

T . C .

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
MEDİTİNE

KONJENİTAL MALFORMASYON SIKLIĞI, ÖZELLİKLERİ
VE MAJOR MALFORMASYONLARDA KROMOZOM ANALİZ
SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. BEHİCE SÖNMEZ /

ESKİŞEHİR - 1985

İ Ç İ N D E K İ L E R

	SAYFA NO
1- GİRİŞ.....	1-2
2- GENEL BİLGİLER.....	3-18
3- GEREÇ ve YÖNTEM.....	19-21
4- BULGULAR.....	22-53
5- TARTIŞMA.....	54-63
6- SONUÇLAR.....	64
7- ÖZET.....	65
8- KAYNAKLAR.....	66-74

G İ R İ Ő

Günümüzde gelişmiş ülkelerde koruyucu hekimlik ve erken tedavi ile enfeksiyon, beslenme bozuklukları ve buna bağılı bir çok hastalık azalmıştır. Bu nedenle morbidite ve mortaliteyi yükselten diğer alanlara eğilim artmakta ve çalışmalar bu yöne kaydırılmaktadır¹⁻⁴.

Konjenital malformasyonlar, sosyoekonomik yönden geri kalmış ülkelerde gelişmiş olanlara oranla daha çoktur. Bu malformasyonların sıklığını; prenatal önlemlerin yetersizliği, çevresel etkenlerin fazlalığı, akraba evliliklerinin çokluğu, genetik danışmanın yeterince yapılamaması gibi nedenlerin etkilediği bilinmektedir^{1,5,6}.

Doğumsal bozuklukların prevalans ve insidansının saptanmasında; belirli bir süre ve olgu sayısı ile beraber o toplumun tüm elemanlarının incelenmesi gerekmektedir⁷.

Ülkemizde genetik hastalıkların ve malformasyonların fazla olduğu bilinmektedir. Toplumumuzda genetik hastalıkların önlenmesi bakımından prevalans ve insidans çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Eskişehir yöresinde polikliniğimize baş vuran malformasyonlu bebeklerin çok sayıda oluşu dikkat çekiciydi.

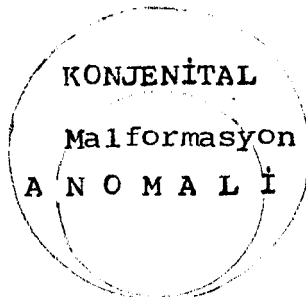
Bu açıdan Eskişehir ilinde Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı ile Eskişehir Doğum-Çocuk Bakımevinde 3 aylık sürede canlı doğan tüm bebeklerin konjenital malformasyon sıklığını, malformasyonlu bebeklerin özelliklerini ve kromozom analizlerini saptamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Teratoloji anomaliler ile ilgilenen bir bilimdir, tarihi çok eskilere dayanır. Önceleri birleşik ikizler gibi ağır anomaliler bilinirken, zamanla çok daha hafifleri tanımlanmıştır. M.Ö. 6500 yıllarında Türkiye de birleşik ikizlerle ilgili figürler, Mısır da akondroplaziye tanımlayan heykelcikler bulunmuştur. Günümüzde malformasyonlar genler düzeyinde incelenmektedir. Böylece morfoloji bozukluklarının alanı son on yıl içinde iki katı artmıştır¹⁻⁴.

Çeşitli araştırmacılar tarafından konjenital malformasyonlar etyolojik ve morfolojik bakımdan sınıflandırılmaya çalışılmıştır. Tanım ve sınıflama üzerinde hâla fikir birliği yoktur. Konjenital malformasyonları bazı araştırmacılar doğumda gözlenen mikroskobik ve makroskobik yapısal gelişim bozuklukları olarak, bir kısmı da tanımlı daha sınırlayarak doğumda görülen makroskobik deformiteler şeklinde tanımlamaktadır¹⁻³.

Warkany¹ malformasyonları konjenital anomaliler içinde değerlendirmiştir (Şekil I).



Şekil I : Malformasyonların konjenital anomaliler içindeki yeri.

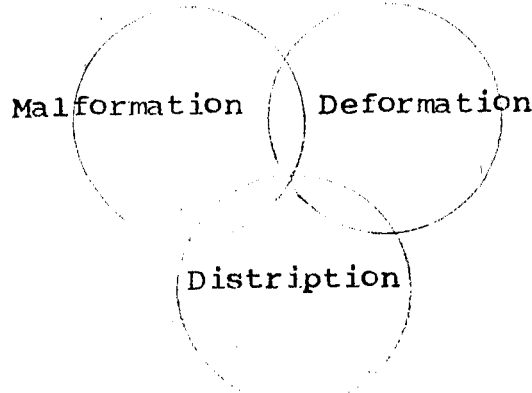
Konjenital anomaliler doğumda mevcut anormal hareketler, fonksiyonlar ve metabolik bozukluklardır. Gross yapısal defektlerin bir kısmı moleküler düzeydeki problemlere bağlanmaktadır. Örneğin Ehler - Danlos sendromunda lysyl hydroxylase yetersizliği temel bozukluk iken derinin ileri derecede gevşek olması ile klinik gözlenir. Bu yüzden hücre düzeyindeki bozukluklar malformasyon sayılabilir¹.

Araştırmacıların bir kısmı anomalileri malformasyon, deformasyon, distripsiyon ve sendromlar olarak gruplandırmıştır.

MALFORMASYON iç yapılarda anormal gelişme ile sonuçlanan vücudun büyük bir alanının veya organın bir kısmının morfolojik defekti olarak tanımlanır. Kardiyak septal defekt, pilor stenozu gibi.

DEFORMASYON normale göre farklılaşmış bir organın yapısal veya biçimindeki değişikliklerdir. Club foot, konjenital kalça çıkığı gibi.

DİSTRİPSİYON önceden normal olarak meydana gelmiş olan organın zarar görmesi ile oluşan yapısal defekti için kullanılır. Amniotik bant örnek olarak verilebilir^{2,3} (Şekil II).



Şekil II : Tek yapıyı kapsayan defektlerin birbiri ile ilişkisi.

SENDROMLAR da aynı nedenlerle oluşan malformasyonlar olup, morfogenezisteki yerel bozukluk aydınlatılamamıştır^{2,3}.

Smith⁸ ise insanlardaki gelişme bozukluklarını malformasyon, deformasyon, anomali, malformasyon sendromları, asosiyasyon gibi gruplar içinde sınıflamıştır.

Konjenital malformasyonlar doğumda var olan yapısal defektlerdir. Gross veya mikroskobik, vücudun içinde veya dışında, familial veya sporadik, herediter veya nonherediter, tek veya multipl olabilirler^{1,2,3,9,10}. Konjenital kelimesinin doğumda var olduğu anlamında kullanılması genel olarak kabul edilmiştir^{1,11,12}. Sporadik terimi tek tek veya dağınık, familial; anne baba ve kardeşlerde görülen hastalıklarda, herediter terimi ise etkilenmiş kişilerin hastalığı çocuklara geçirmesi durumunda kullanılır^{9,10}.

GÖRÜLME SIKLIĞI :

Konjenital malformasyonların birçok popülasyonda ve değişken çevre şartlarında birbirinden farklı olduğu gösterilmiştir. Khalili ve arkadaşları⁶ %2,5, Holmes² %2,6, Murray¹³ %4 gibi prevalans değerleri vermişlerdir. Görülme sıklığı coğrafik olarak da değişkenlik gösterebilmektedir. Şöyle ki nöral tüp defektleri için en yüksek oran Kuzey ve Batı İngiltere adalarında 8/1000 doğumda, İskoçya da 6/1000 doğumda bulunurken, Amerika Birleşik Devletleri'nde en fazla görülen bölge kuzey doğu olmakta ve 1.6/1000 sıklığında bildirilmektedir¹⁴. Türkiye de Say ve arkadaşlarının⁴ çalışmasında malformasyon sıklığı %8.26 olarak bildirilmektedir.

Çeşitli yörelerdeki sıklık farkını değişik nedenlerin etkilediği bilinmektedir. Gelişim defekti ile neyin ifade edilmek istendiği konusunda fikir birliğinin olmayışı, major ve minör malformasyon ayırımında araştırmacılara göre dikkatin değişkenliği farklılık yaratmaktadır. Küçük parmak eğriliği önemsiz herediter malformasyon olabileceği gibi, Down sendromunun da bir bulgusudur^{1,2}. Önceleri yüzeysel defektler bildirilirken, patolojinin gelişmesi ve otopsi çalışmaları ile iç yapısal bozukluklar da daha iyi tanımlanabilir olmuştur. Birçok konjenital malformasyon yeni doğan bebekte belirti vermeyebilir ve ileri yaşlarda tanımlanabilirler. Mcintosh¹⁵ tarafından yapılan prospektif bir çalışma sonucuna göre; %43.2 si doğumda, %38.7 si altıncı ayda geriye kalanı ise bir yaş ve daha sonra tanımlanabilmektedir. Gözle görülenlere ilave olarak stetoskop, flouroskop, oftalmoskop, sistoskop, kateter, ultrasaund veya otopsi yardımı ile saptananlar da mevcuttur¹.

Görülme sıklığının değişkenliği, araştırmalara ölü doğumların katılıp katılmaması sonucu olabilir^{1,16}. Gestasyonun üçüncü trimestrindeki ölümlerin yaklaşık %20 sinde, spontan düşükle rin ise daha çoğunda konjenital anomalilere rastlanır^{1,2}. Sıklığı etkileyen diğer nedenler arasında coğrafi durum, ırk, seks ve akraba evlilikleri sayılabilir^{14,17,18}.

Malformasyonlar gestasyonun erken devrelerinde gelişmiş olsalar da bir çoğu doğuma kadar teşhis edilemedikleri için prevalans hızı olarak belirtilmelidirler¹⁶.

ETYOPATOGENEZ :

Bebeğin yaşamı ovumun fertilize olması ile başlayarak yeni organizmaya ait fiziksel özellikler ile gelişir. Zigotun ortalama 3000 gram ağırlığındaki bebek olabilmesi hücrenin 44 defa başarılı bir şekilde bölünmesine bağlıdır. Bu bölünme zigotta bulunan genler tarafından yönlendirilir. İntrauterin, ekstrauterin çevre faktörlerinden etkilenirler. Zigotun nükleer elementlerinin anormalliği konjenital malformasyonlara yol açar^{1,19}.

Annede oluşabilecek hastalıklar, aldığı ilaçlar, alkol, sigara alışkanlıkları, beslenme durumu, radyasyon etkisi, mekanik ve emosyonel travmalar, kimyasal etkenler, sosyoekonomik durum gibi pekçok faktörler gebeliğin değişik dönemlerinde bebeği etkileyerek gelişme potansiyelini değiştirebilirler^{1-4,8,13,19-24}. Her zaman konjenital malformasyona neden olan etken ortaya konulamamaktadır^{1,2,10,13}.

Konjenital malformasyonların nedenlerini, gen mutasyonları, zararlı çevresel etkenler, hem genetik hem de çevresel faktörün birarada sebep olduğu gruplar içinde yorumlamak mümkündür^{1,2,13,21-28}.

TABLO I : İnsanlarda gelişim bozukluğu yapan nedenler¹⁰.

NEDENLER	GÖRÜLME ORANI
Gen mutasyonları	%20
Kromozomal aberasyonlar	%2-3

NEDENLER

GÖRÜLME ORANI

Çevre faktörleri

Radyasyon	%1
Enfeksiyon	%2-3
(Rubella, sitomegalovirus, herpes virüs, sifiliz, tokso-plazma).	

Annedeki metabolik dengesizlikler	%1-2
-----------------------------------	------

Endemik kretinizm
Diyabet
Fenilketonüri
Beslenme bozuklukları

İlaç ve kimyasal maddeler	%2-3
---------------------------	------

Folik asit antoögonistleri
Organik civa bileşikleri v.s.

Kombinasyon ve etkilenmeler	%?
-----------------------------	----

Bilinmeyen nedenler	%65-70
---------------------	--------

I- GENETİK NEDENLER :

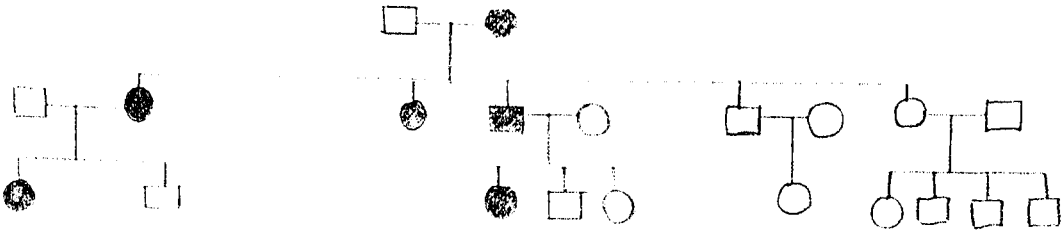
Kalıtsal özellik yada hastalıklar, etyolojideki etkenin geçişine göre üç gruba ayrılabilirler.

A- Tekli mutant genlere bağlı olanlar

Bunlar Mendel kurallarına uyarlar. Belirli kalıtım kalıbı gösterirler.

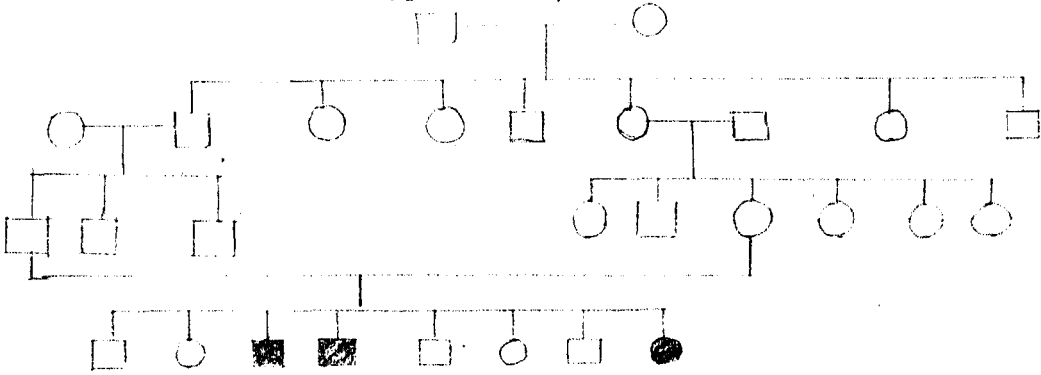
- 1- Otozomal kalıtım
 - otozomal dominant
 - otozomal resesif
- 2- Gonosomal kalıtım
 - X'e bağlı dominant
 - X'e bağlı ressesif
 - Y kromozomal

Otozomal dominant gen diğer allel (Homolog kromozom üzerine oturmuş karşıt gen) in durumuna bağlı olmaksızın bulunduğu her kişide kendine özgü etki oluşturan gen olarak düşünülmektedir. Böyle bir ailede geni taşıyan her kişi hasta olacaktır. Akondroplazi, nörofibromatozis, yarı el ve ayaklar örnek olarak verilebilir (Şekil III).



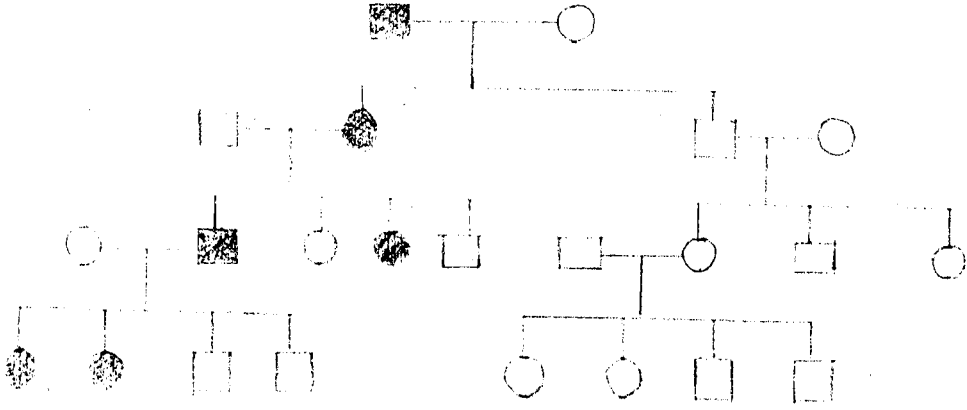
Şekil III : Otozomal dominant kalıtım kalıbı gösteren brakidaktili özelliğine ilişkin bir pedigrisi.

Etkilenmiş gen homolog kromozomların her ikisi üzerindeyken hastalık oluşturabiliyorsa bu otozomal ressesif hastalıktır. Bu tür zararlı genler toplumda oldukça düşük düzeydedir. Hasta kişi iki heterozigotun evliliğinden oluşur. Dolayısıyla kan yakını evlilikler (akraba evlilikleri) seyrek olan bu şeklin görülmelerini arttırırlar. Galaktozemi, mukopolisakkaridozis örnek olarak verilebilir (Şekil IV).



Şekil IV: Otozomal ressesif kalıtmımlı albinizmi bir ailenin pedigrisi.

X'e bağılı dominant geçişte x kromozomu ile aktarılma mevcuttur. Hem anne hem baba hastalığı çocuklarına geçirir. Etkilenmiş erkeğin kız çocukları hasta olurken erkek çocuklarının hepsi sağlam olur. (Hipofosfatemik rickets de görüldüğü gibi) (Şekil V).

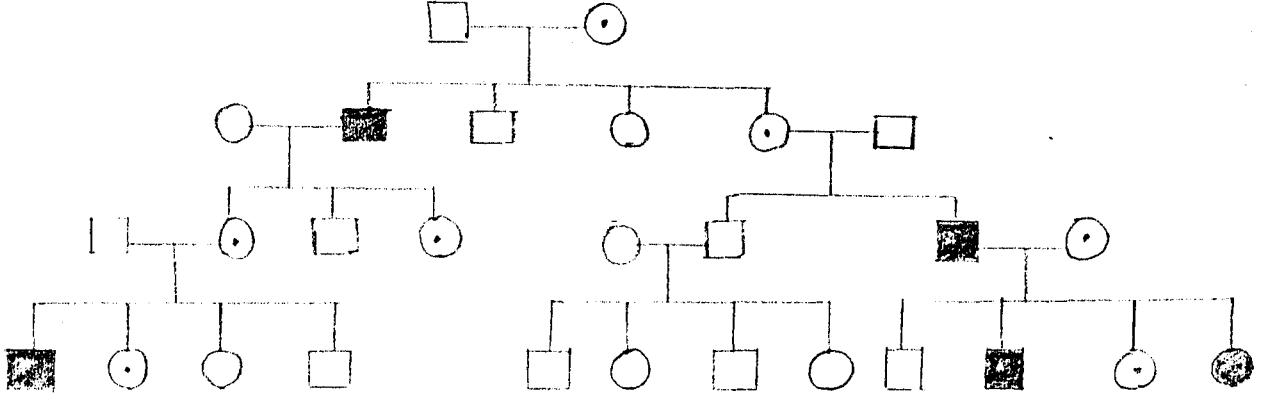


Şekil V : X'e bağılı dominant kalıtıma ilişkin pedigrisi.
örneği.

X'e bağılı ressesif geçişte hastalık büyük oranda erkeklerde görülür. Anneler normal veya gen için taşıyıcı olurlar. X kromozomundaki gen ressesif veya dominant etkili olsun erkeklerde daima kenlini gösterir. Hasta olmayan taşıyıcı kadınlarca aktarılaraq erkeklerde hastalık oluşturur. Hastalık babadan oğula geçmeyen özellik gösterir (Hemofili, renk körlüğü, ekto-dermal displasi gibi) (Şekil VI).

Y kromozomal kalıtım : Y kromozomu üzerinde, erkekliği belirleyen genlerin dışında pek gen bulunmadığı sanılmaktadır. Y kromozomal bir hastalık söz konusu olduğunda babanın tüm

erkek çocukları etkilenmiş, fakat tüm kız çocukları normal olacaktır^{13,19,20,29}.

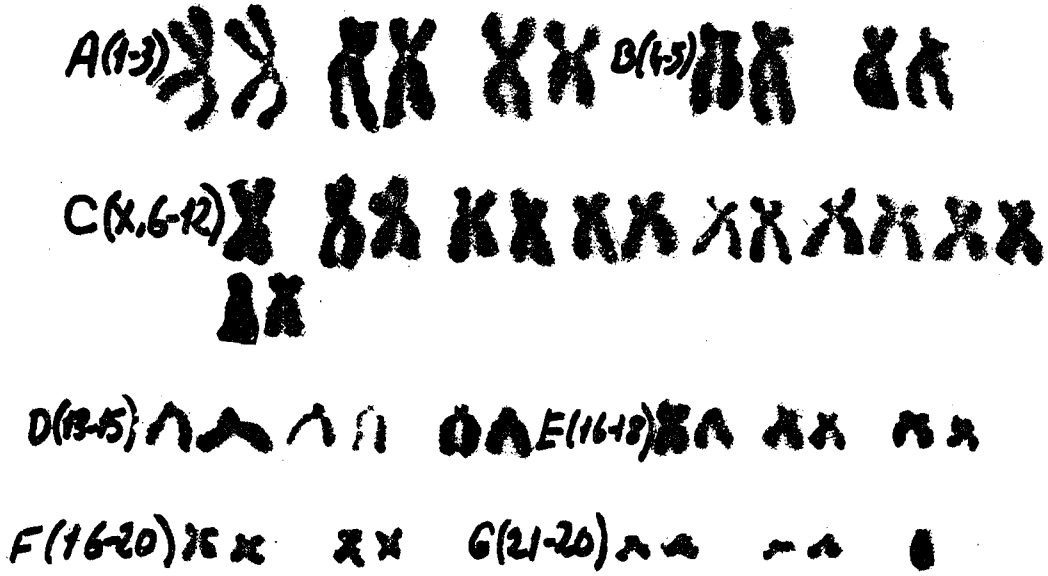


Şekil VI : X'e bağlı ressesif kalıtıma ilişkin pedigrî örneği.

B- Kromozomal hastalıklar

Kromozom adı verilen hücre organellerinin işlev ve morfolojilerini inceleyen sitogenetiks, sitoloji ve genetik bilimlerinin birleşmesiyle ortaya çıkmıştır. İnsan kromozomları ilk kez 1857 de Wirchow tarafından görülmüş, fakat kromozom sözcüğünü 1888 de Waldeyer kullanmıştır. 1917 de Wieman X ve Y kromozomlarını ilk olarak tanımlamıştır.

Kromozomların belli sistemlere göre sınıflamasına karyotip denir. İnsan kromozomları yedi gruba ayrılmakta (A,B,C, D,E,F,G) ve cinsiyet kromozomu dışındaki kromozomlar en büyükten başlayarak 1-22 arasında numaralanmaktadır (Şekil VII).



Şekil VII: 1 nolu olgumuzun normal karyotipi.

Kromozom tanısında beş esas kriter bulunmaktadır.

- a- Uzunluk; toplam ve ayrı ayrı kol uzunlukları. b- Sentromer pozisyonu, c- Sekonder darlığın bulunup bulunmaması, varsa yeri, d- Kromozom bant özellikleri, E- Otoradyografik özellikler.

Kromozomal düzensizlikler : Normalde 46 olan insan kromozomları bazen sayı, şekil ve yapı bakımından değişiklik gösterebilir. Bunlar kromozomal hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur.

- Kromozomlardaki sayısal düzensizlikler : Sayının organizmanın o türü için olması gerekenin tam katları kadar artmasıyla oluşabilir. Haploidde $n=23$, diploidde $2n=46$, triploidde

3n,69 belirtilir. Kromozom sayısının tam katı kadar olan azalmalara insanlarda rastlanmamıştır. Tam katlar şeklinde olmayan artma ve azalmalar da mümkündür. Down sendromu artışı, Turner sendromu da azalma için örnek verilebilir. Kromozom sayısı her hücrede birbirinden farklı bulunabilir. Mozaizm olarak tanımlanır ve mitoz bölünmede kromozomların ayrılmaması ile oluşur. Tümöral olaylarda, anne yaşının ilerlediği durumlarda mozaizme rastlanabilir.

- Kromozomlardaki yapısal düzensizlikler : Aynı yada değişik kromozomlardaki kırılma ve yeniden düzenlemelerdir. Bir kromozomdan kopan parça diğer kromozoma yerleşebilir. Translokasyon olarak isimlendirilir. Kopan parçalarda eksilmelerde olabilir (Cri du chat sendromu). Kromozomun iki ucu koparak iki kopan birbiriyle birleşir. Böylece halka kromozom oluşabilir^{19,29} (Tümörlerde, radyasyondan sonra).

Kromozomal bozukluklar tüm canlı doğan bebeklerde %0.5^{1,13}, %0.62²¹, %0.6²⁰ oranlarında bulunmuştur. Bunlar 1/200 doğumda¹, 1/142 doğumda²⁰ şeklinde ifade edilmektedirler. Erken dönemlerdeki (16-18 haftalık) spontan abortuslarda bu oran oldukça yüksektir. Warkany¹ %10-65, Feingold¹³ %40, Holmes²⁰ %50, Kalter²¹ %10 olarak bildirilmektedir. Bunlardan kromozom bozukluğu gösteren fetuslerin çoğunun spontan abortusla sonlandığı anlaşılmaktadır.

Genel popülasyondaki %0.2 bebeğin malformasyonu kromozomal anormallikleri ile ilişkili bulunmuştur²⁰. Warkany¹ malformasyonlu yeni doğanlarda kromozom anormalliklerini %4 bulmuş, Holmes²⁰ ise majör malformasyonu olan yeni doğanlarda %57 genetik

anormallik bildirmiştir.

c- Multifaktöryel bozukluklar (çok genli kalıtım) :

Bazı malformasyonlar da genetik kalıplara uymaksızın familyal yatkınlık olduğu ve sorumlu genlerin çok az katkıları-
nın olduğu görülmektedir. Böyle malformasyonlarda çevre faktör-
lerinin etkisi oldukça fazladır. Ailede akrabalık ilişkisi art-
tıkça hastalanma olasılığı artar. Bunlara örnek olarak pilor
stenozu, konjenital kalça çıkığı, club foot, yarık damak ve dudak
verilebilir^{2,13,19,29}.

II- ÇEVRE FAKTÖRLERİ:

Teratojen anormal şekil ve fonksiyon bozukluğuna
neden ajan ve faktörlerdir. Konjenital malformasyona sebep olan
ilaçlar, kimyasal maddeler, viruslar ve bakteriler teratojen
çevresel etkenler olarak tanımlanırlar^{1,2,12,21,26,28}.

Teratojenlerin etki mekanizması;

- 1- Hücrenin ölmesine neden olurlar,
- 2- Hücre büyümesini bozarlar(hipoksi veya hiperplazi)
- 3- Hücre farklılaşmasını yaratarak morfogenezisi
bozarlar
- 4- İnfertilite ve fetüs kaybına yol açarlar,
- 5- Prenatal başlayan gelişme geriliğine yol açarlar²⁶.

Teratojenlerin sınıflandırılması;

- 1- Enfeksiyon ajanları; İntrauterin fetüse zarar
veren çeşitli viruslar, bakteriler, parazitler mevcuttur. Gebeli-
ğin erken döneminde geçirilen ağır enfeksiyonlar genellikle düşük-
le sonlanır. Ancak birinci ve ikinci trimestirde geçirilen enfek-

siyonların intrauterin ölüme veya yenidoğan hastalıklarına sebep olduğu bilinmektedir^{1,20,21,26}.

Kızamıkçık, sitomegalovirus, herpes simplex virusu daha fazla oranlar da konjenital malformasyon yapar. Muhtemel teratojen olduğu düşünülen virusler kızamık, kabakulak, influenza, poliovirus, coxacie B tipleridir^{1,2,21,26,27}.

Bakterilerden *Listeria monocytogenes*, mikoplazma, sifiliz, *Neisseria* intrauterin enfeksiyon ve prematüre doğum yaratırken sifiliz malformasyonlara neden olur^{1,26,27}. Parazitler içinde toxoplazma malformasyon yaptığı bilinen etkindir^{1,21,26,27}.

Sitomegalovirus, rubella, toxopazmozis Amerika Birleşik Devletlerinde majör gelişim bozukluklarının % 2'sini meydana getirmektedir. Diğer enfeksiyon ajanları % 1'den daha az etkilidir²¹.

2- Annenin diğer hastalıkları: Annedeki çeşitli hastalıklar ve sorunlar bebeği etkiler. Anormal endokrin faktörlerin embryo gelişmesinde değişkenlik yarattığı bilinir.

Tiroid hastalığı olan annelerin bebeklerinde konjenital malformasyon sıklığının arttığı bildirilmiş¹, bir yayında ise etkili olmadığı vurgulanmıştır²¹.

Diabetik anne çocuklarında perinatal mortalite yüksektir. Konjenital malformasyon sıklığında normal popülasyona göre yüksek bulunur. Kalter ve arkadaşları²¹ %6.6 - 13, ülkemizdeki bir araştırmada Tunçer³⁰ % 11.4 olarak bildirmiştir. Diabet tedavisinde kullanılan insülin, tolbutamid gibi hipoglisemik ajanların doğumsal anomali oluşturmaları üzerindeki rolleri henüz açık değildir³⁰.

Fenilketonürlü annelerden doğan bebeklerde mental retardasyon ve konjenital malformasyon (mikrosefali, konjenital kalp hastalığı gibi) oluşumu daha fazladır^{1,4,10}.

Nadir olmakla birlikte ağır pulmoner tüberküloz¹, hipoksi^{1,20,31}, karbonmonoksit ve kurşun zehirlenmesi^{1,20,32}, vitamin A¹ ve E, folat, çinko eksikliği; artmış vitamin A ve D alımları^{26,33,34} içinde solanin miktarı yüksek olan beyaz patatesin fazla yenmesi^{33,34} hipertermi^{26,35,36,37}, alkol, kafein, sigara içilmesi^{1,20,28,33,34} fetusu etkileyen muhtemel çevresel faktörlerdir.

3- Teratojenik fizik ajanlar;

- Radyasyon: Son yıllarda yapılan çalışmalarda gebelikte annenin almış olduğu radyasyonun intrauterin büyüme geriliği, gelişme bozuklukları, embryonik ve fetal ölümler meydana getirdiği kesin olarak tespit edilmiştir^{1,20,21,26,38}.

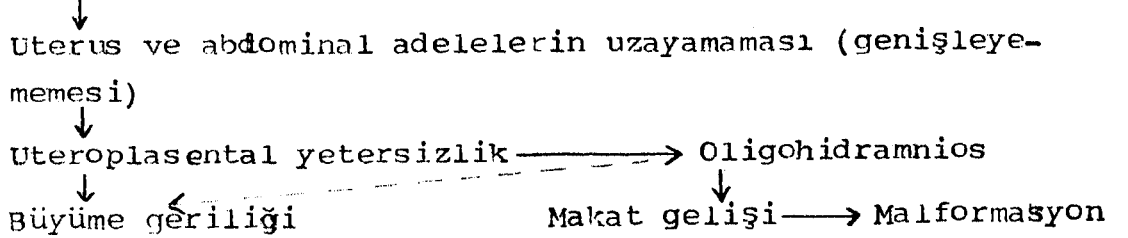
Genel olarak 200 raddan fazla olan radyasyon fetüste prenatal başlayan gelişme geriliği, santral sinir sisteminde harabiyet, mikrosefali ve oküler defektlere yol açmaktadır²⁶.

Malformasyon için fetüsteki en kritik dönem 2-4 hafta arasındır. Bu dönemde 100 rad üzerindeki radyasyon % 100 anomali ile sonuçlanmakta organogenezisin sonraki döneminde ; fetal ve neonatal periyotlarda ise hücre, doku, organ hipoplazilerine yol açabilmektedir³⁸. Hamile anneye tedavi edici dozda radyasyon ilk trimestirde verildiği zaman, fetüste belirgin anomalilere yol açar. Anne 200 radı aşan radyasyon dozu almışsa terapotik abortus yapma endikasyonu vardır. Radyasyonun etkisi teratojen, mutojen ve karsinojen olduğundan doz için belli bir seviye yoktur²⁶.

-Yüksek ısı : Son yıllarda erken hamilelik döneminde yüksek ısıya maruz kalan annelerin (ateşli hastalık, sauna gibi) bebeklerinde konjenital anomali sıklığının arttığı üzerinde durulmuştur^{25,36,37,39}.

-Mekanik faktörler : Bunlar fetüsü fetal peryot sırasında etkilerler. Malformasyon çoğunlukla bölgeseldir. Posturle düzelme sağlanabilir. Uterus malformasyonları, geniş uterus miyomları, oligohidramnios, intraamniotik fibröz bantlar etkili olabilen mekanik faktörlerdir^{1,2,3,10,26,40} (Şekil VIII).

İlk gebelik



Şekil VIII : Mekanik faktörlerin malformasyon oluşumuna etkisi.

4- Kimyasal ajanlar ve ilaçlar : Son yıllarda fetus ve embroyu etkileyen çeşitli kimyasal maddeler ve ilaçların bazı konjenital malformasyonları yaptığı ispat edilmiştir. Özellikle ilk iki trimestirde kullanıldığında daha fazla neden olduğu kabul edilmektedir^{1,2,26,28,41}.

Teratojen etki yapan ilaçlar iki grupta incelenebilir²⁸,

A- İnsanlarda teratojenik olduğu doğrulanmış veya çok kuvvetle muhtemel ilaçlar ;

I- Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlar

- Aminopterin
- Azauridine
- Azathioprine
- Bisulfan
- Chlorambucil
- Colchicine
- Cylophosphamide
- Mercaptopurine

II- Thalimide : Bu selatif fokomeli yapar.

III- Androjen türevleri

IV- Organik civa bileşikleri

B- Muhtemel teratojenik etkisi olan ilaçlar:

- Kortikosteroidler
- Anestetikler
- Antibiotikler (streptomycin, isoniazid, tetrasiklin)
- Antikoagulanlar
- Antidiabetikler
- Aspirin
- Doğum kontrol ilaçları (kontraseptifler)
- Antikonvulzanlar (özellikle difenilhidantoin)
- Penicillamin
- Reserpine

Sonuç olarak bir çok etyolojik faktör olmasına rağmen konjenital malformasyonların çoğunun nedenini tanımlamak mümkün olamamaktadır.

Doğumsal bozukluklar intrauterin ve ekstrauterin bebek ölümlerinde büyük paya sahip olurken, ebeveyn ve toplum için psikososyal açıdan da oldukça önemlidir.

G E R E Ç V E Y Ö N T E M

Bu çalışmada Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Ana Bilim Dalı ve Eskişehir Doğum-Çocuk Bakım Evi'nde 6.12.1984- 6.3.1985 tarihleri arasında canlı doğan ve 28 haftadan büyük 1229 bebek incelendi.

Annelere uygulanan anketle anne yaşı, baba yaşı, gebelik sırasında geçirilen hastalıklar, annenin röntgen ışını ve ilaç alıp almadığı, gebelikte sigara,alkol alışkanlığı,annenin düşüklere ve anne ile baba arasındaki kan yakınlığı öğrenilmeye çalışıldı.

Çalışmaya alınan tüm bebeklerin ilk 24 saatlerinde yakınma ve öyküleri alınıp, fizik incelemeleri yapıldı. Tüm olgularda cinsiyet, tek-ikiz-üzü olup olmadığı, gebelik haftası,ağırlık, boy, baş çevresi değerlendirildi. Sağlam ve malformasyonlu bebekler gebelik haftası yönünden, postür ve primitif reflexlere dayanan nörolojik belirtiler, dış görünüşlerine göre gruplandırıldılar^{42,43}. Muayene bulgularına göre malformasyonlu bebeklerde gerekli tetkikler Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapıldı.

Tek ve çoğul doğumlarına göre sağlam ve malformasyonlu olgular,cinsiyetleride göz önüne alınarak gruplandırıldı. Tüm parametreler yukarıda açıklanan şekilde ayrılan 6 ana grubun birbirine mukayesesi şeklinde yapıldı.

Araştırmaya alınan bebeklerin gurupları şunlardır.

- 1- Tek sağlam kız
- 2- Tek sağlam erkek
- 3- Tek malformasyonlu kız
- 4- Tek malformasyonlu erkek
- 5- Çoğul sağlam kız
- 6- Çoğul sağlam erkek

Birden fazla sistemi içeren malformasyonlar çoğul kabul edildi. Ayrıca majör ve minor olarakda sınıflandırıldı. Majör gruba yaşamı tehdit eden veya estetik kusur yaratanlar, minor gruba ise tıbbi ve estetik zarar vermeyenler alındı. Malformasyonlar vücut sistemlerine görede ayrıldı. Bir kaç sistemi tutanlar en ağırlıklı tutulan sistem içinde değerlendirildi. çoğul malformasyonlar ayrı olgular olarakta sınıflandırıldı.

Herhangi bir sistem içine konulamıyan malformasyonlu bebekler sınıflandırılamiyanlar adı altında incelendi. çoğul malformasyonlara sendrom açısından dikkat edildi.

Majör ve çoğul malformasyonlu olgularda kromozom analizi yapıldı. Kromozom analizi için Moorhead ve arkadaşlarının geliştirdikleri mikroteknik olarak bilinen periferik kan kültürü yöntemi uygulandı⁴⁴.

Mikroteknik olarak bilinen periferik kültür yöntemi değerlendirilmesinde önce küçük büyütmele objektif ile iyi nitelikli metafiz plâkları tesbit edildi. Plâklar immersiyon objektifi ile incelenerek kusurlu hücre sayısı, kromozom kusurlarının sayısı, tipi ve oranları değerlendirildi.

Araştırmamızda majör ve çoğul malformasyonu tesbit edilen, ailelerden izin alınabilen 4 bebeğe otopsi uygulandı. Otopsi sonuçları sistem sınıflamasında verildi.

İstatistiksel önemlilik araştırmalarında Fisher tam olasılık Kolmogorov-Smirnov ve Khikare (χ^2) testi yapıldı.⁴⁵

B U L G U L A R

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları - Doğum Ana Bilim Dalı ve Eskişehir Doğum Çocuk Bakım Evi'nde 6.12.1984 - 6.3.1985 tarihleri arasında canlı doğan 1229 bebek incelendi. Çalışmaya alınan doğumların 1196 sı tek, 16 sı çoğuldu. çoğul doğumlarda; 30 bebek ikiz (15 doğum), 3 bebek üçüz (bir doğum) olarak dünyaya geldi. Tek ve çoğul doğumlar birarada incelendiklerinde 1099 bebek (%89.43) sağlam, 130 (%10.57) tanesinde ise çeşitli şekilde malformasyon saptandı. çoğul doğumlarla olan bebeklerde malformasyon gözlenmedi. Tüm bebeklerin 572 si (%46.55) kız, 657 si (%53.45) erkekti.

CİNSİYET:

Olguların 539 u (43.85) sağlam tek kız, 527 si (%42.88) sağlam tek erkek, 18 i (%1.46) malformasyonlu tek kız, 112 si (%9.1) malformasyonlu tek erkek, 30 u (%2.4) ikiz bebek, 3 tanesi de (%0.08) üçüz bulundu. Toplam 1066 (%86.73) adet sağlam tek, 130 adet (%10.57) malforme tek bebektir. İkiz ve üçüz bebeklerde malformasyon saptanmadı. İkizlerin 12 si kız, 18 i erkek, üçüzlerin hepsi kız bebektir (Tablo II).

TABLO II : Sağlam ve malformasyonlu bebeklerin cinsiyet ve ikizlik gruplarına göre dağılımı.

		CİNSİ		TOPLAM
		KIZ	ERKEK	
MALFORM.	Tek	18	112	130
	Tek	539	527	1066
SAĞLAM	İkiz	12	18	30
	Üçüz	3	--	3
TOPLAM		572	627	1229

Sağlam çocuklarda cinsler arası farklılığın istatistikî önem taşımadığı görüldü. (χ^2 : 0.57 $p > 0.50$).

Malformasyonlu olgular incelendiğinde 18 (%14) olgu kız, 112 (%86) olgu erkek, erkek kız oranı 6/1 bulundu (Tablo III).

TABLO III : Cinslere göre sağlam ve malformasyonlu olguların dağılımı.

		CİNSİ		TOPLAM
		KIZ	ERKEK	
SAĞLAM		554	545	1099
MALFORM.		18	112	130
TOPLAM		572	657	1229

$$\chi^2_{f_1} = 59.91$$

$$SD = 1$$

$$p < 0.001$$

Malformasyonların erkeklerde kızlara göre önemli derecede yüksek olduğu, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği saptandı. ($p < 0.001$ Tablo III).

GEBELİK HAFTASI :

Gebelik haftası yönünden tüm olgularda (39.41 ± 0.15) hafta ortalaması saptandı. Tablo IV te olguların sayılara göre gruplandırılması görülmektedir. Gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo V). İkizlerde gebelik haftası sağlam ve malformasyonlu gruptaki olgulardan önemli derecede düşük saptandı. ($p < 0.01$).

TABLO IV : Olguların gebelik haftası yönünden gruplardaki dağılımı.

GEBELİK HAFTASI	SAĞLAM TEK		MALFORM. TEK		SAĞLAM İKİZ		TOPLAM
	KIZ	ERKEK	KIZ	ERKEK	KIZ	ERKEK	
29-30	-	3	-	-	2	2	7
31-32	3	8	-	1	-	-	12
33-34	2	6	-	-	2	-	10
35	4	4	-	3	2	-	13
36	11	10	1	-	-	2	24
37	5	9	-	2	2	-	18
38	31	29	1	2	2	8	73
39	31	18	1	-	-	2	52
40	436	417	15	96	2	4	970
41	7	11	-	6	-	-	24
42	8	11	-	2	-	-	21
43	1	1	-	-	-	-	2
TOPLAM	539	527	18	112	12	18	1226

TABLO V : Grupların gebelik haftası yönünden birbiriyle istatistiksel karşılaştırılması.

	n	$\bar{x}$	$SH_{\bar{x}}$	
SAĞLAM KIZ	539	39.66	0.05	t: 130 SD p < 0.05 ^{n.s}
SAĞLAM ERKEK	527	39.49	0.07	
MALFORM. KIZ	18	39.61	0.24	t: 0.09 SD: 128 p > 0.80 ^{n.s}
MALFORM. ERKEK	112	39.79	0.61	
SAĞLAM İKİZ KIZ	12	35.27	2.17	t: 1.803 SD: 27 p < 0.05 ^{n.s}
SAĞLAM İKİZ ERKEK	18	30.38	1.65	
ORTALAMA	1226	39.41	0.15	

n: Olgu sayısı $\bar{x}$: ortalama değer $SH_{\bar{x}}$: standart hata

Olguların ortalama ağırlıkları (3374.58 ± 28.95) gram arasındaydı. Ağırlıkta cinsiyet farkı dikkat çekiciydi. Sağlam ve malforme gruptaki erkek olgular kızlara göre daha ağır olup, istatistiksel önemlilik göstermekteydiler. Sağlam ve malforme gruptaki erkek olguların birbiri ile mukayesesinde istatistiksel ilişki (t : 3.84; SD : 531 p < 0.001) bulunurken, kızlar arasında farklılık saptanmadı (t : 1.26 SD : 551 p > 0.50). (Tablo VI - VII).

BAŞ ÇEVRESİ:

Baş çevresi tüm grupların ortalamasında (34.96 ± 0.08) cm olup sağlam kızlarda 34.91 ± 0.05 cm, sağlam erkeklerde 35.13 ± 0.07 cm bulundu. Malform. bebeklerde yine erkeklerin baş çevresi kızlara göre büyüktü. İkizlerde gebelik haftasının düşüklüğü ile uyumlu olarak baş çevreleri de küçüktü. Grupların birbirleri ile karşılaştırmalarında sağlam ve malforme bebeklerin erkek olguları

farklılık göstermedi. Kızlarda sağlam bebeklerin baş çevreleri malforme kızlara göre daha büyük bulunarak erkek olguların baş çevrelerine yakın saptandı (Tablo VIII-IX).

TABLO VI : Gruplardaki olguların ağırlıklara göre dağılımı.

AĞIRLIK	SAĞLAM TEK		MALFORM.		SAĞLAM İKİZ		TOPLAM
	KIZ	ERKEK	KIZ	ERKEK	KIZ	ERKEK	
1449	3	7	-	-	2	1	13
1500-1999	4	10	-	-	-	2	16
2000-2449	21	16	-	4	6	2	49
2500-2999	77	53	3	10	4	7	154
3000-3499	243	198	12	34	-	6	493
3500-3999	140	147	1	44	-	-	332
4000-4449	47	90	2	20	-	-	159
5000-	-	-	-	-	-	-	-
TOPLAM	535	521	18	112	12	18	1216

Sağlam kızda 4, sağlam erkekte 6 olguda ağırlık tablo dışı bırakıldı.

TABLO VII : Grupların ağırlıkları yönünden birbiri ile karşılaştırılması.

	n	$\bar{x}$	$SH_{\bar{x}}$		
TEK SAĞLAM KIZ	535	3336.44	21.85	t: 3.94	p < 0.001
TEK SAĞLAM ERKEK	521	3429.94	25.99		
TEK MALFORM. KIZ	18	3305.56	18.09	t: 4.30	p < 0.001
TEK MALFORM. ERKEK	112	3544.64	47.28		
ÇOĞ. SAĞ. İKİZ KIZ	12	2250	150.75	t: 1.67	p > 0.05 ^{n.s}
ÇOĞ. SAĞ. İKİZ ERK.	18	2666.67	141.47		

TABLO VIII : Gruplardaki olguların baş çevrelerine göre dağılımı.

BAŞ ÇEVRESİ	SAĞLAM TEK		MALFORM TEK		SAĞLAM İKİZ		TOPLAM
	KIZ	ERKEK	KIZ	ERKEK	KIZ	ERKEK	
30 cm	-	6	-	2	-	2	10
31	6	6	1	3	3	-	19
32 cm	10	18	-	1	-	4	33
33 cm	46	25	3	1	3	4	82
34 cm	128	94	2	16	3	5	248
35 cm	164	161	11	37	3	3	380
36 cm	149	140	1	37	-	-	329
37 cm	30	56	-	13	-	-	99
38 cm	6	14	-	2	-	-	22
39 cm	-	7	-	-	-	-	7
40 cm	-	-	-	-	-	-	-
TOPLAM	539	527	18	112	12	18	1226

TABLO IX : Grupların baş çevreleri yönünden birbirleriyle istatistiksel karşılaştırılması.

	n	$\bar{x}$	$SH_{\bar{x}}$			
SAĞLAM KIZ	539	34.91	0.05	t: 3.67	SD: 1064	$p < 0.001$
SAĞLAM ERKEK	527	35.13	0.07			
MALFORM. KIZ	18	34.40	0.28	t: 2.25	SD: 128	$p < 0.05$
MALFORM. ERKEK	112	35.20	0.14			
SAĞ. İKİZ KIZ	12	32.09	0.61	t: 2.13	SD: 27	$p < 0.05$
SAĞ. İKİZ ERKEK	18	33.06	0.36			

BOY:

Olguların boy uzunluğu ortalama olarak 49.39 ± 0.17 cm bulunurken; 35 ile 54 cm arasında değişmekteydi. En yüksek dağılım 49 - 50 cm arasındaydı. Grupların birbirleri ile mukayesesinde ikiz kızlar küçük boylu bulundu. Diğer grupların aralarındaki karşılaştırmalar istatistiksel farklılık göstermediler. (Tablo X-XI).

TABLO X : Gruplardaki olguların boylarına göre dağılımları

BOY	SAĞLAM TEK		MALFORM.		SAĞLAM İKİZ		TOPLAM
	KIZ	ERKEK	KIZ	ERKEK	KIZ	ERKEK	
35 - 39	3	2	-	-	2	-	7
40 - 44	4	6	-	-	2	1	13
45	14	10	-	1	2	1	28
46	11	9	1	-	1	1	23
47	28	17	1	2	-	3	51
48	76	54	1	6	2	2	141
49	119	97	2	4	3	3	228
50	175	182	12	78	7	6	453
51	51	84	1	17	-	1	154
52	48	59	-	1	-	-	108
53	8	5	-	2	-	-	15
54	2	2	-	1	-	-	5
55	-	-	-	-	-	-	-
TOPLAM	539	527	18	112	12	18	1226

TABLO XI : Grupların boy uzunluğu yönünden birbirleri ile istatistiksel karşılaştırılması.

	n	x	SH _x	
SAĞLAM KIZ	539	49.33	0.084	t : 0.07 SD : 00 p > 0.50
SAĞLAM ERKEK	527	49.58	0.13	
MALFORM. KIZ	18	49.44	0.29	t : 0.12 SD : 128 p > 0.50
MALFORM. ERKEK	112	49.53	0.67	
İKİZ KIZ	12	44.63	1.38	t : 2.43 SD : 27 p < 0.05
İKİZ ERKEK	18	48.22	0.53	

ANNE YAŞI :

Sağlam ve malformasyonlu grupta anne yaşının 20-24 ile 25-29 arasında yoğunlaştığı; ortalama anne yaşının 25.04 ± 0.27 yaş arasında olduğu saptandı. Bunun annelerin doğurganlık yaşı ile paralellik gösterdiği saptandı. (Tablo XII). Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda cinsiyet, sağlam ve malformasyonlu bebekler arasında anne yaşı yönünden ilişki olmadığı saptandı (Tablo XIII).

BABA YAŞI :

Yaş ortalaması 28.58 ± 0.32 olarak saptanıp, baba yaşının 25-34 arasında yoğunlaştığı gözlemlendi. Ortalama anne yaşına göre biraz daha büyüktü (Tablo XIV). Sağlam ve malforme grupların birbirleri ile mukayeselerinde istatistiksel önemlilik saptanmadı. Sağlam ve malforme bebeklerin ikiz bebeklerle olan karşılaştırmalarında ikiz bebeklerde baba yaşı daha büyüktü. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (tablo XV).

TABLO XII : Gruplardaki olguların anne yaşına göre dağılımları.

ANNE YAŞI	SAĞLAM TEK		MALFORM. TEK		SAĞLAM İKİZ		TOPLAM
	KIZ	ERKEK	KIZ	ERKEK	KIZ	ERKEK	
19	61	76	1	12	-	-	150
20 - 24	246	222	7	52	3	6	536
25 - 29	143	151	6	30	5	6	348
30 - 34	48	52	-	14	2	3	119
35 - 39	34	22	2	1	2	2	63
40 - 44	1	4	2	2	-	-	9
45	-	-	-	1	-	-	1
TOPLAM	539	527	18	112	12	18	1226

TABLO XIII : Grupların anne yaşı yönünden birbirleriyle istatistiksel karşılaştırılması

ANNE YAŞI	n	$\bar{x}$	$SH_{\bar{x}}$	
SAĞLAM KIZ	539	25.00	0.214	t: 0.46 SD : 00 p> 0.50
SAĞLAM ERKEK	527	24.87	0.216	
MALFORM. KIZ	18	27.38	1.7	t: 1.326 SD : 128 p> 0.20
MALFORM. ERKEK	112	25.08	0.34	
SAĞ. İKİZ KIZ	12	28.00	1.65	t: 0.273 SD : 27 p> 0.50
SAĞ. İKİZ ERKEK	18	27.44	1.22	

TABLO XIV : Gruplardaki olguların baba yaşına göre dağılımları.

BABA YAŞI	SAĞLAM TEK		MALFORM. TEK		SAĞLAM İKİZ		TOPLAM
	KIZ	ERKEK	KIZ	ERKEK	KIZ	ERKEK	
19	1	3	-	1	-	-	5
20 - 24	131	130	2	27	3	1	294
25 - 29	216	219	7	39	3	9	492
30 - 34	117	108	3	27	1	2	258
35 - 39	44	42	4	13	-	2	105
40 - 44	25	22	1	3	3	2	56
45	5	5	1	2	2	2	16
TOPLAM	539	527	18	112	12	18	1226

TABLO XV : Grupların baba yaşı yönünden birbirleriyle karşılaştırılması.

BABA YAŞI	n	$\bar{x}$	$SH_{\bar{x}}$	
SAĞLAM KIZ	539	28.53	0.239	t : 684 SD : 1064 p > 0.50
SAĞLAM ERKEK	527	28.30	0.238	
MALFORM. KIZ	18	31.33	1.55	t : 0.232 SD : 128 p > 0.10
MALFORM. ERKEK	112	28.81	0.543	
SAĞLAM İKİZ KIZ	12	31.09	2.414	t : 0.323 SD : 26 p > 0.50
SAĞ. İKİZ ERKEK	18	32.05	1.727	

GEBELİK SAYISI:

Sağlam gruptaki olguların dağılımında ilk gebeliğe %36.7, ikinci gebeliğe %27.4, malformasyonlu gruptaki bebeklerdeki dağılımında ise ilk gebeliğe %30.7, ikinci gebeliğe %27.7 oranında rastlanıldı. Tüm popülasyonda düşük sayıda gebelikler yüksek sayıya göre oransal olarak fazlalık gösterdi. (Tablo XVI).

Sağlam gruptaki olgular cinsiyet yönünden gebelik sayısı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olan farklılık saptanmadı ($D_{max} : 0.0514 \quad p > 0.20$). Gebelik sayısına göre ; Malformasyonlu grubun olgularının cinsiyete göre dağılımında ($D_{max} : 0.228 \quad p > 0.20$) , sağlam ve malformasyonlu grup karşılaştırılmasında ($D_{max} : 0.059 \quad p > 0.20$) istatistiksel farklılık bulunmadı.

TABLO XVI ; Gruplardaki olguların annelerin gebelik sayısına göre sayısal ve yüzdesel dağılımı.

Sağlam Olgul.	Gebelik sayısı	I	2	3	4	5	6	TOPLAM
Tek Olgu		184	161	77	53	27	37	539
Kızlar Sayısı		34.14	29.88	14.28	9.8	5	6.86	100
%								
Tek Olgu		207	131	93	37	35	24	527
Erkek. Sayısı		39.28	24.85	17.65	7.03	6.03	4.56	100
%								
Topl. Olgu		391	292	170	90	62	61	1066
Sayısı		36.68	27.40	15.94	8.44	5.82	5.72	100
%								

Malfor. Olg.	Gebelik Sayısı	1.	2	3	4	5	6	TOPLAM
Tek Kızl.	Olgu Sayısı %	2 11.11	8 44.44	2 11.11	— —	2 11.11	4 22.22	18 100
Tek Erkek.	Olgu Sayısı %	38 33.92	28 25.00	21 18.75	11 9.82	7 6.25	7 6.25	112 100
Topl.	Olgu Sayısı %	40 30.76	36 27.71	23 17.71	11 8.46	9 6.92	11 8.46	130 100

DÜŞÜK SAYISI :

Tüm olgu annelerine bu gebelikten önceki düşük sayıları soruldu. Gruplarına göre olgular düşük sayıları yönünden değerlendirildi. Sağlam ve malformasyonlu gruptaki bebeklerin anneleri düşük sayıları için birbirleriyle mukayese edildi. Karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($D_{\max} = 0.0237$ $p > 0.50$) (Tablo XVII).

AKRABALIK DURUMU

Tüm olguların akrabalığının olup olmamasına göre sayısal değerleri çıkarıldı. Bunların dağılımındaki yüzdeleri gösterildi. Ayrıca akrabalık olan olguların akrabalığın yakınlık veya uzaklığına göre dereceleri yapıldı. Birinci derecede yabancı kimseyle evlilik yapmış kardeş çocuklarının evliliği için, ikinci derece; anneye veya babaya hala, dayı, teyze olanların çocuklarının evliliği için, üçüncü derece; uzaktan kan yakınlığı olanlar için kullanıldı. Sağlam olguların 885 inde (%85.39) akrabalık saptanmadı. 155 olguda (%14.90) akrabalık vardı. Kan yakınlığı olanların 85 i (%54.83) birinci, 36 sı (%23.22) ikinci, 34 ü (%21.92)

TABLO XVII : Olguların annelerin önceki düşük sayılarına göre dağılımı.

Sağlam Olgılr.	Düşük Sayısı	0	1	2	3	4	5	TOPLAM
Tek Kızlar	Olgu Sayısı	397	91	24	11	5	-	528
	%	75.20	17.26	4.54	3.00	1.00	-	100
Tek Erkekler	Olgu Sayısı	395	85	27	9	4	-	520
	%	75.96	16.34	5.2	1.74	0.76	-	100
Topl.	Olgu Sayısı	792	176	51	20	9	-	1048
	%	75.57	16.80	4.87	1.90	0.86	-	100
Malfor. Olgular	Düşük Sayısı	0	1	22	3	4	5	TOPLAM
Tek Kızlar	Olgu Sayısı	12	3	2	1	-	-	18
	%	66.68	16.70	11.12	5.5	-	-	100
Tek Erkek.	Olgu Sayısı	88	14	6	2	2	-	112
	%	78.58	12.50	5.36	1.78	1.78	-	100
Topl.	Olgu Sayısı	100	17	8	3	2	-	130
	%	76.92	13	6.25	2.33	1.50	-	100

üçüncü dereceden akrabaydı. Malformasyonlu gruptaki olguların 109 unda (%83.84) akrabalık yoktu. 21 bebeğin (%16.15) anne ve babası arasında kan yakınlığı mevcut olup, 13 ü birinci (%61.15), 4 ü (%19.04) ikinci, 4 ü (%19.04) üçüncü dereceden akrabaydı (Tablo XVIII).

Sağlam ve malformasyonlu gruptaki olguların akrabalık yönünden birbirleriyle karşılaştırılmalarında istatistiksel anlamlı olan farklılık saptanmadı ($\chi^2 : 0.54$ $p > 0.50$).

TABLO XVIII ; Olguların anne ve babalarının kan yakınlığı derecelerine göre dağılımı.

Sağlam Olgul.	Akrabalık	Yok	Var	I ^o	II ^o	III ^o	TOPLAM
Tek kız		440	84	47	17	20	524
Tek erkek		445	71	38	19	14	516
Toplam		885	155	85	36	34	1040

Malfor. Olgul.	Akrabalık	Yok	Var	I ^o	II ^o	III ^o	TOPLAM
Tek kız		12	6	4	1	1	18
Tek erkek		97	15	9	3	3	112
Toplam		109	21	13	4	4	130

26 olgu annesinden akrabalık için cevap alınmadı. çoğul gebelikler değerlendirmeye alınmadı.

ANNENİN SİGARA ALIŞKANLIĞI

Annenin içtiği sigaranın malformasyon üzerine etkili olup olmadığını bulmak amacıyla sigara içimi annelere soruldu ve kullandıkları miktar belirtildi. Sağlam grupta 118 (%1107) annenin, malformasyonlu grupta da 12 (%9.2) annenin sigara içtiği saptandı (Tablo XIX). Gruplar sigara içimi yönünden birbirleriyle mukayesesinde istatistiksel farklılık bulunmadı ($D_{max} : 0.038$ $p > 0.50$).

TABLO XIX : Gruplardaki olguların annenin sigara içimine göre derecelendirilerek dağılımları.

Sağl. Olg.	Sig. İçim.	İçmy.	İçiy.	5'den az	5-10 adet	11-20 adet	21'den çok	TCPL.
Tek Kız	Olg. Say. %	474 87.94	65 12.06	37 6.87	15 2.78	5 0.92	8 1.49	539 100
Tek Erk.	Olg. Say. %	474 89.94	53 10.06	32 6.08	13 2.47	5 0.94	3 0.57	527 100
Top.	Olg. Say.	948 88.93	118 11.07	69 6.48	28 2.62	10 0.94	11 1.03	1066 100

Malform. Olgular								
Tek Kız	Olg. Say. %	16 88.88	2 11.12	2 11.12	- -	- -	- -	18 100
Tek Erk.	Olg. Say. %	102 91.07	10 8.93	9 8.04	1 0.89	- -	- -	112 100
Top.	Olg. Say. %	118 90.76	12 9.14	11 8.48	1 0.76	- -	- -	130 100

ANNENİN GEÇİRDİĞİ HASTALIKLAR

Annelere gebelikleri sırasında süregelen hastalıkları olup olmadığı (kalp, diabet, epilepsi gibi), ateşli hastalık geçirip geçirmediikleri soruldu. Birçoğundan alınan bilgilerde güvenirlik az olduğundan hatırlayanların sayısal değerleri verildi (Tablo XX).

TABLO XX : Annenin geçirdiği hastalıkların gruplar içindeki sayısal ve yüzdesel değerleri.

Hastalık Türü	Sağlam						Malform.					
	I.trimestr		II		III		I		II		III	
	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E
Grip. Enf.	21	16	30	35	57	48	-	9	4	10	5	8
Düşük tehd.	5	5	55	5	3	-	-	7	-	-	-	-
Romatizm. kalp hast. hiper tan.	4	5	1	2	2	1	-	1	-	-	-	1
Sistemik enf.	10	6	14	11	10	14	1	3	3	6	-	-
Diğer hast.	8	6	10	5	16	19	-	4	1	2	-	1
Geçiren	48	38	60	58	88	82	1	24	8	18	5	10
Geçirmeyen	Kız : 296		Erkek : 289				Kız : 6		Erkek : 68			

ANNENİN ALDIĞI İLAÇLAR:

İlaçlar annelere alıp almadıklarına göre, daha sonra da ilaç alanlardan cinsi şeklinde soruldu. Tablo XXI de gösterildiği şekilde ilaçlar farmakolojik gruplarına göre sınıflandı. Sağlam ve malforme grup annelerinin aldığı ilaçlara göre mukayesesinde önemli farklılık bulunamadı ($\chi^2 : 1.085$ $p > 0.20$) (Tablo XXI).

MALFORMASYONLU BEBEKLER :

Araştırmada ölü doğumlar katılmaksızın malformasyon prevalansı %10.57 olarak bulundu.

Malformasyonlar tek veya çoğul olarak cinsiyetlere göre sınıflandırıldı. Kız çocuklarında 14 olguda (%10.76), erkeklerde 102 sinde (%78.46) tek malformasyon; kızlarda 4 (%3.07), erkeklerde 10 (%7.69) olguda çoğul malformasyon bulundu. Erkeklerde malformasyonlar istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fazla bulundu (Tablo XXII).

TABLO XXI : Gruplardaki olguların ilaç alımlarına ve alınan ilacın cinsine göre dağılımları.

Sağlam Olgul.	Alınan ilaçl.	Alıyor	Almıyor	Alınan ilacın cinsi						Toplam
				P.vit.	Analj.	Antb.	Horm.	Bilinm.	Diğer.	
88										
Tek	Olgu	192	347	231	44	27	19	18	46	385
Kız	Sayısı	35.63	64.37	60	11.43	7.02	4.93	4.67	11.94	100
	%									
Tek	Olgu	169	358	214	57	26	14	15	46	372
Erk.	Sayısı	32.07	67.93	57.53	15.33	6.99	3.76	4.03	12.36	100
	%									
Topl.	Olgu	361	705	445	101	53	33	33	92	757
	Sayısı	33.86	66.14	58.79	13.35	7.00	4.35	4.35	12.16	100
	%									
Malform. Olgular										
Tek	Olgu	55	13	8	4	2	1	-	2	17
Kız	Sayısı	--	-	-	-	-	-	-	-	Hesaplanmadı
	%									
Tek	Olgu	45	67	50	9	5	5	5	11	85
Erk.	Sayısı	40.17	59.83	58.82	10.58	5.88	5.88	5.88	12.96	100
	%									
Topl.	Olgu	50	80	58	13	7	6	5	13	102
	Sayısı	38.46	61.54	56.87	12.75	6.87	5.88	4.90	12.74	100
	%									

TABLO XXII : Cinsiyete göre tekli ve çoğul malformasyonların dağılımı.

	Kız	Erkek	Toplam
Sağlam	539	527	1066
Tek	14	102	116
Çoğul	4	10	14
Toplam	557	639	1196

χ^2_f 74.1 $p < 0.001$
çoğul gebelikler tablo dışı bırakılmıştır.

Majör ve minor olarak ayır mda; kızlarda 11 olguda (%8.46) majör, 7 olguda (%5.38) minör, erkeklerde 17 sinde (%13.07) majör, 95 inde (%73.07) minör malformasyon saptandı. Minör olanlar istatistiksel olarak önem gösteren farklılıkla erkeklerde çok görüldüler (Tablo XXIII).

TABLO XXIII : Cinsiyete göre majör ve minör malformasyonların dağılımı.

	Kız	Erkek	Toplam
Sağlam	539	527	1066
Majör	11	17	28
Minör	7	95	102
Toplam	557	639	1196

χ^2_f 62.77 $p < 0.001$

çoğul gebelikler tablo dışı bırakılmıştır.

Malformasyonlar ayrıca sistemlere göre sınıflandırılmışlardır. Santral sinir sistemi malformasyonlarına tüm popülasyonda 8.13/1000 oranında rastlanılmıştır. Toplam 10 olgu görülmüş bunların 3 ünde mikrosefali, 2 sinde anensefali, 2 sinde meningomyeloselel hidrosefali ile beraber, bir olguda tek başına meningocele, 2 olguda spina bifida saptanmıştır.

Sindirim sistemi malformasyonlarına diğer sistemlere göre daha çok rastlanılmıştır. Dudak yarığı bir, damak yarığı bir, dudak ve damak yarığının beraberliği bir olguda gösterilmiştir. En yüksek sıklığı 7 olgu ile frenulum kısalığı almıştır. Kusma şikayeti ile serviste takip edilen ve sepsis tablosunda kaybedilen bir bebeğin otopsisinde barsaklarda malrotasyon bulundu. Tüm popülasyonda sindirim sistemi malformasyonları 9/1000 oranında saptandı.

Doğumda konjenital kalp hastalıklarının tespit edilmesi güçtür. Çalışmamızda 6 bebekte kalp hastalığı düşünülmüş, bir olguda yapılan otopsi ile bu desteklenmiştir. 25 nolu bebekte atrioventriküler seviyede 0.5 cm lik bir defekt ile beraber atrioventriküleris kommunis (Cushion defekti), cribriform foramen ovale, bilateral ventriküler dilatasyon, triküspit ve mitral kapakçıklarında defekt bulundu.

Ekstremité malformasyonlarına 13 olguda rastlanılmıştır. Bazıları tek, bazıları da başka malformasyonlarla birlikte gözlenmiştir. 5 inde polidaktili, 2 sinde sindaktili, 5 tanesinde pes-equinovarus deformitesi bulundu. Bir bebekte radial agenezi saptandı. Tüm popülasyondaki oran 10.57/1000 şeklindeydi.

Genitoüriner sistem malformasyonları diğer sistem malformasyonları ile birlikte sık görüldü. 79 bebekte (%6.4) minör ürogenital sistem malformasyonu saptanmıştır. Bunların 57 si hidrosel, 11 i inmemiş testis, 3 ü re raktıl testis, 8 tanesi hipospadiastı. Karında kitle nedeniyle otopsi yapılan olgumuzda infantil tipte polikistik böbrek, hidroselle birlikte (31 nolu olgu) bulundu. Genitoüriner sistem anomalileri %6.6 oranında bulundu. Bir olguda (11 nolu) Down sendromu düşünülmüş, bu kromozom analizi ile de desteklenmiştir.

Belli bir sistem içinde sınıflandırılamayan 7 olguya rastlanıldı. Tüm olgular sistemlere göre birbiri ardısıra tabloda gösterildi. (Tablo XXIV)

KROMOZOM ANALİZLERİ :

Majör ve çoğul malformasyonu tespit edilen 21 olguda kromozom çalışması yapıldı. Tüm olguların 7 tanesi erkek, 14 tanesi kızdı. 2 kız olguda kromozom sayısı için yeterli metafiz plağı üretilemedi. Diğer bebeklerde seks kromozomu ile ilgili anormallik saptanmadı. Otosomal kromozomlardan bir bebekte sayısal fazlalık bulundu. G kromozomu grubundaki sayısal fazlalık 21 trisomi olarak kabul edildi. Yapısal bozukluklar kromozom ve kromatid tipi kırıklar, endoredüplikasyon (kromatidlerin bölünmeye hazırlık olmak üzere birbirini eşlemeleri, fakat hücre bölünmesi olmadığı için sentromerlerden birbirlerine tutunmuş çok sayıda kromatidlerden oluşmuş kromozomların ortaya çıkması) olarak değerlendirildi. 15 olguda kromatid tipi kırık, 2 olguda kromozom tipi kırık, 2 olguda da endoredüplikasyon görüldü (Tablo XXVI)

TABLO: XXIV:

S.S.SİSTEMİ MALFORMASYONLARI

Klinik Tanı	Olgu sayısı	Cins	Anne Yaşı	Baba Yaşı	Gebelik Sayısı	Akrabalık	Düşük Sayısı	Gebelik Haftası	Doğum Ağırlığı	Boy	Baş Çevresi
Anensefali	1	Erkek	17	21	1	-	-	40	3200	50	30
Anensefali	2	Erkek	25	26	2	+	-	40	2400	50	29
Mikrosefali	3	Kız	24	25	2	-	-	40	3000	48	31
Mikrosefali + Kulekafa	4	Erkek	22	24	1	-	-	37	2800	52	32
Mikrosefali	5	Erkek	24	26	2	+	-	40	2700	48	31
Hidroresefali + Menenqomyelose	6	Kız	20	25	2	+	-	40	3200	50	35
Hidroresefali Menenqomyelose	7	Erkek	26	30	2	-	-	40	3200	50	36
Menenqose	8	Kız	25	28	2	-	-	40	3300	50	35
Spina bifida	9	Kız	20	22	2	-	-	40	3100	49	34
Spina bifida	10	kız	20	23	1	-	-	40	3000	50	35

DOWN SENDROMU

Down Sendromu	11	Kız	40	42	9	-	-	40	3000	48	33
---------------	----	-----	----	----	---	---	---	----	------	----	----

SİNDİRİM SİSTEMİ MALFORMASYONLARI

Klinik Tanı	Olgu no'su	Cins	Anne Yaşı	Baba Yaşı	Gebelik Sayısı	Akrabalık	Düşük Sayısı	Gebelik Haftası	Doğum Ağırlığı	Boy	Baş Çevresi
Yarık damak yarık dudak	12	Erkek	24	26	2	+	-	40	2700	48	33
Yarık damak	13	Kız	27	34	2	-	-	40	3000	50	35
Yarık dudak	14	Erkek	23	35	1	-	-	35	2800	47	33
Doğustan diş	15	Kız	26	30	2	-	-	40	3000	49	34
Yanakta papillom	16	Erkek	26	29	6	-	4	40	3400	50	36
Kısa frenulum	17	Erkek	19	23	2	+	-	40	3600	50	35
Kısa frenulum	18	Erkek	20	25	2	-	-	40	3000	50	35
Kısa frenulum	19	Erkek	20	23	1	-	-	40	3000	49	34
Kısa frenulum	20	Kız	28	30	3	-	-	40	4200	50	36
Kısa frenulum	21	Erkek	33	34	7	-	2	40	3500	50	36
Kısa frenulum	22	Kız	27	35	9	+	3	40	3200	50	35
Kısa frenulum	23	Kız	28	28	3	+	-	38	3000	50	35

KONJENİTAL KALP HASTALIĞI

Klinik Tanı	Olgu no'su	Cins	Anne Yaşı	Baba Yaşı	Gebelik Sayısı	Akrabalık	Düşük sayısı	Gebelik Haftası	Doğum Ağırlığı	Boy	Baş Çevresi
4/6 ^o sistolik üfürüm	24	Erkek	23	29	2	-	-	40	2700	50	34
2/6 sistolo-diastolik üfür.	25	Erkek	20	25	1	-	-	40	2100	50	35
3/6 ^o sistolik üfürüm	26	Erkek	19	20	1	-	-	40	2900	48	34
3/6 ^o sistolik üfürüm	27	Erkek	26	27	1	-	-	40	3600	50	36
3/6 ^o sistolo-diastolik üfür.	28	Kız	21	25	2	-	-	40	4200	50	35
3/6 ^o sistolik üfürüm	29	Erkek	20	26	2	-	-	40	2800	50	35

EKSTREMİTE MALFORMASYONLARI

Klinik Tanı	Olgu no.su	Cins	Anne Yaşı	Baba Yaşı	Gebelik Sayısı	Akrabalık	Düşük Sayısı	Gebelik Haftası	Doğum Ağırlığı	Boy	Baş Çevresi
Polidaktili	30	Kız	20	28	1	+	-	36	2600	47	33
Polidaktili	31	Erkek	27	28	2	-	-	40	3500	51	36
Polidaktili	32	Kız	28	30	2	+	-	40	4200	50	34
Polidaktili	33	Erkek	26	34	2	-	1	40	3300	50	34
Sindaktili	34	Erkek	22	19	2	-	-	40	3400	50	35
Sindaktili	35	Kız	20	30	2	+	-	40	3400	50	35
Polidaktili Pes ekino varus	36	Erkek	24	26	2	+	-	40	2700	49	31
Pes ekino varus	37	Kız	27	36	6	-	1	40	3500	50	35
Pes ekino varus	38	Erkek	29	31	4	-	2	40	3200	50	35
Pes ekino varus	39	Kız	40	45	7	-	-	40	3400	50	35
Pes ekino varus	40	Erkek	24	36	4	-	2	40	3200	50	35
Pes ekino varus	41	Erkek	29	33	2	-	-	40	3600	50	36
Radial agenezi	42	Kız	30	35	5	+	-	37	2100	46	33

ÜROGENİTAL SİSTEM MALFORMASYONLARI

Klinik Tanı	Olgu no.su	Cins	Anne Yaşı	Baba Yaşı	Gebelik Sayısı	Akrabalık	Düşük Sayısı	Gebelik Haftası	Doğum Ağırlığı	Boy	Baş Çevresi
İnmemiş testis	43	Erkek	20	25	1	-	-	38	2800	48	34
İnmemiş testis	44	Erkek	29	31	1	-	-	40	3800	50	35
İnmemiş testis	45	Erkek	22	25	1	-	-	40	3000	49	34
İnmemiş testis	46	Erkek	17	23	1	-	-	40	3000	50	34
İnmemiş testis	47	Erkek	41	44	6	-	-	40	3000	50	36
İnmemiş testis	48	Erkek	20	21	1	+	-	40	4000	51	37
İnmemiş testis	49	Erkek	23	36	3	-	-	38	2200	48	33
İnmemiş testis	50	Erkek	40	46	8	-	1	42	3700	50	36
İnmemiş testis	51	Erkek	22	25	1	+	-	40	3100	50	34
İnmemiş testis	52	Erkek	21	24	3	-	1	40	3700	50	35
İnmemiş testis	53	Erkek	31	31	4	-	-	40	4000	50	34
Retraktil test.	54	Erkek	32	33	3	-	-	40	3700	50	35
Retraktil test.	55	Erkek	22	29	5	-	-	40	3800	50	36
Retraktil test.	56	Erkek	24	31	1	-	-	40	3800	50	34

Epispadias	57	Erkek	31	42	3	-	-	40	3700	50	34
Hipospadias	58	Erkek	23	29	2	-	-	40	2700	50	34
Hipospadias	59	Erkek	20	26	2	-	-	40	3000	50	34
Hipospadias	60	Erkek	27	32	1	-	-	40	3300	50	35
Hipospadias	61	Erkek	20	22	1	-	-	40	3200	50	36
Hipospadias	62	Erkek	25	26	1	-	-	40	3100	50	35
Hipospadias	63	Erkek	28	28	2	-	-	40	4000	50	36
Hipospadias	64	Erkek	30	33	3	-	-	41	3000	51	35
Hipospadias	65	Erkek	21	24	4	+	3	40	4200	50	37
Spermatik kordon kisti	66	Erkek	22	26	4	-	2	40	3700	50	35
Sağ testis atrofisi	67	Erkek	28	35	3	-	-	40	3800	50	35
Hidrocel	68	Erkek	28	31	2	-	-	40	3500	49	34
Hidrocel	69	Erkek	19	25	2	-	-	40	4300	50	36
Hidrocel	70	Erkek	32	32	3	-	-	40	3500	50	35
Hidrocel	71	Erkek	24	24	1	-	-	40	3800	50	36
Hidrocel	72	Erkek	20	23	1	-	-	40	3600	50	36
Hidrocel	73	Erkek	26	30	2	-	-	40	3500	50	36
Hidrocel	74	Erkek	20	24	1	-	-	40	300	50	35

Hidroset	75	Erkek	20	28	1	-	-	40	3400	50	34
Hidroset	76	Erkek	27	26	3	-	-	40	4000	50	36
Hidroset	77	Erkek	24	28	2	-	-	40	3400	50	35
Hidroset	78	Erkek	23	28	1	-	-	40	3700	48	35
Hidroset	79	Erkek	34	35	7	-	2	40	4100	50	37
Hidroset	80	Erkek	25	30	4	-	2	40	3500	50	36
Hidroset	81	Erkek	19	26	2	-	1	40	3300	50	35
Hidroset	82	Erkek	26	33	4	+	1	40	3100	50	35
Hidroset	83	Erkek	22	20	3	+	-	40	3800	50	35
Hidroset	84	Erkek	20	23	1	-	-	40	3700	50	36
Hidroset	85	Erkek	21	29	2	-	-	40	4000	50	35
Hidroset	86	Erkek	21	26	1	-	-	40	3200	50	36
Hidroset	87	Erkek	34	38	3	-	1	40	3900	50	35
Hidroset	88	Erkek	34	35	1	+	-	40	3900	50	37
Hidroset	89	Erkek	29	32	7	-	-	40	3600	50	36
Hidroset	90	Erkek	25	29	2	-	-	40	3700	50	36
Hidroset	91	Erkek	35	38	5	-	-	40	3700	50	36
Hidroset	92	Erkek	26	32	5	-	1	40	3500	50	36
Hidroset	93	Erkek	20	23	1	-	-	40	3100	50	36

Hidrozel	94	Erkek	23	25	3	+	1	40	3400	50	35
Hidrozel	95	Erkek	18	20	1	-	-	40	3000	50	35
Hidrozel	96	Erkek	24	25	3	-	-	40	4600	50	35
Hidrozel	97	Erkek	24	23	1	-	-	40	3300	50	36
Hidrozel	98	Erkek	24	28	3	-	1	40	4300	50	35
Hidrozel	99	Erkek	19	25	1	-	-	40	3200	50	36
Hidrozel	100	Erkek	30	33	3	-	1	40	4400	50	37
Hidrozel	101	Erkek	23	28	2	-	-	40	3000	49	34
Hidrozel	102	Erkek	26	27	3	+	1	40	4100	50	36
Hidrozel	103	Erkek	20	25	1	-	-	40	3200	50	36
Hidrozel	104	Erkek	23	27	2	-	-	40	3400	50	35
Hidrozel	105	Erkek	28	25	3	-	-	41	3800	50	36
Hidrozel	106	Erkek	30	32	3	-	-	40	3900	50	36
Hidrozel	107	Erkek	31	34	5	-	2	40	4000	50	37
Hidrozel	108	Erkek	28	35	3	-	-	40	3600	50	36
Hidrozel	109	Erkek	30	40	3	-	-	32	2200	45	31
Hidrozel	109	Erkek	22	22	1	+	-	42	3700	51	35
Hidrozel	110	Erkek	23	28	2	-	-	40	4200	50	36
Hidrozel	111	Erkek	19	23	1	-	-	40	4000	49	35

Hidrozel	112	Erkek	32	34	2	-	-	40	3600	51	36
Hidrozel	113	Erkek	24	28	1	-	-	40	3400	50	35
Hidrozel	114	Erkek	24	30	2	-	-	41	3200	50	36
Hidrozel	115	Erkek	28	38	2	-	-	40	3900	51	37
Hidrozel	116	Erkek	25	27	3	-	1	40	3700	50	36
Hidrozel	117	Erkek	26	30	2	-	-	40	3900	51	37
Hidrozel	118	Erkek	29	36	4	-	-	40	3700	50	36
Hidrozel	119	Erkek	20	25	1	-	-	40	4100	51	35
Hidrozel	120	Erkek	24	33	4	-	-	40	3900	51	35
Hidrozel	121	Erkek	19	23	1	-	-	40	3900	51	37
Hidrozel	122	Erkek	29	31	4	-	-	40	3700	50	36
Hidrozel	123	Erkek	20	22	1	-	-	40	3900	50	38
Hidrozel	124	Erkek	26	32	3	-	1	40	3400	50	35

SINIFLANDIRILAMAYAN MALFORMASYONLAR

Klinik Tanı	Olgu no'su	Cins	Anne Yaşı	Baba Yaşı	Gebelik Sayısı	Akrabalık	Düşük Sayısı	Gebelik Haftası	Doğum Ağırlığı	Boy	Baş Çevresi
Başta asimetri	125	Erkek	29	32	1	-	-	40	4000	50	37
Ekstropiyon	126	Erkek	26	27	3	+	-	40	4000	50	36
Kulakta farklı kıvrım	127	Erkek	24	25	2	-	-	40	3600	50	36
İchtiosis	128	Erkek	26	30	4	-	-	40	2600	50	35
Kavernöz hemanjiom	129	Erkek	33	47	5	-	1	40	4100	51	37
Geniş kapiller hemanjiom	130	Erkek	37	50	2	-	1	40	4150	50	37

TABLO XXV Çoğul malformasyonlu olguların vücut sistemlerine göre dağılımlarının özellikleri

Olgu	Kardiyovasküler Sistemi	Gastroentest. Sistemi	S.S.Sistemi Sistemi	Ürogenital Sistemi	İskelet Sistemi	Diğerleri
H.D. ♂	-	Yarık damak yarık dudak dilde papillom	mikrosefali encephalose	Penis agenez. testis hipop.	Polidaktili	-
H.T. ♂	III ^o -IV ^o sistolik üfürüm	-	-	Hipospadias	-	-
G.K. ♀	-	-	Meningose hidrosepal	-	Clubfoot	-
M.Ö. ♂	A.S.D V.S.D Cushion defekti	-	-	Hidrosel	-	-
Z.K. ♀	-	-	-	-	Radial agenez	atipik yüz çekik göz
N.U. ♂	-	-	Kule kafa	Hidrosel	-	-
T.B. ♀	III-IV sist üf.	-	Meningose	-	-	-
E.B. ♂	-	-	Hidrosepal meningomiyelose	-	-	-
N.Y. ♀	-	-	Frontal lobta mikrogria	Polikistik böb.	-	-
H.G. ♂	-	Karında kitle	acayıp yüz gör.	Mesane bölge- sinde kitle	Kısa ekstre- mite	Kulaklar düşük
M.S. ♂	-	-	-	Hipospadyas	-	çekik göz
R.A. ♂	-	Yüksek damak	Anensefali	-	-	Ekzoftalmi
Z.A. ♂	-	-	Başta asimetri	Hidrosel	-	-
A.B. ♂	-	Barsaklarda malrotasyon	-	Böbreklerde rotasyon anom.	-	-
B.D. ♂	-	-	Mikrogria	polikistik böbrek	Polidaktili	-

TABLO XXVI Malformasyonlu olgularda kromozom yapılarının özellikleri.

Sıra	Adı Soyad.	Cinsiyeti		Malformasyon cinsi	Plaktakrom. sayımı (adet)			Kromozom kuruluşu	Bulunan yapısal bozukluk.		
		E	K		45	46	47		Kromatid tipi kir.	Kromozom tipi kir.	Endore duplikas.
1	E.B.	♂		Meningomyeloseel hidrosefali	2	19	-	46.XY	+	-	-
2	B.U.	♂		Kule kafa	-	26	-	46.XY	-	-	-
3	S.S.		♀	Club foot	1	25	-	46.XX	+	-	+
4	T.B.		♀	Meningoseel	2	31	-	46.XX	+	-	-
5	Ç.B.		♀	Polidaktili	2	30	-	46.XX	+	-	-
6	Ç.B.		♀	Sindaktili	1	26	-	46.XX	+	-	-
7	A.E.		♀	Polidaktili	1	25	-	46.XX	+	-	-
8	B.U.		♀	Yarık damak-dudak	-	30	-	46.XX	+	-	-
9	H.G.		♀	Acayip yüz görün.	1	30	-	46.XX	-	-	-
10	K.B.		♀	Atipik yüz radius agenezisi	1	47	-	46.XX	+	-	-
11	K.B.		♀	Meningomiyeloseel	Üreme tespit edilmedi						
12	B.Ş.	♂		Hipospadias çekik göz	32	-	-	46.XY	+	-	-
13	F.D.		♀	Yarık damak	1	52	-	46.XX	-	+	-
14	B.S.	♂		Clubfoot	3	59	-	46.XY	+	-	+
15	S.Y.		♀	Kalp te üfürüm (3 ^o -4 ^o)	3	27	-	46.XX	+	-	-
16	B.D.	♂		Acayip yüz gör. yarık damak-dudak, mikrosefal	3	27	1	46.XY	-	-	-
17	E.Ö.		♀	Mongolizm sol elde simianline	-	1	29	47.XX.G-	+	-	-
18	N.U.	♂		Sağ testis atrofisi	2	23	-	46.XY	+	-	-
19	B.Y.		♀	Polidaktili	1	58	2	46.XX	+	-	-
20	Y.Ç.	♂		Clubfoot	-	25	-	46.XY	+	-	-
21	F.B.		♀	Yarık damak-dudak	Üreme tespit edilemedi						

T A R T I Ş M A

Perinatal mortalite nedenleri içinde konjenital malformasyonlar önemli bir yer tutarlar. Konjenital malformasyonların, gebelikte risk kabul edilen bazı faktörlerin önlenmesi ile azaltılabileceği kabul edilmektedir. Risk faktörleri olarak kabul edilen bazı etkenler; anne yaşının 18 den küçük 35 den büyük olması, doğum sayısının dörtten fazla olması, akraba evlilikleri, annenin sigara alkol gibi alışkanlıkları, önceki gebelik öyküsü gebelikten önce bilinen risklerdir^{1,2,13}.

Konjenital anomaliler neonatal mortalitesinin %15 inden sorumlu olarak 3. sırada yer alırlar. Malformasyonların bu gün için bile %65-70 nedeni bilinmemekle beraber yakın çevremizi tanıyarak, mevcut risk faktörlerini ortadan kaldırııcı önlemler alarak gerektiğinde yapılacak genetik danışma yararlı olacaktır. Bu da toplum sağlığı yönünden önemlidir.

Yeni doğanlarda konjenital malformasyon prevalansı Klalili⁶ %2.5, Holmes²⁰ %2.6, Feringold¹³ %4, Evans ve arkadaşları⁴⁷ %2.8, Say ve arkadaşları⁴ %8.6, Christianson⁴⁸ %14.4 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda bu oran %10.57 olarak bulundu. Christianson aynı çalışmasında major konjenital malformasyonları %10.35 olarak bulmuştur. Bulgularımız literatür ile uyumlu kabul edilip, bize malformasyon prevalansının çok

geniş oranlarda değiştiğini gösterli. Yapılan çalışmalarda farklı değerler çeşitli nedenlerden kaynaklanmaktadır. Gelişim defektinden neyin belirtilmek istendiği konusunda tam bir fikir birliğinin olmayışı, araştıracının dikkati ile paralel olarak gözlenebilen bazı minör malformasyonlar, ölü doğumların çalışma kapsamına alınıp alınmadığının bilinmemesi etki eden bazı faktörlerdir. Ayrıca artık yüzeysel defektlerin gözlenmeyip otopsi çalışmalarıyla iç yapısal bozuklukların da iyi tanımlanabilmesi önemlidir. Çalışmamıza ölü doğumların alınmaması, birçoğuna otopsi yapılmamasına rağmen malformasyon prevalansının yüksek olması çevresel etkenler ve akraba evliliklerinin etkisini düşündürmüştür.

Konjenital malformasyonların sıklığı cinsiyete göre değişkenlik göstermektedir. Genel olarak erkeklerde kızlara göre daha fazla görülmektedir. Bunun nedeni belli değildir^{4,18,49}.

Ülkemizdeki malformasyonlarla ilgili çalışmalarda erkeklerde kızlara göre daha fazla bulunmuş, bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı saptanmıştır. Say ve arkadaşları⁴ tek malformasyonları erkeklerde daha çok, Kayan ve arkadaşları⁵⁰ da çoğul malformasyonları daha fazla bulmuşlardır.

Çalışmamızda 102 erkek olguda tek, 10 olguda çoğul malformasyon saptanırken, kızlarda 14 olguda tek 4 olguda da çoğul malformasyon bulunmuştur. Major ve minör malformasyonlar erkeklerde daha fazla görülmüş olup, bu istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($\chi^2:62.77$ $p < 0.001$). Ayrıca tek malformasyonların çoğul olanlara göre erkeklerde daha fazla olduğu görüldü ($\chi^2:74.1$ $p < 0.001$).

Literatürde konjenital malformasyonlu bebeklerin sağlam popülasyondaki bebeklere göre daha düşük doğum ağırlıklı olacağı belirtilmektedir^{42,51}. Smith de⁸ malformasyonlu bebeklerde doğum ağırlığının düşük olması yanında boyun da kısa olacağını bildirmiştir. Ülkemizde Say ve arkadaşları⁴ çalışmalarında sağlam kız çocuklarının tek ve çoğul malformasyonlu olanlardan doğum ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi yönünden büyük olduğunu bildirmişlerdir. Erkeklerde ise sağlam olanların malformasyonlu olanlardan doğum ağırlığı yönünden büyük olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda ise sağlam kızlar malformasyonlu gruptan doğum ağırlığı ve boy uzunluğu yönünden farklı bulunmadı. Baş çevresi malformasyonlu grupta daha küçük bulundu ($t:3.8$ SD:557 $p < 0.001$). Kızlarda toplam 18 adet malformasyon görülmesine rağmen bunların 5 tanesinin SSS malformasyonlu olması bu olguların ortalama baş çevrelerinin 32.7 santim olarak ölçülmesi oranları etkilemiş olabileceği düşünüldü. Ağırlık ise malformasyonlu grupta daha fazla bulundu. Diğer bütün parametrelerde erkek olgular daha büyük saptandı. Cinsiyet farklılığının etkili olabileceği ile yorumlandı. Gebelik haftası ortalama 39.41 ± 0.15 hafta bulundu. Tüm gruplardaki karşılaştırmalarda istatistiksel önemli olan farklılık saptanamadı. Sağlam tek çocuklar ikiz olgularla karşılaştırıldığında tüm parametrelerde ikizler küçük bulundu. Tüm parametreler gebelik haftası ile uyumluluk gösteriyordu.

Anne yaşının 18 den küçük, 35 den büyük olması bebek için risk kabul edilmektedir. Çünkü genç annelerde çoğunlukla

düşük doğum ağırlığı görülürken ileri yaşlı annelerde konjenital malformasyonların sık görüldüğü bilinmektedir⁵². Down sendromu en iyi bilinen örnektir^{20,53}. Bazı çalışmalarda ise anne yaşı ile konjenital malformasyon arasında ilişki kurulamamıştır⁴.

Çalışmamızda ortalama anne yaşı 25.04 ± 0.27 yaş, sağlam çocuklarda 24.93 ± 0.215 , malformasyonlu çocuklarda 26.23 ± 1.02 yaş olarak bulunmuştur. Malformasyonlu olgulardaki anne yaşı biraz büyük büyük görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($t:1.314$, $SD:123$ $p > 0.20$). Ancak bir olgumuzda Down sendromu düşünülmüş, kromozom analizi ile de desteklenen bu olgumuzun anne yaşı 40 gebelik sayısı da 9 olarak bulunmuştur. Bu da anne yaşının Down sendromu için etkili olabileceğinin lehinedir.

İleri baba yaşı akondroplazi gibi konjenital anomali-lerin meydana gelmesini k 1 ylaştıran bir faktör olabilir²⁰. Say ve arkadaşları⁴ çalışmalarında tek çocuklarda kız ve erkekler arasında baba yaşı yönünden farklılık tespit etmezlerken, tek çocukların ikizler ile karşılaştırmalarında ikizlerin baba yaşının teklerden daha büyük olduğunu görmüşlerdir. Aradaki farkın istatistiksel önem taşıdığını belirtmişlerdir. Sağlam ve malformasyonlu grupların karşılaştırmalarına yayınlarda rastlayamadık.

Çalışmamızda ortalama baba yaşı 28.57 ± 0.32 bulunurken sağlam ve malformasyonlu gruptaki olguların karşılaştırmalarında farklılık bulunamadı ($t:1.536$ $SD:128$ $p > 0.10$). İkiz bebekler tek bebeklerle karşılaştırıldığında baba yaşı ikiz bebeklerde daha büyük bulundu ($t:216$ $SD:555$ $p < 0.05$). Bu bulgu Say ve arkadaşlarının çalışması ile uyumluydu.

Doğum sayısının artması ile doğumsal sakatlıklar riskinin arttığı bildirilmektedir^{52,54}.

Çalışmamızda % 36.7 oranında ilk gebeliğe, % 27.4 oranında ikinci gebeliğe rastlanılmıştır. Sağlam ve malformasyonlu bebeklerin cinsiyet farkı gözetmeksizin gebelik sayıları yönünden dağılımları önemli bulunmadı ($D_{max} : 0.059$ $p > 0.20$). Olgu annelerindeki gebeliklerin büyük çoğunluğunun birinci veya ikinci gebelik olması nedeniyle çoğul gebeliklerin malformasyonlar üzerine etkisi konusunda yorum yapılmaksızın bulgu olarak verilmiştir.

Resesif geçişli genetik hastalıklarda, heterozigot taşıyıcıları bir araya getirerek homozigot hasta ve doğumsal sakatların oluşması riskini arttıran akraba evliliklerinin; genel popülasyonda konjenital malformasyonlarında arttırdığı bildirilmektedir^{19,52,55,56}. Bazı yayınlarda akraba evlilikleri ile konjenital malformasyonlar arasında ilişki kurulamamıştır^{4,57}.

Çalışmamızda sağlam grupta % 14.9 oranında akrabalık bulundu. Bunların % 54.8'i birinci derece, % 23.2'si ikinci derece, % 21.9'u üçüncü dereceydi. Malformasyonlu grupta % 16.15 oranında akrabalık saptandı. Başaran'ın⁵⁸ Diyarbakır yöresindeki çalışmasında merkezde % 33.58, köylerde % 40.9; Kalyoncu⁵⁷ Silivride Fener köyünde % 1, Rize Maden köyünde % 47; Say ve arkadaşları⁴ Ankara doğumevinde % 21.4 kan yakınlığı evlilik buldular.

Çalışmamızdaki akraba evliliği oranı Orta Anadolu şehri olması ile Ankara'daki çalışmaya oldukça yakın bulundu. Başaran ve Kalyoncunun şehir merkezi ve köy farkını sadece merkezde çalıştığımız için saptayamadık. Konjenital malformasyonlar ile ak-

balık arasında istatistiksel önemliliği olan bağıllık kurulamadı (χ^2 : 0.54 $p > 0.50$). Buda Kalyoncu, Say ve arkadaşlarının çalışmaları ile uyumlu bulundu. Çalışmamızdaki saptanan malformasyonların çoğunun genetik geçişi bilinenler dışında olması akrabalığın önemliliğini azaltmış olabilir.

Annenin sigara kullanımının bebeğin doğum ağırlığını azaltmakla beraber konjenital anomali insidansını arttırdığı birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir^{1,20,28,33,34,48,59,60,61}. Ancak bütün çalışmalarda ortak olan annelerin çok fazla (günde 20 adedin üzerinde) sigara içmesi gerekliliğidir^{48,59,60}. Günde 5-10 adet arası sigara içen anneler konjenital malformasyon yönünden çok az önemlilik gösterirler. Konjenital anomali görülme sıklığında sigaranın etkisi diğer etyolojik nedenlerin küçük bir parçasıdır. Bazı yayınlarda sigara içenlerde konjenital anomali riskinin artmadığı, düşükleri yaratabileceği belirtilmektedir. Çok az bir ihtimalle nöral tüp defektlerini arttıracığı belirtilmiştir^{47,62}.

Çalışmamızda sağlam olgularda 948 (%88.93) bebek annesinin sigara içmediği, 118 (%11.07) annenin sigara içtiği saptandı. Malformasyonlu olgularda 12 (%9.2) anne sigara içerken, 118 (%90.8) anne sigara içmiyordu. Grupların bu yönden karşılaştırmalarında istatistiksel farklılık bulunamadı (D_{max} : 0.038 $p > 0.50$). Sonuç olarak sigara içiminin malformasyon yönünden bebekleri etkilemediği kararına varıldı. Ancak gerek sağlam gruptaki gerekte malformasyonlu gruptaki olgu annelerinin büyük çoğunluğu 10 adetten az sigara içmekteydi. Bunun sigaranın etkisi için ortaya çıkan sonucun önemliliğini azaltabileceği düşünüldü.

Annelerin gebelik döneminde çeşitli teratojenik ajanlarla etkilenmesi, bebekte konjenital malformasyonlara yol açtığı bir çok yayında bildirilmiştir^{1,20,21,26}. Ayrıca annenin mevcut hastalıklarıda (fenilketonüri, diyabet gibi) bebek için risk faktörleri teşekkül eder^{1,10,30}. Sağlam gruptaki annelerin 585 tanesinin hiçbir trimestrede hastalık geçirmediği, 374 tanesinin tüm gebelik süresince bir veya birkaç kez hasta oldukları öğrenildi. Alınan bilgilerin güvenilirliği çok az olduğundan sadece bulgu olarak verildi.

Sağlam olgu annelerinin % 66.14'unun, malformasyonlu olgu annelerinin % 61.54'unun ilaç aldığı öğrenildi. Alınan ilaçların büyük çoğunluğunun doktor tarafından verildiği, daha çok kulla polivitamin olduğu dikkati çekti. Teratojenik nitelikli ilaç az olduğundan sonuçlarımız bulgu olarak verildi.

Erkek olgularda malformasyonların daha sık görüldüğü ve bunun nedeninin belli olmadığı bilinmektedir^{4,18,49}. Carter⁶³ sistemlere görede malformasyonların seçici özellik göstererek cinsiyet farkının olduğunu bildirmektedir. Şöyleki pilor stenozu, aort stenozu, yarık dudak ve damak erkeklerde daha fazla görülürken konjenital kalça çıkığı, patent ductus arteriosus kızlarda daha fazla görülmektedir. Çalışmamızda en belirgin farklılık ürogenital sistem malformasyonlarında dikkati çekti. Erkeklerde 82 olguda çeşitli derecelerde malformasyon bulunurken kızlarda hiç gözlenmedi. Bu özellik kız çocuklarında ürogenital sistem malformasyonlarının yenidoğan döneminde saptanmasının zor olması ile yorumlandı.

Bir kaç sistemi tutan malformasyonların özellikle ölü doğum ve neonatal ölümlerde daha yüksek oranlarda olduğu bildirilmektedir^{1,2}. Tekli malformasyonlar Naderi⁵⁶ %72, Say ve arkadaşları⁴⁹ %85, çalışmamızda %89 olarak; çoğul malformasyonlar Naderi⁵⁶ tarafından %12'si iki, %14'u üç, Say ve arkadaşları⁴⁹ %14, çalışmamızda %11 olarak bulunmuş ve literatür bulguları ile uyumlu kabul edilmiştir.

Vücut sistemleri dikkate alınarak yapılan sınıflandırmalarda santral sinir sistemi malformasyonlarının coğrafi farklılıklar gösterdiği bildirilmektedir^{14,63}. Ölü doğumların katılıp katılmadığının belirtilmediği birkaç çalışmada S.S.S malformasyonlarını Himmelberg⁶⁰ 11.5/1000 doğumda, Say ve arkadaşları⁴⁹ (Ölü doğumlar katılmadan) 4.6/1000 doğumda, Christianson⁴⁸ 13.32/1000 doğumda, Naderi⁵⁶ 6.7/1000 doğumda bulmuşlardır. Çalışmamızda 10 olguda S.S.S malformasyonu(8/1000 doğumda) bulundu. Say ve arkadaşlarının çalışması ile birlikte düşünülür yurt dışında yapılan çalışmalar ile karşılaştırılırsa ülkemizde S.S.S malformasyonlarının daha az olduğu sonucuna varılabilir.

Sindirim sistemi malformasyonları siyah popülasyonda beyazlara göre, özellikle yarık damak daha az görülmektedir^{1,64}. Popülasyondaki görülme sıklığını Christianson⁴⁸ 3.2/1000 doğumda Naderi⁵⁶ 4.1/1000 doğumda, Himmelberg⁶⁰ 11.4/1000, Say ve arkadaşları⁴⁹ 3.8/1000 doğumda olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda 9.7/1000 doğumda bulunarak literatürle uyumlu kabul edildi.

Doğumdan hemen sonra konjenital kalp hastalıklarının tümünün teşhisi zordur. Başlangıçta duyulan üfürümlerin önemli bir kısmı konjenital kalp hastalıklarının bir belirtisi olmadığı

gibi, özellikle asiyanotik gruptaki konjenital kalp hastalıklarının doğumda semptom ve fizik muayene bulgusu göstermesi nadirdir. Mc Intosh¹⁵ tarafından yapılan prospektif bir çalışma sonucuna göre, % 43.2'si doğumda, % 38.7'si 6. ayda, geriye kalanı ise bir yaş ve daha sonra tanımlanabilmektedir. Say⁴⁹ 1.7/1000 doğumda, Evans⁴⁷ 3/1000 doğumda, Naderi⁵⁶ 1.1/1000 doğumda konjenital kalp hastalığı saptamışlardır. Çalışmamızda 4.8/1000 doğumda olarak bulundu. Sadece ilk 24 saatteki fizik muayene bulgularına göre düşünülen tanılar içine fonksiyonel üfürümlerde katılmış olabileceğinden çalışmamızdaki oranlar diğerlerine göre yüksek olabilir.

Extremite malformasyonları içinde % 38.46 gibi bir değerle en yüksek sıklık polidaktili ve club footda görüldü. 13 adet çoğul malformasyonun 5 tanesine extremite malformasyonu eşlik ediyordu. Genel olarak extremite malformasyonları 33.2/1000 21.7/1000, 6.9/1000, 11.9/1000 sıklığında bildirilmektedir^{49,60,56,64}. Çalışmamızda 10.5/1000 doğumda olarak bulundu.

Malformasyonların % 65'inin etyolojisi bilinmezken % 25'lik bölümünün genetik nedenli olduğu düşünülmektedir¹⁰. Etiyolojisi bilinen grup içinde % 25 oranı oldukça büyük kısmı kapsar. Warkany¹ malformasyonlu yenidoğanlarda % 4 oranında kromozom anomalisi bulmuştur. Holmes²⁰ majör malformasyonlu yenidoğanlarda % 57 genetik anormallik tespit etmiştir. Jacobs ve arkadaşları⁶⁵ ardısira hastahane doğan 11.680 bebekten yaptıkları çalışmalarında 6.6/1000 doğumda anormal kromozom yapısı bulmuşlardır. Benzer şekilde bir diğer çalışmada Nielsen⁶⁶ majör kromozom bozukluğunu 8.34/1000 doğumda bulmuştur. Bunla-

rin 5.74/1000'ı otosomal kromozomlarda, 2.6/1000'ı sex kromozomlarında idi. Kromozomların D ve G bölümünde kısa kollarındaki anormallikler en çok olanıydı. Ardısıra doğan bebeklerden yapılan toplum taraması şeklindeki çalışmalarda kromozom anormallikleri tespit edilmeye çalışılmıştır. Friedrich⁶⁷ 8.5/1000, Hamerton⁶⁸ 4.6/1000, Lubs⁶⁹ 5/1000 sıklığında kromozom anormalliği bildirmişlerdir. Lubs⁶⁹ anne yaşı 34'un üzerine çıktığı zaman yenidoğan bebeklerdeki kromozom anormalliğinin 15/1000 oranına yükseldiğini bildirmiştir. Machin⁷⁰ çalışmasında malformasyonlu bebeklerin kromozom analizlerini yaparak % 13 değerini buldu.

Çalışmamızda 28 majör malformasyonlu olgunun 21'inde kromozom analizi çalışılabilirdi. Bu olguların birinde majör kromozomal anormallik tespit edildi. Ayrıca 15 olguda kromatid tipi kırık, 2 olgudada kromozom tipi kırık bulundu. Majör kromozom anomalisi kabul edilen bebek Down sendromuna sahipti. 29 adet metafiz plağı sayıldı, hepsinde 47,XX,G+ yapısı görölüyordu. Down sendromunun toplumdaki sıklığı 1.5/1000 doğumda²⁰, 1/800 doğumda⁶⁸, 1.39/1000 doğumda⁶⁷, 0.2/1000 doğumda⁵⁶ bildirilmiştir. Çalışmamızda 0.8/1000 doğumda olarak bulundu. Ancak tüm olgulara kromozom analizi uygulanamamış olması, seçici olgulardaki 0.8/1000 görölme sıklığının diğer literatür çalışmaları ile mukayese edilmemesi gerektiğini düşündürmüştür.

Bu çalışmamızın ileride yapılacak benzer toplumsal çalışmalara ışık tutması ve başka araştırmalarla desteklenmesi yararlılığını arttıracak kanısındayız.

S O N U Ç L A R

- 1- Çalışma kapsamına alınan 1229 bebekten 1066 bebek (%86.73) sağlam tek, 30 bebek (%2.4) ikiz, 3 bebek (%0.08) üçüz olarak bulundu daha çok çocukluluğa rastlanmadı.
- 2- Malformasyonlu çocuk sayısı 130 olarak (%10.57) tesbit edildi.
- 3- Malformasyonlu çocukların 116(%89.23) tanesi tek, 14(%10.77) tanesi çoğul malformasyon gösteriyordu.
- 4- Malformasyonlu olgulara 28(%21.53) tanesi majör, 102(%78.47) tanesi minör malformasyon gösteriyordu.
- 5- Sağlam tek çocukların 539 (%43.85) ı kız, 527 (%42.88)ı erkektir. Cinsler arası farklılığın istatistiksel önem taşımadığı görülmüştür. (χ^2 : 0.57 $P > 0.50$)
- 6- Malformasyonlu çocukların 18(%13.84) tanesi kız, 112(%86.16)sı erkek olup erkeklerde kızlara göre malformasyon önemli derecede yüksekti.Bu istatistiksel olarakta anlamlı bulundu.(χ^2 :59.91 SD : 1 $p > 0.001$)
- 7- İkizler gebelik haftalarının düşüklüğü ile uyumlu olarak sağlam ve malformasyonlu tek çocuklara göre ağırlık,boy ve baş çevresi yönünden küçük bulundular.Sadece anne ve baba yaşı ikizlerde büyük bulundu.
- 8- Sağlam olgularda % 14.90, malformasyonlu olgularda %16.15 akrabalık tespit edildi.Malformasyonlara akrabalığın etkili olduğu saptanamadı. (χ^2 : 0.54 $P > 0.50$)
- 9- 21 olgunun yapılan kromozom analizinde 0.8 /1000 doğumda majör kromozom anomalisi saptandı.

Ö Z E T

Eskişehir ilinde üç aylık sürede doğan 1229 bebek malformasyon sıklığı, malformasyonlarının özellikleri ve kromozom anormallikleri yönünden gözden geçirildi.

Malformasyon prevalansı kısıtlıda olsa % 10.57 olarak saptandı. Sağlam bebeklerle, malformasyonlu bebekler birbirleriyle çeşitli bulgular yönünden karşılaştırılarak literatür verileri ile beraber değerlendirilmiştir.

K A Y N A K L A R

- 1- Warkany, J. ; General Consideration. In ; Warkany J. Congenital Malformations. Chicago ; Year Book Publishers INC, 1971, p.3.
- 2- Jones, K.L. ; Dysmorphology The approach to structural defects of prenatal onset. In ; Vaughan, V.C. III Berhman, R.E. ; Nelson Textbook of pediatrics (12th ed.). Philadelphia ; W.B. Saunders Co. 1983, p.317.
- 3- Cohen, M.J. ; The child with multiple birth defect. Newyork ; Raven Press, 1982, p.5.
- 4- Say, B., Tunçbilek, E., Balcı, S., Yalçın, Z. ; Türk halkında çeşitli konjenital malformasyonların görülme sıklığı. Hacettepe Üniversitesi yayınları, Ankara. No C-12, 1972.
- 5- Drew, J.H., Parkinson, P., Walstab, T.E., et al ; incidences and types of malformations in newborn infants. Med.J Aust., 1: 945, 1977.

- 6- Khalili, A. et al. : An approach to the estimation of the true number of congenital malformations, Pediatrics, 46:712, 1970.
- 7- Burdette, W.J., Gehan, E.A.: Planning and analysis of clinical states. USA: Charles Thomas Co, 1970, p.23.
- 8- Smith, D.W.:: Recognizable patterns of human malformations (2th ed.). Philadelphia : W.B. Saunders Co, 1982, p.3.
- 9- Stedman's Medical Dictionary. USA : Baltimore : The Williams and Wilkins Co, 1972, p.84.
- 10- Brent, R.L., Harris, M.I.: Prevention of embryonic fetal and perinatal disease. Washington; DHEW publication, 1977, p.28.
- 11- The Oxford Universal Dictionary on Historical Principles. Oxford; The Clarendon Press, 1955, p.87.
- 12- Türelci, P. : Tıp Sözlüğü. İstanbul; Pars yayınları, 1978, p.80.
- 13- Feingold, M. : Congenital malformation. In: Avery, B.G.: Neonatology. Philadelphia; JB. Lippincott Co, 1981, p.870.
- 14- Brock, D.J.H. : Biochemical and cytological methods in diagnosis of neural tube defects. In: Medical Genetics II. Philadelphia. W.B. Saunders Co, 1977, p.4.

- 15- İntosh, M.C.R., Merrit, K.K., Richards, M.R., et al.; A study of 5964 pregnancies. *Pediatr.*, 14:505,1954.
- 16- Hook, E.B.; Incidence and prevalance as measures of frequency of birth defects. *Am J. Of Epidemiology*, 116:5, 1982.
- 17- Altemus, L.A., Ferguson, A.D.; Comparative incidence of birth defects in negro and white children. *Pediatr.*, 36:404,1961.
- 18- Hay, S.; Sex differences in the incidence of certain congenital malformations; a reiew of the literature and some new data. *Teratology*, 4:377,1971.
- 19- Başaran, N. ; Tıbbı Genetik. Bilim ve Teknik Yayınevi, Eskişehir. 1985,p.95.
- 20- Holmes, L.B.; Prenatal factors in disaese of children. In: Vaughan, V.C.:III, Behrman, R.E.; Nelson Textbook of pediatrics (12th ed.) Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1983, p.282.
- 21- Calter, H., Warkany,J.; Congenital Malformation (first of two parts). *The New Eng. J. Of Med.*, 308:424,1983.
- 22- Alpay,M.; Gebelikte bebeğe zararlı etkilerde bulunan etmenler. *Hacettepe Cerrahi Bülteni*, 7:3,1974.

- 23- Wallance, H.M.: Factors associated with perinatal mortality and morbidity, Clin. Obstet. Gynec., 13:13,1970.
- 24- Yerushalmy, J.: Relation of birth, gestational age and the rate of intrauterine growth to perinatal mortality. Clin. Obstet. Gynec., 13:107-29,1970.
- 25- Warkany, J., Kalter, H.: Congenital malformations. New Eng. J.of med., 265:993,1961.
- 26- Balcı, S.: Teratojenik ajanlar. Katkı, 6:4,1985.
- 27- Seğmeer,,G.: Konjenital perinatal enfeksiyonlar, Katkı, 6:4,1985.
- 28- Shepard, T.H.: Teratogenic drugs and therapeutic agents. In: Shirkey, H.C.: Pediatric Therapy. ST Louis: The CV Mosby Co, 1980,p.94.
- 29- Tezök, F.: Genetikte temel prensipler ve insan genetiğindeki değerlendirmeleri. Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1977,p.101.
- 30- Tunçer, M., Tunçer, M.: Congenital malformation and maternal diabetes mellitus. The Turkish J. of Pediatr., 23:3,1981.
- 31- Goodlin, R.C., Heidrick, W.P., Papenfuss, H.L., et al.: Fetal malformations associated with maternal hypoxia. Am. J. Obs. Gynec., 140:2,1984.

- 32- Neelleman, H.L., Rabinowitz, M., Leviton, A., et al. : The relationship between prenatal exposure to lead and congenital anomalies. J.A.M.A., 251:22,1984.
- 33- Kalter, H., Warkany, J.: Congenital malformation.(second of two parts). The New Eng. J. of Med., 308:9, 1983.
- 34- Renwick, J.H.: Food and malformation. The Practitioner, 226,1982.
- 35- Miller, D., Smith, D.W., Shepard, T.H.: Maternal hyperthermia as a possible cause of anencephaly, Lancet, 1:519,1978.
- 36- Smith, D.W., Clarren, S.K., Harvey, M.A.S.: Hyperthermia as possible teratogenic agent. J. of pediatr, 92:878,1978.
- 37- Fraser, F.C., Skelton, J.: Possible teratogenicity of maternal fever. Lancet, 2:634,1973.
- 38- Ayhan, A., Seçkin, T., Gebelikte radyasyon, Fertilite ve infertilite bülteni, 1:5,1979.
- 39- Layde, P.M., Edmonds, L.D., Erickson, J.D.: Maternal fever and neural tube defects. Teratology, 21:105,1980.
- 40- Miller, M.E., Dunn, P.M., Smith, D.W.: Uterin malformation and fetal deformation J.of pediatr., 94:387,1979.

- 41- Greenberg, G., Inman, W.H.W., Weatherall, J.A.C., et al.,
Maternal drug histories and congenital malformations. Br.
Med. J., 2:853,1977.
- 42- Lubchenco, O. L.: Assesment of weight and gestational age. In;
Avery, B.G.: Neonatology. Philadelphia; J.B. Lippincott Co.
1981, p.208.
- 43- Tunger, M., Yilgör, E., Erdem, G.: Gebelik yaşı tayininde
üç aşamalı yeni ve kolay metod, Çocuk sağlığı ve Hastalıkları
dergisi, 25:23,1982.
- 44- Başaran, N.: Genetikte laboratuvar yöntemleri. Tıbbi genetik.
Bilim Teknik Yayınevi, 1985, p.248.
- 45- Özdamar, K.: Biyoistatistik. İstanbul; Bilim Teknik Yayınevi,
1985, p.290.
- 46- Behrman, R., Kliegman, R.: The fetus and the neonatal infant. In
Vaughan V.C.III, Behrman R.E. Nelson Textbook of Pediatrics
(12th ed.). Philadelphia; W.B. Saunders Co, 1983,p.322.
- 47- Evans, D.R., Newcombe, R.G., Campbell, H.: Maternal smoking
habits and congenital malformations. A population study.
British Med. Journal, 2:171,1979.

- 48- Christianson, R.E.: The relationship between maternal smoking and the incidence of congenital anomalies. The Am. J. of Epidemiology, 112:684,1980.
- 49- Say, B., Tunçbilek, E., Balcı, S., et al.: Incidence of congenital malformation in a sample of the Turkish population Human Heredity, 23:414,1973.
- 50- Kayan, A., Gültekin, A., Oran, O.: 2564 yenidoğanda konjenital malformasyonların görüme sıklığı-- malformasyonlu çocukların bazı özellikleri. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 3:3,1984.
- 51- Bubchenko, L.O., Hansman, C., Soyd, E.: Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 and 42 weeks. Pediatr., 37:3,1961.
- 52- Beyazova, U., Egemen, A.: Çocuk sağlığında risk yaklaşımı. K Katkı, 6:5,1985.
- 53- Warkany, J.: Syndromes of chromosomal abnormalities. In: Congenital Malformations. Chicago; Year book publishers I.N.C, 1971,p.351.
- 54- Madhavan, M., Venkataramaiah, L.: Congenital malformations: A clinicopathological study. Indian J. Pediatr, 37:139,1970.

- 55- Chakhaaborty, R., Chakravarti, A.: On consanguineous marriages and genetic load. Human Genetic., 36:47,1977.
- 56- Naderi, S.: Congenital abnormalities in newborn of consanguineous and nonconsanguineous parents. Obs. Gynec., 53:2,1979.
- 57- Kalyoncu, C.: Akraba evlilikleri ve doğuştan kusurlar. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2:2,1980.
- 58- Başaran, N.: Anadolunun genetik yapısı üzerine çalışmalar III. Diyarbakır ve çevresinde yaşayan insanlar arasındaki kan yakını evlenmeler ve bunların medikososyal yönü. Ankara Üniversitesi Diyarbakır Tıp Fakültesi Dergisi, 2:535,1973.
- 59- Kıyan, S., Ahad, E.: Gebelik ve sigara. Bursa Tıp Fakültesi Dergisi, 10:101,1978.
- 60- Himmelberg, D.U., Brown, B.W.M., Cohen, E.N.: Cigarette smoking during pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and congenital abnormality. Am. J. of Epidemiology, 108:470, 1978.
- 61- Yerushalmy, J.: The relationship of parents cigarette smoking to outcome of pregnancy-- implications as to the problem of inferring causation from observed associations. The Am. J. of Epide., 93:443,1971.

- 62- Hemminki, K., Mutanen, P., Saloniemi, I.: Smoking and occurrence of congenital malformations and spontaneous abortions; Multivariate analysis. Am. J. Obstet. Gynecol., 145:61, 1983.
- 63- Carter, C.O.: Genetics of common single malformations. Br. Med. Bull., 32:1, 1976.
- 64- Kromberg, J.G.R., Jenkins, T.: Common birth defects in South African Blacks, South Afr. Med. J., 2:62, 1982.
- 65- Jacobs, A.P., Melville, M., Ratcliffe, S.: A cytogenetic survey of 11,680 newborn children. Human Genetics, 30:1-12, 1975.
- 66- Nielsen, J., Sillesen, I.: Incidence of aberrations among 11,148 newborn children. Human Genetics, 30:1-12, 1975.
- 67- Friedrich, U., Nielsen, J.: Chromosome studies in 5,049 consecutive newborn children. Clinical Genetics, 4:33, 1973.
- 68- Hamerton, J.L., Canino, N., Ray, M., et al.: A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. Clinical Genetics, 8:223, 1975.
- 69- Lubs, A.H., Ruddle, F.H.: Chromosomal abnormalities in the human population; Estimation of rates based on New Haven newborn study. Science, 169:495, 1970.
- 70- Machin, G.A., Crolla, J.A.: Chromosome constitution of 500 infants dying during the perinatal period. Human Genetics, 23:183, 1974.

EK I :

ANKET FORMU

Olgu sayısı;

Bebeğin cinsi;

Anne Yaşı;

Baba Yaşı;

Kaçıncı gebelik;

Gebeliğe istekli olup olmadığı;

Gebelikte Hastalık geçirip geçirmediği;

Gebelikte röntgen çekilip çekilmediği;

Gebelikte ilaç alımı, cinsi, süresi;

Gebelikte sigara içimi, sigara adedi;

Gebelikte alkol, başka madde kullanımı;

Annenin daha önceki düşük sayısı;

Anne baba arasındaki kan yakınlığı, derecesi;

FİZİK MUAYENE:

Gebelik haftası;

Tek, ikiz, üçüz;

Baş çevresi;

Boy;

Ağırlık;

Malformasyon sayısı(tek, çoğul);

Malformasyonun cinsi;

ÖZEL NOTLAR:

