerin doğmasının engellenmesi gerektiği ortaya çıkmıştır. Ayrıca mental retardasyon gösteren bu olgular arasında heteromorfizm olarak değerlendirilen kromozom bulgularının fazla bulunmasının literatüre katkıda

bulunacağı inancındayız.

Araştırmamızda bulunan sonuçlara göre aşağıdaki öneriler yapılabilir;

1- Bu okullarda diğer etiyolojik ajanların araştırılarak genetik dışı faktörlerin azaltılması,

2- Kalıtsal geçiş gösteren kromozom anomalisi taşıyan çocukların aile taramaları yapılmalı, genetik danışma verilmeli gerekirse prenatal tanı uygulanmalı,

3- Moleküler düzeyde çalışmalar yapılması

4-Türkiye genelinde bu tip özel alt sınıflarda sitogenetik çalışmalar yapıp daha sağlıklı oranların ortaya çıkmasının sağlanması,

5-Sosyal bir sorun olan mental retarde çocukların eğitimlerinin iyileştirilmesi (sınıfların çoğaltılması, sayıların azaltılması, ağır zeka gerilerine ayrı sınıf oluşturulması, özel eğitilmiş eğitimcilerin yetiştirilmesi gibi).

## ÖZET

Bu çalışmada, M.E.B Antalya Rehberlik ve Araştırma Merkezine kayıtlı 16 özel alt sınıftan 6'sında eğitim gören 7-13 yaşlarında ve IQ'ları 45-75 olarak bildirilen 101 öğrencide sitogenetik çalışma yapılmıştır. Kromozomların tanımlanması GTG bantlama yöntemi ile yapılmış, anormal kromozom bulgusunun özelliğine göre CBG ve NOR teknikleri uygulanmıştır. Çalışma sonucunda % 5.9'u temel, % 15.9'u heteromorfik olmak üzere toplam % 21.8 oranında kromozom anomalisi bulunmuştur. Temel kromozom anomalilerinden frajil bölge taşıyan olguların karyotipleri 46,XY, fra Xq27.3, 46,XX, fra Xq27.3 ile birlikte fra 3p14 ve 16q23, 46,XY, fra Xp22, 46,XY, fra 8q22 olarak gözlenmiştir. Ayrıca sayısal kromozom anomalisi görülen 2 kız olguda 47,XX,+21 karyotipi saptanmıştır. Heteromorfizm şeklinde değerlendirilen bulgular bir erkek olguda 1qh+, 1'si erkek 2'si kız 3 olguda 16qh+, 1 erkek olguda 15ph+, 2 erkek olguda 21ps+, 1 kız olguda 21ph+, bir erkek olguda 22 pss, 3 erkek olguda Yqh+,

2 erkek olguda Yqh- ve 1'i kız 1'i erkek 2 olguda perc.inv(9) kromozomundan oluşmaktadır. Analizler bittikten sonra öğrencilerin "Görüşme Form"larından doğum şekli, doğum sırasındaki anne yaşı ve doğum sonrası yürüme, konuşma ve havale geçirme özellikleri incelenmiştir.X<sup>2</sup> testi uygulanarak, bu özellikler ile anormal kromozoma sahip olma arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.Başta mental retardasyona neden olan ve ailesel geçiş gösteren fra X kromozomu ile diğer frajil kromozomları taşıyan olgular ile Down sendromlu çocukların ailelerine bilgi verilerek takibe alınmışlardır.

Elde edilen sonuçlar, mental retardasyonu oluşturan etiyolojik faktörler içinde kromozomal bozuklukların önemli rol oynadığını ve ülkemizde özel alt sınıflarda bu çalışmaların yapılması gerektiğini göstermiştir.

## KAYNAKLAR

- 1- Sutherland, G.R., Murch, A.R., Gardiner, A.J. et al.: Cytogenetic survey of a Hospital for the mentally Retarded. Hum Genet, 34(3):231-245, 1976.
- 2- Vogel, F., Motulsky, A.G.: Human Genetics. Second edition. pp;543-608, Heidelberg, 1986.
- 2a- Vogel F., Motulsky, A.G.: Human Genetics. Second edition. pp;432-506, Heidelberg, 1986
- 2b- Vogel, F., Motulsky, A.G.: Human Genetics. Second edition. pp; 432-506, Heidelberg, 1986
- 2c- Vogel F., Motulsky, A.G.: Human Genetics. Second edition. pp; 614-636, Heidelberg, 1986.
- 2d- Vogel, F., Motulsky, A.G.: Human Genetics. Second edition. pp; 20-107, Heidelberg, 1986.
- 3- Morgan, C.T.: Psikolojiye Giriş. (Çev: Hüsnü Arıcı ve arkadaşları). 6. Baskı. 296-302, Ankara, 1988.
- 4- Schain, R.J.: Pediatric Neurology. Farmer, T.W. Third edition. 191-203, Philadelphia, 1983.



- 5- Czeizel, A., Lányi-Engelmayer, A., Klujber, L. et al.: Etiological study of mental retardation in Budapest, Hungary. *Am. J. Ment. Defic.* 85:120-128, 1980.
- 6- Lamont, M.A. and Dennis, N.R.: A etiology of mild mental retardation. *Arch. Dis. Child.* 63:1032-1038, 1988.
- 7- Gustavson, K.H., Hagberg, B., Hagberg, G. et al.: Severe Mental Retardation in a Swedish County. II. Etiologic and pathogenetic aspects of children born, 1959-1970. *Neuropädiatrie.* 8: 293-304, 1977.
- 8- Costeff, H., Cohen, B.E., Weller, L.E.: Biological factors in mild mental retardation. *Dev. Med. Child. Neuro.* 25: 580-587, 1983.
- 9- Hagberg, B.: Pre and Perinatal environmental Origin in Mild Mental Retardation. *Upsala. J. Sci Suppl.* 44: 178-182, 1987.
- 10- Stine, G.J.: *The New Human Genetics.* pp: 73-134 Dubuque, 1989.
- 10a- Stine, G.J.: *The New Human Genetics.* pp: 393-456, Dubuque, 1989
- 11- Başaran, N.: *Tıbbi Genetik.* 4. Baskı. s;128-129 Eskişehir, 1986.
- 11a- Başaran, N.: *Tıbbi Genetik.* 4. Baskı. s;324-405, Eskişehir, 1986.
- 12- Taysi, K., Say, B.: *Tıbbi Genetik.* Hacettepe Üniversitesi Yayınları. A12, s;344-345, 1975, Ankara.
- 12a- Taysi, K., Say, B.: *Tıbbi Genetik.* Hacettepe Üniversitesi Yayınları. A12, s; 89-202, 1975, Ankara.

- 13- Lehninger,A.: Biochemistry. Second Edition.pp;570  
1979,New York.
- 14- Şaylı,B.S.: Genetik İlkeler.s;178,1981, Ankara.
- 15- Thampson,J.S.,Thampson,M.W.: Genetic in Medicine.  
Fourth Edition.pp; 54-141,1986, Czeshoslovakia.
- 16- Yenson,M.: İnsan Biyokimyası.5.Baskı, s,232,  
1984.Istanbul.
- 17- Bağcı,H.,Lüleci,G.,Keser,I.: Karatepe Köyünde  
(Antalya) Akraba Evliliğinin Tıbbi Sonuçları ve Sitogenetik  
Analizler. (yayına gönderildi).
- 18- Ulusoy,M.and Tuncbilek, E.: Türkiye'de Akraba  
Evlilikleri ve Çocuk Ölümleri Üzerine Etkisi (Consanguineous  
Marriages in Turkey and their Effects on Child Death) Nüfusbilim  
Dergisi, 9: 7-26, 1987.
- 19-Cofteff,H.,Cohen,B.E.,Weller,L.,Rahman,D.:Consanguinity  
analysis in Israeli Mental Retardated. Am.J.Hum.Genet. 29(4):  
339-349,
- 20-Morton,N.E.,Matsuura,J.Bart,R.et al: Genetic  
epidemiology of an institutionalized cohort of mental  
retardates. Clin Genet. 13(6): 449-461, 1978.
- 21- Rantakallio,P.: Social Class Differences in Mental  
Retardation and Subnormality. Scand. J.Soc.Med. 2: 63-66, 1987.
- 22- Åkesson,H.O.: Traditional Views and New Perspectives  
on the Genetics of Mild Mental Retardation. Upsala,  
J.Med.Sci,Suppl, 44: 30-33, 1987.
- 23- Ally,F.E.,Grace,H.J.: Chromosome Abnormality in South  
African Mental Retardates. S.Afr.Med.J.55: 710-712, 1979.

24- Moghe, M., Patel, Z.M., Peter, J.J. et al.: Cytogenetic Studies in a Selected Group of Mentally Retarded Children. Hum Genet. 58: 184-187, 1981.

25- Schinzel, A.: Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man. pp; 1-53, Berlin, 1983,

25a- Schinzel, A.: Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man. pp; 763-820, Berlin, 1983.

26- Lamont, M.A., Dennis, N.R. and Seabright, M.: Chromosome Abnormalities in Pupils Attending ESN/M Schools. Arch. Dis. Child. 61: 223-226, 1986.

27- Gustavson, K.H., Holmgren, G. and Son - Blomquist, H.K.: Chromosomal Aberrations in Mildly Mentally Retarded Children in a Northern Swedish County. Upsala. J. Med. Sci., Suppl. 44: 165-168, 1987.

28- Wendt, L.V. and Rantakallio P.: Mild Mental Retardation in Northern Finland. Upsala Med. Sci, Suppl. 44: 47-51, 1987.

29- Catalano, R.A.: Down Syndrome. (Reviews in Medicine). Survey of Ophthalmology, 34(5): 385-398, 1990.

30- Lüleci, G., Bağcı, G., Aydın, I.: A Case Report of Typical Turner Syndrome with Rare Karyotype. Hacettepe Medical Journal, 21(3): 203-206, 1988.

31- Lüleci, G., Hoşgör, O., Karaüzüm, S., et al.: A Rare Case of Turner's Syndrome with 45,X/46,X,Dic(X)(qter → p11.1::p11.4 → qter). Hereditas, 113: 217-220, 1990.

32- Bağcı, G., Lüleci, G., Altınel, E.: 49,XXXXY Sendromlu Bir Olgu. (Yayına gönderildi).

33- Winter, R.M.: Fragile X Mental Retardation. Arch. Dis. Child. 64: 1223-1224, 1989.

34- Kerem, B., Goitein, R. and Schaap, T.: Cytological Evidence of Defective Template in the Fragile X Chromosome. *Chromosoma (Berl)*. 97: 6-10, 1988.

35- Krawczun, M.S., Jenkins, E.C., Brown, W.T. et al.: Fragile X expression in short-term whole blood cultures is affected by cell density. *Am.J.Med.Genet.* 30:435-442, 1988.

36- Sanfilippo, S., Ragusa, R.M., Scillato, F. et al.: Fragile X expression in normal and mentally retarded subjects: Effect of treatment with an antifolic agent. *Am.J.Med.Genet.* 30: 369-376, 1988.

37- Tommerup, N.: Induction of the Fra(X) in amniotic fluid cells by excess thymidine. *Am.J.Med.Genet.* 30: 451-453, 1988.

38- Tommerup, N., Laing, S., Christensen, I.J. et al.: Screening for the fragile X: How many cells should we analyse? *Am.J.Med.Genet.* 30: 417-422, 1988.

39- Wilhelm, D., Froster-Iskenius, U., Paul, J. et al.: Fra(X) frequency on the active X chromosome and phenotype in heterozygous carriers of the Fra (X) form of mental retardation. *Am.J.Med.Genet.* 30: 407-415, 1988.

40- Li, S-Y and Lin, J-K.: Differential bleomycin susceptibility in cultured lymphocytes of fragile X patients and normal individuals. *Hum.Genet.* 85: 267-271, 1990.

41- McLean, D.A. and Faed, M.J.W.: Improved fragile site detection with trimethoprim. *Hum.Genet.* 85:241-243, 1990.

42- Lubs, H.A.: A marker X chromosome. *Amer.J.Hum.Genet.* 21: 231-244, 1969.

43- Reiss, A.L., and Freund, L.: Fragile X syndrome (Review). *Biol Psychiatry.* 27: 223-240, 1990.

- 44- Casamassimo, P.S., Shellhart, W.C., Hagerman, R.: Fragile X syndrome; A review. J.Oral Medicine. 41(4): 228-233, 1986.
- 45- Rogers, R.G., Simensen, R.J.: Fragile X syndrome: A common etiology of mental retardation. Am.J.Ment.Defic. 91(5): 445-449, 1987.
- 46- Güler, A.: Frajil X sendromunun ve taşıyıcıların tanısında sitogenetik yöntemlerin rolü. İstanbul Univ.Çocuk Sağlığı Ens.Yüksek Lisans Tezi. İstanbul, 1989.
- 47-Lüleci, G., Tuncbilek, E., Bağcı, G. ve ark.: Frajil X sendromlu bir olgu I.Ulusal Prenatal Teşhis ve Anadolu'nun Genetik Yapısı Sempozyumu. 5-7 Eylül 1989 Eskişehir.
- 48- Lüleci, G., Bağcı, G., Tacoy, S.: Frajil X sendromlu bir aile II.Ulusal Prenatal Tanı ve Tıbbi Genetik Kongresi, 11-13 Ekim 1990 İstanbul.
- 49- Fisch, G.S., Cohen, I.L., Wolf, E.G., et al.: Autism and the fragile X syndrome. Am.J.Psychiatry. 143: 71-73, 1986.
- 50- Wright, H.H., Young, S.R., Edwards, J.G. et al.: Fragile X syndrome in a population of Autistic children. J.Am.Acad. Child.Psychiatry. 25(5): 641-644, 1986.
- 51- Fisch, G.S., Cohen, I.L., Jenkins, E.C. et al.: Screening developmentally disabled male populations for fragile X: The effect of sample size. Am.J.Med.Genet. 30: 655-663, 1988.
- 52-Reiss, A.L., Hagerman, R.J., Vinogradov, S.etal.: Psychiatric disability in female carriers of the fragile X chromosome. Arch.Gen.Psychiatry. 45: 25-30, 1988.
- 53- Ba D.M.: Fragile X syndrome and its puzzling Genetics. Science. 243(4888): 171-172, 1989.
- 54-Mingroni-Netto, R.C., Rosenberg, C., Vianna-Morgante, A.M. et al.:Fragile X frequency in a mentally retarded population in Brazil. Am.J.Med.Genet. 35:22-27, 1990.

55-Bundey, S., Webb, T., Thake, A. et al.: A community study of Severe Mental Retardation in the West Midlands and the Importance of the fragile X Chromosome in its Aetiology. *J. Med. Genet.* 22:258-266, 1985.

56- Jacobs, P.A., Mayer, M., Abruzzo, M.A.: Studies of the Fragile (X) Syndrome in Populations of Mentally Retarded Individuals in Hawaii. *Am. J. Med. Genet.* 23(1-2): 567-572, 1986.

57-Uchida, I.A. and Joyce, E.M.: Activity of the Fragile X in Heterozygous Carriers *Am. J. Hum. Genet.* 34:286-293, 1982.

58-Scarborough, P.R., Cospers, P., Finley, S.C. et al.: Fragile X Syndrome. An Overview. *The Alabama Journal of Medical Science.* 21(1):68-72, 1984.

59- Nussbaum, R.L.: Fragile X Syndrome. A Unique Mutation In Man. *Ann. Rev. Genet.* 20:109-145, 1986.

60- Kahkonen, M., Leisti, J., Thoden, C-J., et al.: Frequency of Rare Fragile Sites Among Mentally Subnormal School Children. *Clin Genet.* 30:234-238, 1986.

61- Li, S-Y, Tsai, C-C., Chou, M-Y. et al.: A cytogenetic study of Mentally Retarded School Children in Taiwan with Special Reference to the Fragile X Chromosome. *Hum Genet.* 79: 292-296, 1988.

62- Thake, A., Todd, J., Webb, T. et al.: Children with the Fragile X Chromosome at Schools for the Mildly Mentally Retarded. *Dev. med. Child. Neurol.* 29(6): 711-719, 1987.

63-Kahkonen, M., Ahitalo, T., Airaksinen, E. et al.: Prevalence of the Fragile X Syndrome in Four Birth Cohorts of Children of School age. *Hum. Genet.* 74:85-87, 1987.

64- Webb, T.P., Bunday, S., Thake, A. et al.: The frequency of the Fragile X Chromosome Among Schoolchildren in Coventry. *J. Med Genet.* 23:396-399, 1986.

65- Jorgensen, O.S., Nielsen, K.B., Isager, T. et al.: Fragile X Chromosome Among Child Psychiatric Patients With Disturbances of Language and Social Relationships. *Acta. Psychiatr. Scand.* 70:510-514, 1984.

66- Son-Blomquist, H.K., Gustavson, K.H., Holmgren, G. et al.: Fragile X Syndrome in Mildly Mentally Retarded Children in a Northern Swedish County. A prevalence study. *Clin. Genet.* 24: 393-398, 1983.

67- Jacobs, P.A., Mayer, M., Matsuura, J. et al.: A cytogenetic study of a population of mentally retarded males with special reference to the marker (X) syndrome. *Hum Genet.* 63: 139-148, 1983.

68- Son-Blomquist, H.K., Gustavson, K.H., Holmgren, G. et al.: Fragile site X Chromosomes and X-Linked Mental Retardation Severely Retarded Boys in a Northern Swedish County. A Prevalence Study. *Clin Genet.* 21: 209-214, 1982.

69- Newton, M.S., Cunningham, C., Jacobs, P.A. et al.: Chromosome Survey of a Hospital for the Mentally Subnormal. Part 2: Autosomal Abnormalities. *Clin. Genet.* 3: 226-248, 1972.

70- Newton, M.S., Jacobs, P.A., Price, W.H. et al.: A Chromosome Survey of a Hospital for the Mentally Subnormal. Part 1: Sex Chromosome Abnormalities. *Clin Genet.* 3: 215-225, 1972.

71- Speed, R.M., Johnston, A.W. and Evans, H.J.: Chromosome Survey of Total Population of Mentally Subnormal in North-East of Scotland. *J. Med. Genet.* 13: 295-306, 1976.

72-Jacobs,P.A.,Matsuura,J.S.,Mayer,M.et al.: A Cyto-genetic Survey of an Institution for the Mentally Retarded: I.Chromosome Abnormalities. Clin genet. 13: 37-60, 1978.

73- Rasmussen,K.,Nielsen,J.and Dahl,G.:The Prevalence of Chromosome Abnormalities Among Mentally Retarded Persons in a Geographically Delimited Area of Denmark. Clin Genet. 22: 244-255, 1982.

74-English,C.J.,Davison,E.V.,Bhate,M.S.,et al.: Chromo-some Studies of Males in an Institution For the Mentally Hencicapped. J.Med.Genet.26: 379-381, 1989.

75- Halbrecht.I.and Shabtay.F.: Human Chromosome Polymorphism and Congenital Malformations. Clin.Genet. 10: 113-122,1976.

76- Tharapel,A.T.and Summitt,R.L.: Minör chromosome variations and Selected Heteromorphisms in 200 unclassifiable mentally Retarded Patients and 200 Normal Controls.Hum Genet. 41: 121-130, 1978.

77- Matsuura,J.,Mayer,M.and Jacobs,P.: A Cytogenetic Survey of an Institution for the Mentally Retarded. II.C-Band Chromosome Heteromorphisms.Hum.Genet.45: 33-41, 1978.

78- Wang,H.S.and Hamerton,J.L.: C-Band Polymorphisms of Chromosomes 1,9,and 16 in Four Subgroups of Mentally Retarded Patient and a Normal Control Population. Hum.Genet. 51: 269-275, 1979.

79- Erdtmann,B.: Aspects of Evaluation,Significance,and Evo-lution of Human C-Band Heteromorphism. Hum.Genet.61: 281-294, 1982.



80- Stanford-Binet Zeka Testi.L Formu Kayıt Defteri ve Materyaller.1972.

81-Moorhead,P.S.,Nowel,P.C.,Mellman,W.J.et al.: Chromosome Preparation of Leucocytes Cultured From Human Peripheral Blood.Exp.Cell.Res.20:613-616, 1961.

82- Lüleci,G.,Başaran,S.,Bağcı,G.,Keser,I.: Sitogenetik Uygulama Yöntemleri.Meteksan Lt.Şti. I.Baskı,Ankara,1990.

83- Seabrigth,M.: A rapid Banding Technique For Human Chromosomes.Lancet.2.971,1971.

84- Sumner,A.T.: A Simple Technique For Demonstrating Centromeric Heterochromatin.Exp.Cell.Res.75: 304, 1972.

85- Goodpasture,C.,Bloom,S.E.: Visualization Nuclear Organizer Region in Mammalian Chromosomes Using Silver Staining.Chromosome.53(1):37-50,1975.

86-Rooney,D.E., and Czepulkowski,B.H.: Human Cytogenetics,a pratical approach. Oxford.England,1986.

87-Sutherland,G.R.Frajile chromosomes. Int.Rev.Cytol. 63-72, 1983.

88- Sutherland G.R.: Heritable fragile sites on human chromosome. XII.population cytogenetics. Ann.Hum.Genet. 49:153-161, 1985.

89-Moore,J.W.,Tuck-Muller,G.M.,Naidu,S.,et al.: Chromosome studies in 10 patients with the Rett Syndrome. Am.J.Med.Genet Suppl.1p:345-354, 1986.

90- Wahlstrom, J.: Genetic implications of Rett syndrome. Brain Dev. 7(6): 573-574, 1985.

91- Shabtai, F., Sternberg, A., Klar, D., et al.: Familial 8q22 involved as a cancer breakpoint in cells of a large bowel tumor. Cancer Genet. Cytogenet. 31(1): 113-118, 1988.

92- Furuya, T., Ochi, H., Watanabe, S. O Expression of fragile site 8q22 in peripheral blood lymphocytes taken from patients with acute leukemia M2 having t(8;21)(q22;q22). Jpn. J. Clin. Oncol 19(1):23-25, 1989.

93- Daniel, A., Ekblom, L., Philips, S.: Constitutive fragile sites 1p31, 3p14, 6q26 and 16q23 and their use as controls for false negative results with the fragile (X). Am. J. Med. Genet. 18(3):483-491, 1984.

94- Li, N., Zhou XT: Human chromosome hot points. IV. Uridine induced hot point breaks at 3p14 and 16q23-24 and increased expression of fragile site Xq27 in folate free medium. Hum Genet. Hum Genet. 71(4): 363-365, 1985.

95- Jenkison, E. C., Leli, K. P., Krowczun, M. S. et al.: Constitutive fragile sites in fra(X) individuals. Am. J. Med. Genet. 30:429-434, 1988.

96- Yan, Z., Li, X., and Zhou, X.: Synergistic effect of hydroxyurea and excessive thymidine on the expression of the common fragile sites at 3p14 and 16q23. Hum Genet. 80:382-384, 1988.

97- Funderburk, S. J., Goldenberg, I., Klisak, I., et al.: Prominent acrosentric chromosome satellites in child patients with mental retardation or psychiatric disorders. No IQ-Satellite size correlation, Hum Genet 42: 257-265, 1978.

98- Yip, M-Y. and Fox D.P Variation in pattern and frequency of acrocentric association in normal and trizomy 21 individuals. Hum Genet. 59: 14-22, 1981.

99- Murthy, D.S.K, Murthy, S.K. Patel, J.k. et al.: Nucleolar organizer region heteromorphism associated with ltrisomy 21: A risk factor for non-disjunction? Indian J. Exper. Bio. 27: 864-867, 1979.