

II. MONGOLİSMDE, GENETİK VE GENETİK DANIŞMA

Dr. Kâmil TANYERİ(x)
Dr. Muzaffer KÜRKCÜOĞLU(xx)

Ö Z E T

Down sendromunda tanı, genetik, hekim-aile ilişkisi ve genetik danışma konuları incelendi ve ilgili literatür gözden geçirildi.

Genellikle mongolismde klinik tanı kolaydır. Bununla beraber bazı vakalarda bulgular yetersizdir ve kromozom çalışmasını gerektirir.

Hall'a göre en sık rastlanan 10 kardinal bulgu şunlardır :

- 1- Yüzün yandan düz görünümü,
- 2- Moro refleksinin yokluğu,
- 3- Adele hipotonisi,
- 4- Kulakta gelişme bozukluğu
- 5- Boyun arkasındaki derinin fazla ve gevşek oluşu,
- 6- Oblik palpebral fissür,
- 7- Eklemlerde hiperfleksibilite,
- 8- Ellerde beşinci parmağın ikinci falanksında gelişme bozukluğu,
- 9- Avuç içinde simian çizgi.
- 10- Pelvis displazisi.

Tanı için bu 10 kardinal bulgudan 6 tanesine rastlanması şarttır(1). Eğer 6 dan az bulguya rastlanırsa kromozom

çalışması yapılmalıdır. Zellweger tanının şüpheli olduğu vakalar yanında 30 yaşın altındaki annelerden doğan mongoloidler ile bunların anne babalarında ve ailede başka bir mongoloid bulunan şüpheli vakalarda da kromozom çalışması yapılmasını ileri sürmektedir(2).

Genetik: İlk defa 1956 yılında J.H. Tijo ve Albert Levan tarafından insanlarda kromozomlar doğru olarak sayıldı(3). Tekniğin ilerlemesi, birçok kromozom bozukluklarının keşfini ve daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır.

İnsanlarda kromozom kültürleri genellikle periferik kandaki lenfositlerden yapılır. Özel vasatlara ekilen hücrelerin bölünmeleri kromozomların kolayca ayırdedilebileceği metafaz devresinde, ortama kolşisin (colchicine) eklenerek durdurulur. Hipotonik tuzlu suya konular. hücreler, suyu absorbe ederek şişerler ve birbirlerinden ayrıldıktan sonra preparat yapılarak boya-

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Öğretim Görevlisi
(xx) Aynı Klinik Profesörü.

nar, fotoğrafları alındıktan sonra kromozomlar ayrı ayrı kesilerek sıraya konur ve kromozom haritası (karyoptipi) elde edilir.

Normal bir şahıstan üretilen hücrelerin nükleusunda 22 çift otosom, 2 seks kromozomu olmak üzere total 46 kromozom vardır. Otosomal kromozomlar büyükten küçüğe gitmek üzere 1 den 22 ye kadar numaralandırılırlar (Denver sınıflandırılması)(4), veya A' dan G'ye kadar 5 gruba ayrılarak isimlendirilirler (Patau sınıflandırılması)(5). Bu gün en çok kullanılan Denver sınıflandırılmasıdır.

Mongolism bir kromozomal bozukluğa bağlı olabileceği 1932 yılında Waardenberg(6), 1934 yılında Bleyer tarafından düşünülmüştü(7). 1959 da Lejeune ve arkadaşları Down sendromunda 21 numaralı kromozomun trisomik ve total kromozom sayısının 47 olduğunu gösterdiler(8). Kısa bir süre sonra aynı klinik tabloyu gösteren, fakat kromozom sayıları 46 olan vakalar da bildirildi.

Bilindiği gibi normal meiosisde bölünmesi ile kromozom sayısı yarıya iner (haploid gamet). Haploid gametler fertilizasyonla 46 kromozom sayılı normal zigotu yaparlar. Bununla beraber meiosis bazan normal olarak seyretmez. Redüksiyon bölünmesinde homolog kromozomlardan bir çifti ikiye ayıramazlar (meiotik nondisjunction). Ortaya çıkan hücrelerden birisinde iki kromozom vardır, diğerinde ise hiç yoktur. İkinci bölünme aynı şekilde olursa husule gelecek zigot monosomiktir, yaşayamaz ölür; iki kromozomlu hücrelerden biri normal gamet tarafın-

dan döllenecek olursa husule gelecek zigot ise trisomiktir.

Mongolismde bu gün bilinen 3 tip kromozomal bozukluk vardır: 21-Trisomi, translokasyon ve mosaisizm. Trisomilerde fazla kromatin materyelinin niçin mongolism yaptığı bilinmemektedir. Değişik tipteki kromozomal bozukluklar ile klinik tablo ve zekâ geriliğinin derecesi arasında bir ilgi mevcut değildir.

21-Trisomi : En sık görülen mongolism tipidir, vakaların ortalama % 96 sını teşkil eder. Sperm veya çoğulukla ovumun kromozomlarından birinin meiosis devresinde bölünememesine (nondisjunction) bağlı olarak ortaya çıkar. Bu tip mongolismde hücrelerde 21 numaralı kromozom 2 yerine 3 ve total kromozom sayısı 46 yerine 47 tanedir.

Translokasyon : Bu tip seyrekdir. Bütün mongolismlerin % 3-4 ünü teşkil eder. Ekseriya ailevidir, bazan da mutasyon görülebilir. Kromozom sayısı 47 olan standart 21-trisomilerde olduğu gibi fazladan bir 21 kromozom materyeli mevcuttur. Bu ekstra kromozom D gurubundaki (13/15)-çoğulukla 15'te- veya G gurubundaki (21/22) bir kromozoma yapışmıştır, total kromozom sayısı 46 dir. Vakaların yarısı G/G (21/22, 21/21), yarısı da G/D (15/21) translokasyonu tipindedirler.

Ailevi translokasyon tipi mongoloid çocukların taşıyıcı olan anne veya babaları fenotip olarak normaldir fakat kromozom translokasyonu gösterirler (translokasyon heterozigotları). Kromozom sayıları 46 yerine 45 tir, ekstra bir 21 kromozom materyali

bulunmadığından klinik monogolizm bulguları vermezler. Buna "balanse translokasyon" denir. Nadir olmakla beraber mosaisism bildirilen vakalar da vardır.

Mosaisism : Çok nadir olarak görülür. Mongolism vakalarının % 1-2,5 nu teşkil eder. Fertilizasyondan sonra mitotik devredeki nondisjunction'a bağlıdır. Hastanın deri, kemik iliği, karaciğer veya kanından yapılan kültürlerinde bazı hücrelerde 46, bazı hücrelerde 47 kromozoma rastlanır. Klinik bulguları minimal ve tanı şüpheli olan mongolism vakaları çoğunlukla mosaik tiptedirler. Mosaisism genç annelerin çocuklarında sık görülenler bir trisomi sebebidir, fakat bu tip trisomide yaşın önemli bir etkisinin olduğu bilinmemektedir.

Gelişme : Vakaların çoğunluğunda zekâ bölümü 30-50 arasındadır, orta derecede zekâ geriliği vardır. Bunlar özel okullarda eğitilebilirler. Bazı vakalar ise zekâca çok geridirler. Kromozomal mosaisism veya translokasyon gösteren mongoloidlerde nadir de olsa normal zekâ bildirilmiştir(9).

Zekâ geriliği ilk 3 yıl içerisinde gittikçe belirli hale gelir. Kurumlarda tutulan mongoloidlerde yapılan iki çalışmada ortalama zekâ bölümü 23,2-25,6 olarak bulunmuştur (10, 11).

Motor gelişmedeki gerilik daha belirlidir. Örneğin 3-4 yaşa kadar yürüyemezler. Özellikle konuşma çok geri kalır ve ailenin en çok üzerinde durduğu bir endişe kaynağıdır. Bununla beraber mongoloidlerin çoğunluğu günlük işlerini kendileri yapabilir ve hatta basit işlerde çalışabilirler.

Hekim ve Aile İlişkisi : Hekim mongolism genetiği hakkında yeterli bilgiye sahip ve aileyi çeşitli yönleri ile tanımış olmalıdır. Mongoloid çocuğun zekâ yönünden geri kalacağı, çoğu kere birisi tarafından korunmağa muhtaç olacağı aileye anlatılmalı fakat bunun zamanı ailenin durumuna göre seçilmelidir.

Eğer hekim mongoloid çocukla yenidoğan devresinde karşı karşıya gelmişse ve tanı kesinse anne ve babaya tanının bu devrede bildirilmesi gerekir(12).

Doğumun ilk üç ayı içerisinde tanının aileye bildirildiği vakalarda anneler daha iyi intibak edebilmektedirler. Başlangıçta normal olduğu söylenmiş olan ve yaş ilerledikçe mongolism bulguları gösteren vakalarda durum aile için daha güçtür.

Anne ve babaya ilk 2-3 ncü günden sonraki devrede fizik bulgularla çocuğun mongoloid görüldüğü ve gelişmesinin bir dereceye kadar geri kalabileceği kısaca bildirilmelidir. Eğer anne ve baba daha fazla sormuyorsa bu ilk görüşmede detaya girilmez. Gerekirse hastalığın herhangi bir kimsenin hatası sonu ortaya çıkmadığı ve daha evvel önlenmesinin de mümkün olmadığı anlatılır. Fakat bu ilk konuşmada çocuğun zekâsının geri kalacağı, okula devam edemeyeceği veya ömür boyunca birisi tarafından bakıma muhtaç olabileceği hakkında herhangi bir şey söylenmez.

İlk görüşmeden sonra anne evine dönünce kendi kendine bazı sorular hazırlar ve ikinci bir buluşmada daha fazla bilgi isteyebilir.

İyi bir tıbbî bakımla mongoloidler ileri yaşlara kadar yaşayabilir. Kalp, göz, barsak anomalileri cerrahi müdahale ile düzeltilir. İlk yıllarda çocuk fizik ve ruhi bakımdan diğer çocuklardan pek farklı görülmeyebilir. Aileye kurumlarda bakılan mongoloidlerin zekâca, evde bakılanlar kadar gelişemedikleri bildirilmelidir(13).

Çocuk, hekim tarafından ilk defa ileri yaşlarda görülmüşse önce bir fizik muayene yapılmalı özellikle zekâdaki gerilik üzerinde durulmalıdır. Daha çok ailenin konuşmasına -fırsat verilmelidir. Örneğin "Çocuğun uzun esas problemi nedir? Niçin buraya geldiniz? Biz ne yapabiliriz?" gibi sorular sorularak anne ve babanın çocukları hakkında bildikleri veya bilmek istedikleri açıklığa kavuşturulmalıdır. Bazı hasta sahipleri tanıyı kabullenmez ve çoğu kere hekimden hekime dolaşır dururlar. Bu nedenle anne-babaya yeterli bilgi verilmiş olmalıdır.

En büyük problemlerden birisi de okul çağına gelen mongoloidlerin eğitimidir. Bunun için özel eğitim yapan okullardan faydalanılır. Mongoloidler genel olarak hayat boyunca bakıma ve yardıma muhtaçtırlar. Bu yönden anne ve babaya beklenmeyecek ümitler verilmemeli fakat onların ümitleri de tamamen kırılmamalıdır.

Genetik Danışma : Mongolismli bir çocuğu doğan anne-babanın yeni bir çocuk yapıp yapmamağa karar vermesi kendilerine aittir. Fakat hekim, yeni doğacak bir çocuğun yüzde kaç oranla mongoloid olabileceği hakkında aileye istatistikî bilgi vermek zorundadır.

Hastalığa 600 canlı doğumda bir rastlandığını söylemiştik. Anne yaşı ile

çocuğun mongoloid doğma şansı arasında Tablo 1'de görüldüğü gibi bir ilişki vardır. Örneğin 20 yaşın altında sıklık 1/1850 iken, yaş ilerledikçe git-tikçe artmakta ve 40 ile 50 yaşlar arasında 1/50 ye kadar yükselmektedir.

Tablo I: Muhtelif Yaşlardaki Annelerin Çocuklarında Mongolism GÖRÜLME SIKLIĞI (12).

Anne Yay Gurubu	Görülme Sıklığı
15-19	1/1850
20-24	1/1600
25-29	1/1350
30-34	1/ 800
35-39	1/ 260
40-44	1/ 100
45-49	1/ 50

Mongoloid doğan çocuk ilk çocuksa ve anne-babada kromozom çalışmaları yapılmamışsa mongolism genç annelerde normaldekinden 30-50 defa, orta yaşlardaki annelerde 5 defa daha sık görüleceği; diğer yaşlar için büyük bir fark olmadığı söylenebilir.

A- Eğer mongoloid çocuk 21-trisomi tipinde ise ikinci bir mongolism görölme şansı çok yüksek değildir, belki normale oranla biraz artmıştır. Fakat anne mosaik ise mongolism şansı önemli derecede artmaktadır(14).

B- Mongoloid çocuk translokasyon tipinde, anne-baba karyotip olarak normal iseler yeni doğacak çocukta mongolism görölme şansı önemli değildir. Fakat anne ve baba fenotip olarak normal "balanse traslokasyon" gösteriyorlarsa, translokasyonunun tipine göre Tablo 2'de gösterilen ihtimaller mevcuttur :

Tablo 2: Fenotik Olarak Normal Balanse Translokasyonlu Anne ve Babaların Çocuklarında Mongolism Görülme Şansı (15).

Translokasyon Tipi	Anne-Baba	Normal	Görülme Sıklığı	
			Balanse Taşıyıcı	Mongolism
D/21	Anne	2/5	2/5	1/5
	Baba	1/2	1/2	% 2
21/22	Anne	1/3	1/3	1/3
	Baba	1/2	1/2	% 2
21/21	Anne	0	0	% 100
	Baba	0	0	% 100

1- Translokasyon D/21 tipinde.

a) Anne taşıyıcı ise çocukların 2/4 i normal, 2/5 balanse taşıyıcı, 1/5 i mongoloid

b) Baba taşıyıcı ise çocukların 1/2 si normal 1/2 si balanse taşıyıcı olarak doğar. Mongolism görülme şansı umulduğundan azdır (% 2 den az).

2- Translokasyon 21]22 tipinde

a) Anne taşıyıcı ise çocukların 1/3 ü normal, 1/3 ü balanse taşıyıcı ve 1/3 ü mongoloid olarak doğarlar.

b) Baba taşıyıcı ise çocukların 1/2 si normal, 1/2 si taşıyıcıdır. Doğacak çocukların mongolism şansı % 2 den azdır, fakat babanın yaşı ilerledikçe bu şans gittikçe artmaktadır.

3- Eğer annede veya babadaki translokasyon 21/21 tipinde ise bütün çocuklar % 100 mongoloid olarak doğacaklardır.

C- İlk çocuk mosaik tipte mongoloid ise daha sonra doğacak çocuğun mongolism şansı kesinlikle bilinmekle beraber pek yüksek değildir(15).

SUMMARY

The diagnosis, genetic and the subjects of physician-family and genetic counseling in Down's syndrome were discussed and the literature was reviewed.

KAYNAKLAR

1. Hall, B.: Sings of mongolism in newborns. Mod. Med. 34: 171, 1966.
2. Zellweger, H.: Indications for chromosomal analysis in mongolism, J. Iowa Med. Soc. 56: 1221, 1966.
3. Tijo, J.H., Levan.: Chromosome number of man. Hereditas 4 2:1, 1956.
4. Editorial: A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes. Lancet 1: 1063, 1960.
5. Patau, K.: The identification of individual chromosomes, especially in man. Amer. J. Hum. Genet., 12:250, 1960.
6. Waardenburg, P.J.: Mongolismus in das menschliche auge aund

- seine erbanlagen. The Hague, Nijhoff, 1932.
7. Bleyer, A.: Indications that mongoloid imbecility is a genetic mutation of degressive type. *Am. J. Dis. Child.*, 47: 342, 1934.
 8. Jejeune, J., Gautier, M., Turpin, R.: Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C.R. Acad. Sci.*, 248: 1721, 1959.
 9. Finley, S.C., Finler, W.H., Rocesrans, V.J., Philips, C.: Exceptional intelligence in a mongoloid child of a family with 13-15 partial 21 (D/ partial G) translocation. *Lancet* 272: 1089, 1965.
 10. Sternlicht, M., Wanderer, Z.W.: Nature of institutionalized adult mongoloid intelligence. *Amer. J. Ment. Defic.*, 67: 301, 1962.
 11. Nakamura, H.: Nature of institutionalized adult mongoloid intelligence., *Germ. J. Ment. Defic.*, 66: 456, 1961.
 12. Drillien, C.M., Wilkinson, E.M.: Mongolism, when to tell mothers. *Mod. Med.* 33: 118, 1965.
 13. Centerwall, S.A., Centerwall, W. R.: A study of children with mongolism reared in the home compared with those reared away from home. *Pediatrics* 25: 678, 1960.
 14. Say, D.: Down sendromu (Mongolism). *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2-3: 79, 1968.
 15. Wright, S.W., Sparkes, R.S.: Genetic counselling in mental retardation. *Pediatric Clinics of North America* 4: 905, 1968.