

Mental Retardasyon ve Kromozomlarda Subtelomerik Bölge

Özgür Çoğulu, Emin Karaca, Ferda Özkinay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Mental retardasyon ve kromozomlarda subtelomerik bölge

Mental retardasyon toplumun yaklaşık olarak %3'ünü etkiler. Olguların yaklaşık olarak 1/3'ünde tanı konulabilmektedir. Orta-ağır mental retarde olguların % 40'ında ve hafif mental retarde olguların %70'inde bu duruma yol açan neden bilinmemektedir. Standart kromozom incelemesi ile 3 Mb'dan daha büyük DNA kayıpları, kazanımları veya yer değişiklikleri tespit edilebilmektedir. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle DNA problemleri kullanarak 2-3 Mb'dan daha küçük kromozom anomalileri tespit edilebilir. Subtelomerik bölge kromozomların telomer adı verilen uç kısımlarının hemen altında yer alan bölümdür. FISH ile yapılan incelemelerde idiopatik mental retarde olguların önemli bir kısmından (%2.2-%23) subtelomerik bölge anomalilerinin sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Bu makalede mental retardasyon nedenleri ve nedeni bilinmeyen mental retarde olgularda kromozomların subtelomerik bölgesiyle ilgili yapılan çalışmalar tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Idiopatik, mental retardasyon, kromozom, subtelomerik bölge

ABSTRACT

Mental retardation and subtelomeric region in chromosomes

Mental retardation affects about 3% of the population. Final diagnosis could be reached in approximately one third of all cases, and no diagnosis is available in the rest of the patients, which is followed by repeated laboratory tests and a long time exhausting both parents and the patients. Recent studies have established that chromosomal abnormalities comprise 30-40% of moderate to severe mental retardation; and nearly 30% of mild mental retardation. Standard cytogenetic analysis is capable of detecting DNA rearrangements of larger than 3 Mb. Subtelomeric region is the part of the chromosome just before the telomere which is the end structures of the chromosomes. Fluorescent in situ hybridisation (FISH) is a molecular cytogenetic technique in which deletions or rearrangements smaller than 2-3 Mb could be detectable. Subtelomeric region accounts for a significant proportion (2.2%-23%) of cases with undiagnosed mental retardation because of high concentration of genes in this region. In this article we aimed to discuss the reasons of mental retardation and the studies performed in mentally retarded cases related to the subtelomeric regions of the chromosomes.

Key words: Idiopathic, mental retardation, chromosomes, subtelomeric region

Bakırköy Tıp Dergisi 2006;2:73-81

Mental Retardasyon

Mental retardasyon (MR) sıkça görülen ve tanı koymak için çoğu zaman çok sayıda araştırma yapılan klinik bir durumdur ve genel popülasyonun yaklaşık olarak %1-3'ünü etkilemektedir. Zeka nöron ağındaki plastisite (öğrenerek nöron iç yapısının değişmesi ve sinaps sayısının artması ile beynin değişim kapasitesi) ya da gelişme değişikliği sonucu oluşan bir durumdur. Nöron, çok

sayıda uzun dendritleri ve bir aksonu olan komplike bir yapıdır. Diğer hücrelerle sinaptik bileşkerler yapar. Yapılan çalışmalarda MR' un nöronal iletimi ve sinaptik fonksiyonları kontrol eden aktin hücre iskeletinin düzenlenmesindeki bozukluk nedeniyle oluştuğu görülmüştür (1). Hücre iskeleti ise hücrenin yapısal desteğini sağlayan çoğunlukla protein yapısında oluşumlardır. Hücre iskeleti hücreye şekil, iç organizasyon, motilite ve diğer hücreler ve çevresel ajanlarla iletişimi sağlayan yapı kazandırır. Ayrıca hücre iskeleti sitoplazmayı dolduran 3 boyutlu bir yapı olup hem kas hem de iskelet gibi işlev görerek hücrenin hareketi ve stabilitesini sağlar. Hücre iskeletinin oluşumunda mikroflamentler ve mikrotübüller en önemli yapılardır. Sinir hücrelerinde aktin mikroflamentleri, mikrotübüller ve nöroflamentlerden oluşan üç tip filamentöz yapı bulunur. Olgun bir nöronun birçok önem-

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Özgür Çoğulu, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 35100, Bornova-izmir

Telefon / Phone: +90-232-390-3961

Elektronik posta adresi / E-mail address: m.ozgur.cogulu@ege.edu.tr

Geliş tarihi / Date of receipt: 20 Şubat 2006 / February 20, 2006

Kabul tarihi / Date of acceptance: 10 Mart 2006 / March 10, 2006

li fonksiyonel özelliği aktin mikrofilamentin nöronal membran ile iletişimine bağlıdır. Aktin hücre iskeleti, dendritik morfolojinin gelişimi, nörit gelişimi, hücre polaritesi, sinaptik plastisite gibi işlevlerin yerine getirilmesinde çok önemlidir (2,3). Öte yandan nöronal morfogenez ve nöronal plastisitede çok önemli rol oynayan Rho GTPazlar ve bunların düzenleyici proteinleri PAK3, OPHN1 ve ARHGEF6'nın bulunuşu mental retardasyonun oluşumunda tek tek genlerin bütünlüğünün ve birbirleriyle iletişiminin de tam olması gerektiğini ortaya koymuştur (4-7). Sonuç olarak bulunan ve bulunmayı bekleyen genlerin ve çevresel faktörlerin etkisiyle aksonal büyüme kusuru, beyin gelişimi esnasında dendritik uzantı kusuru, ya da postnatal yaşamda sinaptik fonksiyon kusuru sonucu zeka etkilenmekte ve klinikte mental retardasyon ortaya çıkmaktadır.

Mental retardasyon temel adaptif ve sosyal becerilerde bozukluk ile karakterize azalmış algılama kapasitesi olarak ifade edilmektedir (8). Zekası (IQ) 70-75 altında olan, iletişim, kendi kendine yetme, ev yaşantısı, sosyal ilişkiler, sağlık, kendini koruyabilme, karar verebilme, okuma, yazma, basit matematik işlemler ve iş hayatı gibi günlük yaşamda kullanılan becerilerden en az 2 ya da daha fazlasında yetersizlik ve bu durumun 18 yaşından önce başlaması tanı kriterlerini oluşturur. Mental retardasyon bir hastalık, sendrom ya da bozukluk değildir. Değişik genetik, sosyal ve tıbbi nedenlerle gelişir. Toplumlara göre değişmekle birlikte genç erişkinlerin ve çocukların %2-3'ünü etkilemektedir (8). Endüstrileşmiş ülkelerde toplumun yaklaşık olarak %3'ünü etkilediği, İngiltere'de yaşayan çocukların ise yaklaşık %3'ünde mental retardasyon olduğu bildirilmektedir (9-15). Başka rahatsızlıklarla kıyaslanacak olursa serebral felçten 10 kat, nöral tüp defektlerinden 28 kat, körlükten 25 kat daha sık karşılaşılan bir durumdur (16). Erkekler kızlara göre daha fazla etkilenmektedir. Erkek/kız oranı 1.3-1.9 arasında bildirilmektedir (17).

Mental retardasyon nedenleri

Mental retardasyona yüzlerce neden yol açmaktadır. Tıbbi, genetik ve sosyal faktörler temel olarak 3 ana gruba oluştururlar. Bu temel faktörlerin oluşumu kültürel, coğrafi, etnik, ırksal, ekonomik farklılıklar ve antenatal ve perinatal bakımlarla çok yakın ilişki gösterir. Amerikan Mental Retardasyon Derneği (The American Association on Mental Retardation) MR ile ilişkili olabilecek bo-

zuklukları prenatal, perinatal ve postnatal nedenler olmak üzere 3 temel gruba ayırmıştır (18). Örneğin prenatal nedenler genetik olabileceği gibi genetik dışı dış faktörler de bu klinik durumun oluşmasına yol açabilir. MR'a neden olan dış faktörler gebelikte alkol kullanımı, malnütrisyon, gebelikte geçirilen enfeksiyon hastalıkları, prematürite, perinatal anoksi ya da travma olabileceği gibi bazı durumlarda multigenik ve çevresel faktörler birlikte etkileşerek MR'a neden olabilir. Mental retardasyonun gelişmesinde etkili olan faktörler sıklıklarına göre sıralanacak olursa; dış faktörler yaklaşık olarak %18.6 ile %44.5 arasında, genetik nedenler %17.4 ile %47.1 arasında değişmektedir (19-22). Mental retardasyon The London Dysmorphology Database' de 1000'in üzerinde sendromun bir bulgusu olarak belirtilmektedir (23). Bunların yanı sıra birçok kromozomal hastalığın da asıl bulgularındandır. Bütün yapılan çalışmalara rağmen olguların önemli bir kısmında neden saptanamayabilir.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders'a (DSM-IV) göre mental retardasyonun derecesi ağır (IQ<20), ileri (IQ: 21-35), orta (IQ: 36-50), hafif (IQ: 51-70) ve sınırdaki (IQ: 71-85) olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Çoğu zaman bu alt gruplar yerine olgular ağır (<50) ve hafif (IQ>50) olmak üzere 2 ana grupta toplanmaktadır. Mental retardasyonlu olguların yaklaşık olarak %89'unu hafif, %7'sini orta ve kalan %4'ünü ağır geriliği olan olgular oluşturmaktadır (24). MR'nun sıklığı da yaş ilerledikçe ve 20 yaşına geldikçe artmaktadır (24).

MR nedenleri MR derecesine göre sıralanacak olursa;

Ağır

1. Prenatal (%55):
 - a. Kromozomal ve diğer genetik faktörler (%34)
 - b. Multipl konjenital anomaliler ve spesifik sendromlar (%12)
 - c. Gebelikte meydana gelen dış etkenler (%8)
2. Perinatal (%15)
 - a. Hipoksi/asfiksi (%12)
 - b. Santral sinir sistemi enfeksiyonları (%3)
3. Postnatal (%12)
4. Nedeni bilinmeyen (%18)

Hafif

1. Prenatal (%23):
 - a. Kromozomal ve diğer genetik faktörler (%5)
 - b. Multipl konjenital anomaliler ve spesifik sendromlar (%10)
 - c. Gebelikte alınan alkol (%8)
2. Perinatal (%18)

- a. Hipoksi/asfiksi (%17)
- b. Santral sinir sistemi enfeksiyonları (%1)
3. Postnatal (%4)
4. Nedeni bilinmeyen (%55)

Ağır mental retardasyonun nedeni genellikle ortaya konabilmektedir. Bunlar çoğu zaman kromozom anomalileri, tek gen ya da poligenik kalıtıma bağlı enzim eksiklikleridir. İleri derecede mental retardasyona yol açan bozuklukların içinde otozomal resesif kalıtım önemli bir yer tutar. Bazı olgularda ise davranış ve fizik inceleme bulguları belirli bir sendromu düşündürmekle birlikte bu sendromun kesin tanısını koyma imkanı olmayabilir. Perinatal asfiksi, enfeksiyonlar ya da çevresel faktörlere bağlı toksinlerin yol açtığı mental retardasyon durumlarında ise etken tam olarak ortaya konamayabilir ancak tahmin edilebilir. Bütün olgular ele alındığında MR'a yol açan durum %80 olguda saptanmaktadır ve olguların 2/3'ünü prenatal, 1/6'sını ise perinatal ve postnatal nedenler oluşturmaktadır (25). Kromozomal bozukluklar olguların yarısından fazlasında sorumlu bulunurken, %20 olguda kromozomal anomali saptanmamasına rağmen multipl anomali, %10'a yakın olguda ise açıklanabilen genetik bir bozukluk bildirilmektedir. Hafif mental retardasyon etiolojisinde, ağır MR'a göre kromozomal anomaliler daha az görülürken multipl konjenital anomalilerin görüldüğü sendromlar daha sık gözlenmektedir (25). Gebelikte karşılaşılan sorunlar; örneğin alkol kullanımı, sigara kullanımı, malnütrisyon, çevresel kimyasallara maruziyet, geçirilen enfeksiyonlar nörolojik hasarlara ve doğacak çocukta mental retardasyona neden olabilir. Doğum esnasında bebeğin beklenmedik bir sorunla karşılaşması, hipoksi, anoksi ya da prematürite gibi durumlarda da mental retardasyon gelişebilir. Doğum sonrası çocuğun geçirdiği menenjit ya da ensefalit gibi enfeksiyonlar, kafa travmaları, kurşun ve civa gibi toksik maddeler de beyin hasarına yol açabilirler. Ekonomik yetersizlikler çocukları yukarıda belirtilen faktörlerin birçoğuna daha yoğun ve sık bir şekilde maruz bıraktığı için mental retardasyon açısından çok önemli bir risk faktörüdür.

Ülkelere göre mental retardasyon nedenleri değişebilmekte ve bazı ülkelerde mental retardasyona yol açan belirli genetik bozukluklar daha sık görülebilmektedir; dolayısıyla idiopatik mental retardasyon sıklığı da değişik yayınlarda farklı olarak verilmektedir. Örneğin hafif mental retardasyonda kromozomal anomalilerin ve çevresel nedenlerin olguların yaklaşık %30'undan so-

rumlu olduğu ve kalan %70 olguda nedenin saptanamadığı bildirilmektedir. Orta ve ağır mental retardasyonlu olgularda ise olguların %30-40'ından kromozomal ya da tek gen bozuklukları, %10-30'undan çevresel faktörler ve kalan %40'ından ise nedeni saptanamamış faktörler sorumlu tutulmuştur (26,27).

Mental retardasyon nonsendromik olabilir, yani öğrenme ve algılama bozukluğu tek bulgudur; ya da sendromik olabilir, yani başka klinik bulgular eşlik edebilir. Mental retardasyon ne tek bir hastalık, ne de tek bir sendromdan ibarettir, dolayısıyla mental retarde tüm olgulara özgü ortak bir klinik görünüm yoktur. Altta yatan nedene bağlı olarak klinik görünüm değişebilir (17,28).

Ailede nedeni açıklanamayan bir MR olgusunun bulunması, konjenital malformasyon ve dismorfik bulguların varlığı karyotip incelemesini gerektiren başlıca durumlardır. Havale, nörolojik gerilikle giden büyüme geriliği, idrarda ya da ciltte alışılmadık bir koku, mikrosefali, asidoz gibi durumlarda ise serum amino asit ya da organik asit incelemesi akla gelmelidir. Katarakt, hepatomegali, konvülsiyon durumunda idrarda indirgen madde bakılması, epizodik olarak kusma ve metabolik asidoz durumlarında plazma amonyak seviyesinin ölçümü; siroz, Kayser-Fleischer halkası varlığında serum bakır ve serüloplazmin düzey tayini; otonom sistemine ait bulguların varlığında idrarda vanil mandelik asid; kendine zarar verme, koreatetoz, gut varlığında serum ürik asit düzeyi; metabolik asidoz, ataksi, gittikçe ilerleyen halsizlik durumunda kan laktat ve piruvat düzeyleri ve mitokondriyal araştırmalar; mikrosefali, mikroftalmi, hepatosplenomegali, ciltte döküntü, kafa içi kalsifikasyonların varlığında viral seroloji; kemik bozuklukları, kaba yüz görünümü, organomegali, boy kısalığı durumlarında ise idrarda mukopolisakkarit düzeyi ilk başta akla gelen ve gerektiğinde araştırılması gereken testlerdir. Bunların yanı sıra hemen hemen MR olguların tamamına yakınında manyetik rezonans görüntüleme ya da bilgisayarlı beyin tomografisi istenmelidir (28). Yukarıda da belirtildiği gibi kromozomların sitogenetik olarak incelemesi bütün mental retarde olgularda mutlaka yapılması gereken başlıca inceleme yöntemidir (29,30).

Kromozomlar

Kromozomlar hücre çekirdeğinde bulunan ipliğe benzer şekilde DNA'nın yoğun katlanmış yapılarıdır. Genlerden oluşmuşlardır. Her bir somatik hücre çekirdeği bir

ce zengindir. Dolayısıyla bu bölgelere ait anomalilerin neden olduğu fenotipik değişiklikler daha belirgin olarak ortaya çıkacaktır.

3. Kromozomların eşleşmesi ve homoloji seçiminin özellikle subtelomerik bölgelerden başlaması nedeniyle bu bölgeler kromozomal anomali gelişimine daha açıktır (31). Subtelomerik bölgeler farklı kromozomlarda homoloji gösteren psödogenlerce ve tekrar dizilerince zengindir, dolayısıyla bu bölgelerde mayozun erken döneminde hatalı eşleşmeler de görülebilir (32,33).
5. Kromozomlar arası rekombinasyon daha sık gözlenmektedir (34,35).

Kromozomların uç kısımları TG bazlarınca zengin tekrarlarından oluşur. Uzunluğu ise 2-15 kb arasında değişmektedir (36,37). Kromozomların telomerik ucu olmadan stabil kalmaları mümkün değildir. Bu şekilde bulunan bir kromozom açık olan uç kısmından başka bir kromozomun açık olan uç kısmına yapışır (uç uça olan füzyon). Telomer bölgesi aynı zamanda DNA replikasyonu için mutlak gerekli bölgelerden biridir. Hücrelerin yaşam süreleriyle telomer boyu arasında çok yakın bir ilişki vardır. Telomer bölgesine komşu olan bölge subtelomerik böl-

ge olarak adlandırılır ve burada da DNA tekrarları bulunur. İnsanda bu bölge 40-60 kb uzunluğundadır. Bu bölgenin 5'ucundan 3'ucuna doğru TTGGGG ve TGAGGG tekrarlarından oluşan 30-45 kb'lık uzun blok kısmı proksimal subtelomerik dizi olarak adlandırılır (Şekil 3). Bu blok az sayıda kromozomda ortak olarak bulunurken TTGGGG ve TTAGGG tekrarlarından oluşan 10-15 kb'lık kısa bloğu birçok kromozomda ortak olarak bulunur ve distal subtelomerik dizi olarak adlandırılır (38,39). Bu bölgelerinin görevlerinin ne olduğu bilinmemektedir. Bazı subtelomerik bölgelerde işlevsel olarak çok önemli bazı genler de mevcuttur. Bunlardan biri de 4p'de bulunan zinc finger gene'dir. Kromozomların bu bölgeleri arasındaki yüksek orandaki dizi benzerliği bu bölgelerin sık olarak çaprazlaşmaya uğradığını göstermektedir (40).

Yapılan çalışmalar sonucu kromozomların subtelomerik bölgeleri klinikte özellikle aşağıdaki durumlarda araştırılmaya başlanmıştır (38);

1. İdiyopatik mental retardasyonda gizli kromozomal yer değişikliklerinin (cryptic chromosomal rearrangements) tespitinde,
2. Spontan tekrarlayan düşükler ve infertilitede,

Tablo 1: Mental retarde olgularda yapılan araştırmalarda saptanan subtelomerik bölge anomalisi oranları ve çalışılan olgu sayısı (43-60)

Araştırmacı grubu	Yıl	SBD oranları	olgu sayısı	olgu grubu
Viot ve ark.	1998	23.5	17	Bütün MR
Anderlid ve ark.	1999	13.6	44	Orta-ağır MR
Lamb ve ark.	1999	2.3	43	Bütün MR
Knight ve ark.	1999	7.4	284	Orta-ağır
Slavotinek ve ark.	1999	7.5	27	Orta-ağır
Varsonava ve ark.	2000	0.0	200	Bütün MR
Buggenhout ve ark.	2001	0.0	13	Bütün MR
Joyce ve ark.	2001	0.0	200	Bütün MR
Sismani ve ark.	2001	3.6	28	Orta-ağır
Fan ve ark.	2001	6.0	150	Bütün MR
Rossi ve ark.	2001	0.0	44	Hafif
Rossi ve ark.	2001	10.3	117	Orta-ağır
Riegel ve ark.	2001	2.9	102	Hafif
Riegel ve ark.	2001	6.6	152	Orta-ağır
Clarkson ve ark.	2002	4.0	50	Bütün MR
Anderlid ve ark.	2002	9.0	111	Bütün MR
Rio ve ark.	2002	10.0	150	Ağır
Karnabek ve ark.	2002	0.5	184	Bütün MR
Baker ve ark.	2002	4.1	197	Bütün MR
Jalal ve ark.	2003	6.8	372	Bütün MR
Li ve ark.	2004	7.4	27	Orta-ağır
Revenga ve ark.	2004	0.0	22	Hafif
Revenga ve ark.	2004	25.0	8	Orta-ağır

3. Bilinen kromozomal anomalilerin tespitinde,
4. Hematolojik malignitelerde,
5. Preimplantasyon genetik tanıda,
6. İnterfaz araştırmalarında,

Özellikle araştırmacılar tarafından saptanan üç gözlem sayesinde subtelomerik bölge delesyonlarının, insan fenotipini özel olarak etkilediği ileri sürülmüştür (41);

i. Delesyona uğradığı saptanmamış ancak tipik delesyon sendromları bulguları veren olguların varlığı,

ii. Gittikçe artan sayıda intersiyel mikrolelesyon sendromlarının tarif edilmesi,

iii. Değişik minör anomali ve gelişme geriliği bulgularının olup dengesiz çok küçük terminal delesyon/duplikasyon kromozomal bozukluk taşıyıcısı olan olguların komplike yer değişiklikleri sayesinde ortaya konması.

Bütün bu gözlemler ve tespitler sonucu 1996 yılında yapılan bir ön çalışmada karyotip incelemeleri normal 99 idiopatik mental retardasyonu olan olguda 28 kromozom ucu kullanarak subtelomerik, submikroskopik yer değişikliklerinin idiopatik MR'un önemli bir nedeni olup olmadığı araştırılmıştır. Araştırmanın sonucunda %6 olguda kriptomik subtelomerik yer değişikliği tespit edilmiştir, dolayısıyla Down sendromundan sonra mental retardasyonun en sık ikinci nedeni olarak ileri sürülmüştür (42). Bundan sonra subtelomerik bölge anomalilerine ait birçok çalışma yapılmıştır ve bu çalışmalarda genel olarak bu bölgeye ait anomali sıklığı %1 ile %25 arasında değişmiştir (Tablo 1). Görüldüğü gibi anomali sıklığı geniş bir yelpaze göstermektedir (43-61). İdiopatik MR'lu olguların telomerik dengesizlik açısından incelenmesi ise ilk olarak Ledbetter tarafından başlatılmıştır (13).

Günümüze kadar yapılan çalışmaların önemli bir kısmı da idiopatik mental retardasyonu olan olgulardan

hangilerinin bu incelemeye yönlendirileceği konusuna açıklık getirmeyi amaçlamıştır. Bunun en büyük nedeni yöntemin çok pahalıya mal olması ve çok büyük iş yükü getirmesidir. De Vries ve ark.ları bilinen bir subtelomerik bozukluğu olan mental retarde 29 olgunun bulgularını subtelomerik delesyonu olmayan 110 mental retarde olgunun bulgularıyla kıyaslayan bir araştırma yapmışlardır (62). Bu çalışmanın sonucunda 5 maddeli bir skorlama listesi hazırlanmış ve bu skorlama listesinde elde edilen puana göre olgulardaki spesifite ve sensitivite değerlerini bildirmişlerdir (Tablo 2,3).

Araştırmacıların hazırlanmış olduğu bu tablo idiopatik mental retardasyonu olan olguların bütün kromozomlarının subtelomerik bölgelerinin incelenmesi için bazı aday olgu seçme kriterleri ortaya koymaktadır ve aslında bu konudaki ihtiyacı gidermeye yönelik hazırlanmıştır. Bu araştırmayı takip eden yıllarda yapılan araştırmalarda bu kriterlerin ne derece yararlı olduğu tam olarak ortaya konamamıştır. Hafif mental retarde olgularda subtelomerik bölge delesyonu %0.5 sıklıkta görülmekle birlikte bu olguların sayıca fazla olması nedeniyle %0.5'lik oran rakamsal olarak oldukça yüksek olabilmektedir (63). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda idiopatik mental retarde olguların yaklaşık olarak %5-10'undan özellikle subtelomerik bölge delesyonlarının sorumlu olduğu ortaya konmuştur (60-63). Otuz olguda yapılan bir başka çalışmada ise 2 anomali saptanmıştır (%6.6). Benzer şekilde yapılan diğer araştırmalarda; Slavotinek ve ark. mental retarde ve dismorfik bulguları olan 27 olgudan 2' sinde (%7.5) (47), Anderlid ve ark. 111 olgudan 10' unda (% 9) (54), Rio ve ark. ise ağır mental retarde 150 olgudan 14' ünde (%10) (55), Clarkson ve ark. 50 idiopatik mental retardasyonu olan olgudan 2'sinde (%4) (53), Ros-

Tablo 2: De Vries ve ark.ları tarafından hazırlanmış olan skorlama listesi (62)

Bulgu	Puan
Ailede mental retardasyon hikayesi	
Mendelyan kalıtımla uyumlu	1
Mendelyan kalıtımla uyumsuz	2
Prenatal başlangıçlı büyüme yetersizliği	2
Postnatal başlangıçlı büyüme yetersizliği*	2
Mikrosefali (1), boy kısalığı (1)	
Makrosefali (1), uzun boy (1)	
İkiden fazla yüze ait dismorfik bulgu**	2
Yüz dışında dismorfik bulgu ve konjenital anomali	2
El anomalisi (1), kalp anomalisi (1), hipospadi +/- inmemiş testis (1)	

*Her satır için en fazla 2 puan ** Özellikle hipertelorizm, burun ve kulak anomalileri

si ve ark. orta ve ağır mental retarde 117 olgudan 12'sinde (%10.3) (52) subtelomerik bölge delesyonu saptamışlardır (Tablo 1). Yapılan bir başka çalışmada ise hastalar (51);

i. Orta-ağır mental retarde veya dismorfik bulgunun eşlik ettiği gelişme geriliği ve/veya konjenital malformasyonu varlığı,

ii. 450-500 bant seviyesinde normal karyotip olması,

iii. Diğer genetik sendromların dışlanması kriterleri ile seçilmiştir. Toplam 150 olgudan 6'sında (%4) subtelomerik bölge delesyonu saptanmıştır.

Bazı çalışmalarda bu yöntemin uygulamasının zor ve pahalı olması nedeniyle subtelomerik FISH yerine başka yöntemler kullanılmıştır. Örneğin dismorfik bulguların varlığı ve ailede mental retardasyon hikayesine göre seçilen olgularda multiplex amplifiable probe hybridization (MAPH) adı verilen başka bir teknikle yapılan çalışmada 75 hastada 4 subtelomerik anomali tespit edilmiştir (%5.3) (63). Flint ve ark. yöntem değişik olmakla birlikte 99 olgudan 3'ünde subtelomerik bölge bozukluğu saptanmıştır (42). Sismani ve ark. ise MAPH yöntemi ile toplam 70 olgudan sadece birinde anomali tespit etmişlerdir (50). Joyce ve ark. incelemeye aldıkları 200 olguda subtelomerik bölge delesyonu olan hiçbir olguya rastlamamışlardır, dolayısıyla bu yöntemin çok da yararlı bir yöntem olmadığı ve kromozomların bu bölgesinde birçok non-fonksiyonel psödogenlerin haritalanmış olduğunu, saptanan kriptomik telomerik dengesizliklerin tamamının patolojik dengesizliklerin sıklığını göstermeyeceğini ileri sürmüşlerdir (15). Bu görüşlere ilave olarak diğer çalışmalarda bildirilen subtelomerik bölge delesyonlarının aslında 850 bant seviyesinde yani yüksek rezolüsyonla yapılan sitogenetik incelemeyle görülebileceği belirtilmektedir. Bir diğer çalışmada ise çalışılan 13 idiopatik mental retarde olguda hiç subtelomerik bölge delesyonu saptanmamıştır. Yöntemin çok pahalı ve teknik olarak çok zaman alıcı olması, dolayısıyla daha başka bir yöntemle ih-

tiyaç duyulduğu bildirilmektedir (49).

Bütün bu araştırmalar ve görüşler değerlendirildiğinde idiopatik mental retardasyonlu olguların etiolojisine yönelik yapılacak incelemeler içinde subtelomerik bölgenin FISH ile araştırılmasının ne kadar yararlı olacağına dair net bir fikir edinilememektedir.

Bu yöntemin ortaya konmasında en önemli nedenlerden biri kromozomların uç kısımlarının genelde açık bant alması ve bu bölgeye ait anomalilerin kolayca gözden kaçabilmesidir. Dolayısıyla kromozomal yer değişikliklerin büyük bir kısmının kromozomların uç bölgelerini de içine alması bu yöntemin uygulanmasını yararlı kılmaktadır. Ancak yöntem yukarıda da belirtildiği gibi çok pahalıya mal olmaktadır. Bazı araştırmacıların belirttiği gibi orta-ağır mental retardasyonu olan olgularda bu yöntemin uygulamasının karlı (cost-effective) olup olmadığı henüz tartışmalıdır (38). Araştırmacılar bir olguda kromozomal anomali tespiti durumunda bu anomalinin ailevi özellik gösterme ihtimali de olduğunu belirtmişlerdir. Buna örnek olarak yaptıkları çalışmada incelemeye aldıkları 284 orta-ağır mental retardasyonu olan olgu arasında tespit edilen 21 subtelomerik delesyonlu olgunun 49 aile üyesinde daha anomali saptanmasını vermişlerdir (46). Bütün pozitif saptanan olgular ele alındığında subtelomerik bölge araştırmasına yanıt olarak %25'lik bir (+) oran sonucu ortaya çıkmaktadır. Araştırmacılar bu nedenle subtelomerik problemin çalışmanın ekonomik açıdan yararlı olduğunu ve sporadik olarak saptanan bir anomali ile diğer aile bireylerindeki mental retardasyonun nedeninin de ortaya konabileceğini düşünmektedirler. Yapılan araştırmalar gözden geçirildiğinde subtelomerik FISH incelemesinin, seçilmiş olgularda kriterler ortaya konarak yapılabileceği, seçilme kriteri olarak de Vries ve ark' nın yapmış oldukları skorlamanın kullanılabilirliği, ancak daha hassas seçme kriterlerine ihtiyaç olduğu görüşü araştırmacılar tarafından da paylaşılmaktadır (41,62,64).

KAYNAKLAR

1. Chechlacz M, Gleeson JG. Is mental retardation a defect of synapse structure and function? *Pediatr Neurol* 2003; 29: 11-17.
2. Tanaka E, Sabry J. Making the connection: cytoskeletal rearrangements during growth cone guidance. *Cell* 1995; 83: 171-176.
3. Nakanishi H, Obashi H, Satoh A, et al. Neurabin: a novel neural tissue-specific actin filament-binding protein involved in neurite formation. *J Cell Biol* 1997; 139: 951-961.
4. Allen KM, Gleeson JG, Bagrodia S, et al. PAK3 mutation in nonsyndromic X-linked mental retardation. *Nat Genet* 1998; 20: 25-30.
5. Bienvenu T, des Portes V, McDonell N, et al. Missense mutation in PAK3, R67C, causes X-linked nonspecific mental retardation. *Am J Med Genet* 2000; 93: 294-298.
6. Billuart P, Chelly J, Carrie A, et al. Determination of the gene structure of human oligophrenin-1 and identification of three novel polymorphisms by screening of DNA from 164 patients with non-specific X-linked mental retardation. *Ann Genet* 2000; 43: 5-9.
7. Kutsche K, Yntema H, Brandt A, et al. Mutations in ARHGGEF6, encoding

- a guanine nucleotide exchange factor for Rho GTPases, in patients with X-linked mental retardation. *Nat Genet* 2000; 26: 247-250.
8. American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed, Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
 9. WHO, Organization of services for the mentally retarded, Fifteenth report of the WHO expert committee on mental health, WHO technical report series no. 392, Geneva: WHO, 1968.
 10. WHO, Mental retardation: meeting the challenge. Joint commissions on international aspects of mental retardation, WHO offset publication no. 86, Geneva: WHO, 1986.
 11. Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels F. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 125-132.
 12. Yeargin-Allsopp M, Murphy CC, Cordero JF, Decoufle P, Hollowell JG. Reported biomedical causes and associated medical conditions for mental retardation among 10-year-old children, metropolitan Atlanta, 1985 to 1987. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 142-149.
 13. Rutter M, Tizard J, Whitmore K. Education, health and behaviour, London: Longman, 1970.
 14. Birch HG, Richardson SA, Baird D, Horobin G, Ilesley R. Mental subnormality in the community: a clinical and epidemiological study. Baltimore: Williams & Wilkins, 1970.
 15. Joyce CA, Dennis NR, Cooper S, Browne CE. Subtelomeric rearrangements: results from a study of selected and unselected probands with idiopathic mental retardation and control individuals by using high-resolution G-banding and FISH. *Hum Genet* 2001; 109: 440-451.
 16. Batshaw M. Children with disabilities, 4th edition, Ed: Paul H. Brookes Publishing Co., Baltimore, 1997.
 17. Aicardi J. Diseases of the Nervous System in Childhood, 2nd edition. Cambridge University Press, Suffolk, 1998.
 18. Luckasson R, Coulter DL, Polloway EA. Mental retardation: definition, classification and systems of supports. Washington DC: American Association on Mental Retardation, 1992.
 19. Hunter AG. Outcome of the routine assessment of patients with mental retardation in a genetics clinic. *Am J Med Genet*, 2000, 90: 60-68.
 20. Stevenson RE, Massey PS, Schroer RJ, McDermott S, Richter B. Preventable fraction of mental retardation: analysis based on individuals with severe mental retardation. *Ment Retard* 1996; 34:182-188.
 21. Bunday S, Webb TP, Thake A, Todd J. 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* 1985; 22: 258-266.
 22. Hennekam RC. Abnormal mental development. Ed: Tindall B, Bailliere's clinical pediatrics 6, Bailliere Tindall, London, 1998: p. 317-322.
 23. Winter RM, Barraitser M. London Dysmorphology Database. Oxford University Press electronic publishing, version 2.1,1998.
 24. McLaren J, Bryson SE. Review of recent epidemiological studies of mental retardation: prevalence, associated disorders, and etiology. *Am J Ment Retard*, 1987; 92: 243-254.
 25. Hagberg B, Kyllerman M. Epidemiology of mental retardation--a Swedish survey. *Brain Dev* 1983; 5: 441-449.
 26. Gustavson KH, Hagberg B, Holmgren G, Sars K. Severe mental retardation in children: incidence, prevalence, etiology and multihandicap. *Lakartidningen* 1978; 75: 434-438.
 27. Laxova R, Ridler MA, Bowen-Bravery M. An etiological survey of the severely retarded Hertfordshire children who were born between January 1, 1965 and December 31, 1967. *Am J Med Genet*, 1977; 1: 75-86.
 28. Nelson Textbook of Pediatrics, ed: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM., W.B. Saunders Company, 15th edition, London, 1996.
 29. Mueller RF, Young ID. Emery's Elements of Medical Genetics, 10th ed., Churchill Livingstone, London, 1998.
 30. Genetics in Medicine, Thompson & Thompson, Ed: Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. WB Saunders Company, 5th edition, London, 1991.
 31. Barlow AL, Hulten MA. Combined immunocytogenetic and molecular cytogenetic analysis of meiosis 1 human spermatocytes. *Chromosome Res* 1996; 4: 562-573.
 32. Wilkie AO, Higgs DR, Rack KA, et al. Stable length polymorphism of up to 260 kb at the tip of the short arm of human chromosome 16. *Cell* 1991; 64: 595-606.
 33. Brown WR, MacKinnon PJ, Villasante A, Spurr N, Buckle VJ, Dobson MJ. Structure and polymorphism of human telomere-associated DNA. *Cell* 1990; 63:119-132.
 34. Blouin JL, Christie DH, Gos A, et al. A new dinucleotide repeat polymorphism at the telomere of chromosome 21q reveals a significant difference between male and female rates of recombination. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 388-394.
 35. Laurie DA, Hulten MA. Further studies on chiasma distribution and interference in the human male. *Ann Hum Genet* 1985; 49 : 203-214.
 36. Moyzis RK, Buckingham JM, Cram LS, et al. A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG)_n, present at the telomeres of human chromosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 6622-6626.
 37. Allshire RC, Dempster M, Hastie ND. Human telomeres contain at least three types of G-rich repeat distributed non-randomly. *Nucleic Acids Res* 1989; 17: 4611-4627.
 38. Knight SJ, Flint J. Perfect endings: a review of subtelomeric probes and their use in clinical diagnosis. *J Med Genet* 2000; 37: 401-409.
 39. Başaran A (Ed.) Tıbbi Biyoloji Ders Kitabı. Güneş & Nobel Top Kitapevleri, Bursa, 2002; s. 199-210.
 40. Flint J, Bates GP, Clark K, et al. Sequence comparison of human and yeast telomeres identifies structurally distinct subtelomeric domains. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1305-1313.
 41. Riegel M, Baumer A, Jamar M, Delbecque K, Herens C, Verloes A, Schinzel A. Submicroscopic terminal deletions and duplications in retarded patients with unclassified malformation syndromes. *Hum Genet* 2001; 109: 286-294.
 42. Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ, Winter RM, Holland AJ, McDermid HE. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nat Genet* 1995; 9: 132-140.
 43. Viot G, Gosset P, Fert S, et al. Cryptic subtelomeric rearrangements detected by FISH in mentally retarded and dysmorphic patients. *Am J Hum Genet* 1998; Suppl. 63: A10 .
 44. Anderlid BM, Anneren G, Blennow E, Nordenskjöld M. Subtelomeric rearrangements detected by FISH in patients with unexplained mental retardation. *Am J Hum Genet* 1999; Suppl. 65: A67.
 45. Lamb A, Lytle C, Aylsworth A, et al. Low proportion of subtelomeric rearrangements in a population of patients with mental retardation and dysmorphic features. *Am J Hum Genet* 1999; Suppl. 65: A169.
 46. Knight SJ, Regan R, Nicod A, et al. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 1999; 354: 1676-1681.
 47. Slavotinek A, Rosenberg M, Knight S, et al. Screening for submicroscopic chromosome rearrangements in children with idiopathic mental retardation using microsatellite markers for the chromosome telomeres. *J Med Genet* 1999; 36: 405-411.
 48. Vorsanova SG, Yurov YB, Demidova IA, Kolotii AD, Soloviev IV. FISH analysis of microdeletions near telomeric chromosomal regions in children with mental retardation. *Am J Med Genet* 2000; 96: A345.
 49. Van Buggenhout GJ, van Ravenswaaij-Arts C, Mieloo H, Syrrou M, Hamel B, Brunner H, Fryns JP. Dysmorphology and mental retardation: molecular cytogenetic studies in dysmorphic mentally retarded patients. *Ann Genet* 2001; 44: 89-92.
 50. Sismani C, Armour JA, Flint J, Girgalli C, Regan R, Patsalis PC. Screening for subtelomeric chromosome abnormalities in children with idiopathic mental retardation using multiprobe telomeric FISH and the new MAPH telomeric assay. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 527-532.
 51. Fan YS, Zhang Y, Speevak M, Farrell S, Jung JH, Siu VM. Detection of submicroscopic aberrations in patients with unexplained mental retardation by fluorescence in situ hybridization using multiple subtelomeric probes. *Genet Med*, 2001; 3: 416-421.
 52. Rossi E, Piccini F, Zollino M, et al. Cryptic telomeric rearrangements in subjects with mental retardation associated with dysmorphism and congenital malformations. *J Med Genet* 2001; 38: 417-420.
 53. Clarkson B, Pavenski K, Dupuis L, et al. Detecting rearrangements in

- children using subtelomeric FISH and SKY. *Am J Med Genet* 2002; 107: 267-274.
54. Anderlid BM, Schoumans J, Anneren G, et al. Subtelomeric rearrangements detected in patients with idiopathic mental retardation. *Am J Med Genet* 2002; 107: 275-284.
 55. Rio M, Molinari F, Heuertz S, et al. Automated fluorescent genotyping detects 10% of cryptic subtelomeric rearrangements in idiopathic syndromic mental retardation. *J Med Genet* 2002; 39: 266-270.
 56. van Karnebeek CD, Koevoets C, Sluifster S, et al. Prospective screening for subtelomeric rearrangements in children with mental retardation of unknown aetiology: the Amsterdam experience. *J Med Genet* 2002; 39: 546-553.
 57. Baker E, Hinton L, Callen DF, et al. Study of 250 children with idiopathic mental retardation reveals nine cryptic and diverse subtelomeric chromosome anomalies. *Am J Med Genet* 2002; 107: 285-293.
 58. Jalal SM, Harwood AR, Sekhon GS, et al. Utility of subtelomeric fluorescent DNA probes for detection of chromosome anomalies in 425 patients. *Genet Med* 2003; 5: 28-34.
 59. Li R, Zhao ZY, Pai S. Chromosome subtelomeric analysis by FISH in patients with mental retardation. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004; 33: 349-352.
 60. Rodriguez-Revena L, Badenas C, Sanchez A, et al. Cryptic chromosomal rearrangement screening in 30 patients with mental retardation and dysmorphic features. *Clin Genet* 2004; 65: 17-23.
 61. Phelan MC, Crawford EC, Bealer DM. Mental retardation in South Carolina III. Chromosome aberrations. *Proc Green Genet Center* 1996; 15: 45-60.
 62. de Vries BB, White SM, Knight SJ, et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J Med Genet* 200; 38: 145-150.
 63. Rooms L, Reyniers E, van Luijk R, et al. Subtelomeric deletions detected in patients with idiopathic mental retardation using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). *Hum Mutat* 2004; 23: 17-21.