

İSKEMİK - DAMAR HASTALIKLARINDA KROMOZOM ANALİZİ İLE GENETİK ÇALIŞMA

Mehmet ZARİFOĞLU, Sevim AKÇAĞLAR, Asuman ALI, İbrahim BORA, Ö. Faruk TURAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Strokun genetik geçişli bir hastalık olduğu yolunda, moleküler düzeydeki genetik çalışmalarda kanıtlar ortaya konmaktadır. Vasküler orijinli hastalıkların familial sıklık göstermesi, tıkaçıcı tip Beyin Damar Hastalıklarında da risk faktörü olarak kabul edilir.

Bu çalışmalarda iskemik strokta kromozomal anomalinin olabirliğini araştırmak amacıyla, bilinen bir risk faktörü olmayan, 9 hasta ve I. dereceden yakını 17 kişide kromozom analizi yapılmıştır.

Sonuçta toplam 26 kişinin yapılan kromozom incelemesinde herhangi bir sayısal ve morfolojik anomali saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: İskemik Beyin Damar Hastalığı, Stroktta Genetik, Kromozom Analizi.

A GENETIC STUDY ON ISCHEMIC CEREBROVASCULAR DISEASES

Evidences of genetic studies in molecular level showed that stroke may be genetic transmission disease, this may be receive risk factor in occlusive cerebrovascular diseases.

In this study, for the purpose of research possibility of chromosomal malformations in ischemic stroke, chromosomal analysis made in 9 patients and 17 persons first level relatives of those patients, which not demonstrated any risk factor for stroke.

And the end in chromosomal analysis of 26 persons not found any numerical and morphological malformation

Key Words: Ischemic Cerebrovascular Disease. Genetic in Stroke. Chromosomal Analysis.

GİRİŞ

Beyin Damar Hastalıkları (BDH) nin patogeneğinde genetik faktörlerin rolü, özellikle 1970'li yıllardan beri yapılan çalışmalarla yeniden önem kazanmıştır¹. Moleküler ve popülasyon genetiğinde gelişmeler BDH, Koroner Arter Hastalığı (KAH) gibi vasküler orijinli hastalıkların oluşumunda genetik geçişin rolünü ortaya koyan bulgular vermiştir.

Bu çalışmada tıkaçıcı BDH'da genetik faktörlerin önemli rol oynadığının belirlenmesi dikkate alınarak, ailevi özelliği olan hastalarda ve I. derece yakınlarında kromozom anomalileri bulunup bulunmadığının, lökosit kültür kitleleri kullanılarak karyotip analizleri ile araştırılması planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1992-1993 yıllarında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD'na başvurup hospitalize edilen 5'i erkek, 4'ü kadın, 9 serebral tıkanma olgusu ve bunların 8'i erkek, 9'u kadın olan I. derece yakınları çalışmalarda alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması kadınlarda 40.258.63, erkeklerde 44.606.49 idi. Olgular yaşça genç ve hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, artmış

hematokrit v.b gibi bilinen risk faktörlerini taşımayan, bilgisayarlı tomografi ile iskemik strok tanısı konmuş olanlardan seçilmiştir. Bunların pedigrileri çıkarılmış ve I. derece yakınlarıyla birlikte kromozom analizi işlemine alınmıştır. Kromozom analizi çalışmaları. U.Ü Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD Genetik Laboratuvarı'nda yapılmıştır. 26 olguda toplam 520 metafaz incelenmiştir. 9 aileden ikisinin özgeçmişlerinde BDH görülmüş, diğer fertlerde ise BDH ve KAH da yoğunlaşma saptanmıştır. İncelemeye alınan hasta ve yakınlarında viral bir enfeksiyon olmaması, yakın bir zamanda röntgen ışını almaması ve bilinen başka bir genetik hastalığı olmamasına dikkat edilmiştir.

Çalışmaya alınan olguların kromozom analizleri "Moorhead" yöntemine göre yapılmış, elde edilen metafaz plakları Giemsa, Tripsin-Giemsa ve "Sister Chromatid Exchange" yöntemleriyle boyanarak incelenmiştir².

İstatistiksel değerler oranlar arası farkın Z değerine göre saptanmıştır³.

BULGULAR

* Çalışma U.Ü. Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Giemsa yöntemiyle kromozomların sayısal analizleri ile kırık noktaları ve "gap" bölgeleri, Tripsin-Giemsa yöntemiyle her kromozomun kendine özgü açık ve koyu boyanan bant bölgelerindeki delesyon ve insersiyonlar; "Sister Chromatid Exchange" yöntemiyle metafaz kromozomlarında morfolojik değişiklik göstermeyen özdeş segmentlerdeki simetrik değişim sonucu kromatidlerde oluşan farklı boyanmalar incelenmiştir. Toplam 26 olgunun klinik bulguları ve kromozom analiz özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Olguların klinik ve kromozom analiz sonuçları

Olgu No	Cins	Yaş	Özgeçmiş	Soygeçmiş	İncelenen metafaz sayısı	Kromozom kırığı	Kromatid kırığı	Sayı anomalisi	Delesyon	İnsersiyon	KKD
1	K	40	KAH	KAH	20	1	1	Yok	Yok	Yok	2
2	E	65	DM Tip II	KAH	20	0	1	"	"	"	0
3	E	65	Sağlıklı	KAH	20	0	0	"	"	"	0
4	E	37	KAH	KAH	20	1	0	"	"	"	0
5	E	64	KAH	KAH	20	1	0	"	"	"	0
6	K	58	Sağlıklı	KAH	20	0	0	"	"	"	0
7	E	23	BDH	BDH	20	1	0	"	"	"	1
8	K	63	Sağlıklı	MI,KAH	20	0	1	"	"	"	0
9	E	65	KAH	KAH	20	0	1	"	"	"	0
10	K	42	Sağlıklı	KAH	20	1	1	"	"	"	0
11	K	40	Parkinson	KAH	20	1	1	"	"	"	0
12	E	38	Sağlıklı	KAH,MY	20	1	0	"	"	"	0
13	K	35	Epilepsi	KAH,MY	20	1	1	"	"	"	0
14	K	30	Sağlıklı	KAH,MY	20	0	0	"	"	"	0
15	K	18	BDH	KAH	20	0	0	"	"	"	0
16	E	41	BDH	KAH	20	0	1	"	"	"	1
17	K	41	Sağlıklı	KAH	20	0	0	"	"	"	0
18	E	50	BDH	BDH	20	0	1	"	"	"	0
19	E	58	BDH	KAH	20	1	0	"	"	"	0
20	E	70	BDH	KAH	20	1	0	"	"	"	1
21	K	60	DM Tip II	KAH	20	0	0	"	"	"	1
22	K	43	BDH	N	20	0	1	"	"	"	0
23	E	40	BDH	N	20	1	1	"	"	"	0
24	E	55	BDH	KAH	20	1	0	"	"	"	0
25	K	60	BDH	N	20	1	0	"	"	"	0
26	E	70	BDH	KAH	20	0	0	"	"	"	0

KAH: Koroner Arter Hastalığı BDH: Beyin Damar Hastalığı
MY: Miyokard İnfarktüsü KKD: Kardeş Kromatid Değişimi

Dokuz aile soygeçmiş ve özgeçmişlerine göre incelendiğinde, soygeçmişinde KAH'na sahip iki hastanın özgeçmişinde de KAH görülmektedir. Soygeçmişinde KAH sahip 4 hastanın da özgeçmişinde BDH rastlanmıştır. Soygeçmişinde BDH'a sahip 1 hastanın özgeçmişinde de BDH saptanmıştır. Soygeçmişinde normal olduğu bilinen 2 hastanın da özgeçmişinde BDH görülmüştür. Hasta ve yakınları toplam 26 kişinin bahsedilen yöntemlerle yapılan kromozom analizlerinde sayısal anomali, delesyon, insersiyon

ve kromatidlerin farklı boyanması sonucunda morfolojik bir bozukluk saptanmamıştır. ($p>0.05$) Onüç kişinin 46,XX, diğer 13 kişinin ki ise 46,XY kromozom yapısına sahip olduğu bulunmuştur.

TARTIŞMA

BDH ile ilgili bazı epidemiyolojik ve genetik çalışmalarda, hastalığın rastlanma sıklığının hastaların birinci ve ikinci derece yakınlarında genel popülasyondakinden daha fazla olduğunu göstermektedir^{1,2,4,5,6,7}.

Moleküler ve popülasyon genetiğindeki

gelişmeler strok, KAH ve benzeri vasküler hastalıkların patogeneğinde genetik faktörlerin rolünü ortaya koymaktadır^{2,5,6,8,9}.

Strok, KAH, hipertansiyon gibi hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı kompleks bir hastalıktır. Ayrıca soruça stroka neden olan ateroskleroz poligenik sentetik geçiş için bir örnektir⁴.

Spontan hipertansif stroka eğilimli sıçanlarda yapılan hayvan çalışmalarlarının bazılarında resesif geçiş öne sürülürken, bazılarında da multifaktöriyel gen etkisine ait bulgular elde edilmiştir¹⁰.

Tıkayıcı tip beyin damar hastalıklarında hipertansiyon , diabet , hiperlipidemi, fibrinojen yüksekliği gibi iyi bilinenlerin yanında hastalığın aile içinde sıklık göstermesi de risk faktörü olarak kabul edilebilir. Bazı çalışmalarlar BDH ' da genetik faktörü bağımsız risk faktörü olarak ortaya koyarken , tersini savunan çalışmalar da yayınlanmıştır 1,11.

Bu çalışmalarda da ailevi sıklık gösteren veya genetik faktörün diğer risk faktörlerinden bağımsız görüldüğü olgular kromozom incelemesine alınmıştır.

Soygeçmişinin normal olduğu bilinen 2 hasta ile soygeçmişinde BDH ve KAH saptanan olguların oranlarının karşılaştırılmasında , soygeçmişin hastalığın ortaya çıkmasına etkili bir faktör olduğu belirlenmiştir (p<0.05)

Literatür verileri ve yapılan çalışmalardan sonuçları tıkayıcı tip strokta , kromozom üzerinde yapılan incelemelerden ziyade , genetik geçişli olabileceğini düşünerek bu tür multifaktöriyel nitelikteki hastalıklarda rekombinan DNA tetkiki

şeklinde moleküler genetik düzeyindeki çalışmalarda daha kesin sonuçların elde edilmesine imkan sağlayacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Diaz JF, Hachinski VC, Pederson LL, Donald A. Aggregation of Multiple Risk Factors for Stroke in Siblings of Patients With Brain Infarction and Transient Ischemic Attacks. Stroke 1986; 17:1239-1242.
- 2- Lüleci G, Başaran S, Bağcı G, Keser I. Sitogenetik Uygulama Yöntemleri . Ankara , 1990.
- 3- Kan I. Biyoistatistik. U.Ü Basımevi 1994; 108-109 4- Alberts MJ. Genetic Aspects of Cerebrovascular Disease. Stroke 1991; 22: 276-280.
- 5- Alberts M. Genetics. Stroke 1990; 21 (Suppl III): 138.
- 6- Blizard DA, Challa VR, Iskandar SS, Tamawy MS, Adams N. Modification of Stroke Susceptibility by Genotype-Dependent Maternal Influences . Stroke 1990; 21 (Suppl III):134-137.
- 7- Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L, Larsson B, Tibblin G. The New England Journal of Medicine 1978; 317 (9): 521-526.
- 8- Alberts MJ. Genetics of Cerebrovascular Disease. Stroke 1990; 21 (Suppl.III):127-130.
- 9- Yatsu FM, Kasturi R, Alam R, Krausd, Rogers S, De Graba T. Molecular Biology of Atherothrombotic Brain Infarction. Stroke 1990; 21 (Suppl III): 131-133.
- 10- Coyle P, Odenheimer DJ, Singh CF. Cerebral Infarction After Middle Cerebral Artery Occlusion in Progenies of Spontaneously Stroke-Prone and Normal Rats. Stroke 1986; 15(4): 711-716.
- 11- Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial Aggregation of Stroke, The Framingham Study. Stroke 1993; 24: 1366-1371.