

YENİDOĞAN PREMATÜRE BEBEKLERDE KROMOZOM ANALİZİ

Chromosome Studies in Newborn Premature Infants

Dr. S. Sennur Demirel¹

Doç. Dr. Nurettin Başaran²

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Eğitim Hastanesi, Prematüre Bebek Servisine yatan bebeklerden, ağırlıkları doğum yaşına göre az olan 96 prematüre bebeğin kromozom analizleri yapılmış, sayısal ve yapısal düzensizlikler saptanmıştır.

1-30 gün arasındaki prematüre bebeklerin topuğundan mikro pipetle alınan iki damla kanla yapılan çalışmalar sonucunda, prematüre bebeklerde kromozom düzensizlikleri yüzdesi, arka arkaya doğan seçilmemiş bebeklerdekenden yüksek, ölüdoğan ya da perinatal devrede ölen bebeklerdekenden daha düşük bulunmuştur. Ayrıca arka arkaya doğan seçilmemiş bebeklerde 1/7000 olarak rastlanan (3) Trizomi - 18 Sendromu, 1/96 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur.

Yapısal kromozom düzensizlikleri gösteren bebeklerin annelerinin çoğunun hamile oldukları süre içinde, mutajenik ajanlarla (ilaçlar, hastalık etkenleri, Röntgen ışınları ve kronik alkolizm) temas etmiş oldukları tespit edilmiştir.

In this study, the chromosomal analyses of 96 premature infants, weighing less than the normal, which were hospitalized in the premature infant wards, at Dicle University, Medical Faculty, have been made and numerical and structural disorders have been detected.

At the end of studies carried out using two drops of blood samples, taken from the ankles of 1-30 day-old premature infants with capillary tubes, it has been determined that the percentage of chromosomal disorders in those infants was higher than unselected ones and lower than those of stillbirth and perinatal deaths. The no. 18 trisomy syndrome, which is found 1/7000 in unselected cases (3), is obtained as high as 1/96 in the premature infants.

(1) Selçuk Üniversitesi Tıp Fak., Tıp. Biy. ve Gen. Öğretim Görevlisi.

(2) Anadolu Üniversitesi Tıp Fak., Tıp. Biy. ve Gen. Öğretim Üyesi.

In addition, the majority of mothers of these babies having chromosomal disorders have been in contact with mutagenic agents (drugs, causitive agents, X-rays, and chronic alcoholism) during their pregnancy.

1956 yılından sonra geliştirilen teknikler yardımı ile insan kromozomlarının ışık mikroskobu altında kolaylıkla gözlenip, incelenebilmesi kromozomlardaki sayı ve yapı değişimleri ile ilgili birçok sendromun oldukça ayrıntılı bir şekilde tanımlanmalarına olanak sağlamıştır.

Yenidoğanlarda çeşitli fiziki kusurları gidermek amacıyla yapılacak tıbbi ve cerrahi müdahalelere karar vermede, özellikle seksüel gelişme bozukluklarının giderilmesi konusunda yapılacak tedavinin yönünü saptamada kromozom analizi ön koşuldur. Tedavisi mümkün olmayan kromozom hastalıkları taşıyan bebeklerin ailelerine genetik danışmanlık yapılarak sonraki doğumlarda hekim kontrolüne ve amniosenteze başvurmak gerektiği açıklanmalıdır.

Yukarda sözü edilen noktalardan hareketle, erken doğumlarla, kromozom düzensizlikleri arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırmayı amaçlayan bu çalışma ile belirli sayıda yenidoğan prematüre bebeğin kromozom analizleri yapılarak, toplum sağlığı açısından da önemli bir görev yerine getirilmeye çalışılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi Prematüre Bebek Servisinde yatan 96 prematüre bebekte periferik kan lenfosit kültürü metodu ile kromozom analizi yapılmıştır. Kadının doğum kliniğinde normal doğan 20 bebek kontrol grubu olarak alınmıştır.

Bu çalışmada Moorhead ve arkadaşlarının geliştirmiş oldukları periferik kan lenfosit kültür metodunun (8), modifiye edilmiş şekli olan mikro teknik (1, 3, 16, 18) kullanılmıştır. Bu tekniğin aşamaları aşağıda açıklanmıştır.

1. Liyofilize chromosome medium, 5 ml. special diluent ile sulandırılır. 37°C de 15 dakika etüvde bekletilir.
2. Heparinize kapiller tüp lastik damlalığı takılarak hazırlanır. Steril lansetle delinen topuk veya parmak ucuna konularak kapiller tüpün kanla dolması sağlanır ve kültür şişesine karıştırılır.
3. Hücreler 37°C lik etüvde 70 saat süreyle inkübe edilir.

4. 70 saat sonra iki damla colcemid solüsyonundan ilave edilerek etüvde iki saat bekletilir, hücreler mitoz bölünmenin metafazında durdurulur.

5. İki saat sonra 750 - 900 rpm de 8 dakika santrifüj edilerek ayrılan sediment 6 ml hipotonik solüsyon (0.075 KCl) içinde süspanse edilir ve 8 dakika bekletilir.

6. Yıkama ve tespit etme işlemlerinde asetik asit metanol karışımı 1/3 oranında kullanılır.

7. Alevde üflenerek hazırlanan preparatlar %5 lik giemsa ile boyanır.

Üzerine ait olduğu kişinin protokol numarası yazılmış olan preparatlar mikroskopta incelemeye alınır. Her olgu için yeter sayıda (30 - 35) hücredeki kromozomlar sayılarak bilgi işlem formuna yazılır. İncelenen preparat normal görünüyorsa inceleme bu aşamada bırakılır. Bazı kusurlar saptanmışsa, immersiyon objektifi kullanılarak fotoğrafı çekilir. Karyotip yapılarak sayısal veya yapısal düzensizliğin hangi grup kromozomu tuttuğu saptanmaya çalışılır.

BULGULAR

Bu araştırmada 24 kız, 72 erkek olmak üzere toplam 96 prematüre bebeğin kromozom analizleri yapılmıştır. Kromozom düzensizlikleri saptanan bebeklerin annelerinin hamile oldukları süre içinde ilaç kullanıp kullanmadıkları, herhangi bir hastalık geçirip geçirmediği, radyolojik tetkiklerinin yapıp yapılmadığı, sigara ve içki alışkanlıkları ve eşleri ile olan akrabalık durumları çizelge I - A ve I - B de, sayısal ve yapısal kromozom düzensizlikleri çizelge II - A ve II - B de verilmiştir.

Kromozom araştırmalarını yaptığımız 96 bebekten birinde sayısal (%1.04) (trizomi - 18 sendromu), 29 unda yapısal (%30) düzensizlikler saptanmıştır. Sayısal bir kromozom düzensizliği sonucu oluşan trizomi-18 sendromu ilk kez 1960 yılında Edwards tarafından tarif edilmiştir. 18 numaralı kromozomun iki yerine karyotipte üç tane bulunması sonucu çok sayıda doğumsal anomali (düşük kulaklar, çökük burun kökü, küçük ağız, küçük çene, parmaklar fleksiyon pozisyonunda, tipik dermatoglik bulgular, erkeklerde testislerin skrotuma inmemesi hali, ses kısıklığı, emme zorluğu) ortaya çıkmaktadır. Bu bebeğe ait karyotip şekil - 1 de verilmiştir. Sitogenetik olarak mutad tipte olduğu belirlenen trizomi-18 sendromunun tekrarlanma ihtimali, bu hastalığın normal populasyonda görülme oranından fazla değildir. Üç araştırma sonuçlarına göre bu oran 1/4500 (5), 1/7000 (3), 1/15000 (17) olarak verilmiştir. Gerekli genetik bilgiler hastamızın ailesine verilmiştir.

SIRA NO	ANNE YAŞI	BABA YAŞI	AKRABALIK DURUMU	ANININ İLAÇ KULLANIP KULLANMADIĞI	ANNENİN GEÇİRDİĞİ HASTALIK	RÖNTGEN ÇEKİTİRİP ÇEKİTİRMEYİŞİ	ALKOL ALIŞKANLIĞI		SİGARA ALIŞKANLIĞI	
							ANNE	BABA	ANNE	BABA
2	30	37	ikinci yeğen	-	-	-	-	+	-	+
3	32	32	-	-	-	+	-	-	-	-
6	28	38	-	-	-	-	-	+	-	+
8	38	38	-	-	-	-	-	-	-	-
9	23	30	-	ANTİBİYOTİK	İDRAR YOLEN.	-	-	+	+	+
12	20	21	Birinci yeğen	ANTİBİYOTİK	BÖBREK EN.	-	-	-	-	+
14	28	35	-	TANSİYON İL.	BÖBREK AME.	+	-	+	-	+
17	25	30	-	ANTİBİYOTİK	SAFRA KESE.	+	-	-	-	+
19	21	21	-	-	-	-	-	-	-	+
23	23	26	-	-	-	-	-	-	-	+
26	32	40	Birinci yeğen	-	-	-	-	-	-	+
27	32	40	Birinci yeğen	-	-	-	-	-	-	+
33	20	25	-	-	-	-	-	-	+	+
37	25	35	-	-	-	-	-	-	+	+

ÇİZELGE I A. KROMOZOM DÜZENSİZLİKLERİ SAPTANAN BEBEKLERİN ANNE VE BABALARININ DOĞUM ÖNCESİ DURUMLARI.

ÖZ Gİ Sİ	ANNE YAŞI	BABA YAŞI	AKRABALIK DURUMU	ANNENİN İLAÇ KULLAN- MADİĞİ	ANNENİN GEÇİRDİĞİ HASTALIK	RÖNTGEN ÇEKTİRİP ÇEKTİRMEDİĞİ	ALKOL ALIŞKANLIĞI		SİGARA ALIŞKANLIĞI	
							ANNE	BABA	ANNE	BABA
41	27	32	-	-	-	-	-	+	-	+
42	27	32	-	-	-	-	-	+	-	+
49	22	24	İkinci yeğen	-	-	-	-	-	-	+
50	26	33	-	ANTİBİYOTİK	TÜBERKÜLOZ	+	-	+	-	+
55	33	43	Birinci yeğen	-	-	-	-	-	-	-
58	31	39	-	-	-	-	-	-	-	-
63	20	27	Birinci yeğen	-	-	-	-	+	-	+
71	26	30	-	-	-	-	-	-	-	+
73	28	35	-	-	-	-	-	+	-	+
79	23	27	Birinci yeğen	-	-	-	-	-	+	+
84	24	28	-	-	-	-	-	+	-	+
85	29	38	-	-	-	-	-	+	+	+
87	20	21	Üçüncü yeğen	ANTİBİYOTİK	SOLUNUM YOLU	-	-	-	-	-
94	19	25	İkinci yeğen	-	-	-	-	-	-	-
95	21	30	Birinci yeğen	-	-	-	-	+	-	+

ÇİZELGE 1B. ÇİZELGE 1A'NIN DEVAMI

SIRA NO	BEBEK ADI SOYADI	CİNSİYETİ		AĞIRLIĞI (GR)	KROMOZONLARIN SAYISAL DAĞILIMI				İNCELENEN TOPLAM METAFAZ PLA.	GÖZLENEN YAPISAL DÜZENSİZLİKLER															
		K	E		45	46	47	47>		Delesyon	Kromatid Gap	izokrom. Kromatid Kırık	izokrom. Kırık	Disentrik Kromozom	Asentrik Kromozom	Minüt Kromozom	Gülle Kromozom	Satellite Assosids.							
2	X. M	-	+	1650	1	38	1	-	39	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N
3	A. O	-	+	1950	3	39	-	-	42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N
6	Q. M	+	-	2350	-	36	1	-	37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	S
8	R. G.	-	+	1700	-	36	-	-	38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N
9	* X. T.	+	-	1370	-	38	1	1	40	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N
12	İ. T.	-	+	1650	1	2	37	-	40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N
14	M. D.	-	+	1350	2	36	1	-	39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N
17	İ. A.	-	+	2250	1	37	-	-	38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N
19	X. K.	-	+	2200	-	35	-	-	35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	S
23	X. İ.	+	-	2500	2	33	-	-	35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N
26	* H. Ö.	-	+	2000	1	33	1	-	35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	S
27	* H. Ö.	-	+	2050	-	33	2	-	35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	S
33	U. F.	-	+	2400	2	35	-	-	37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	S
37	X. K.	-	+	1300	1	36	-	-	37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	S

ÇİZELGE I.A. DÜZENSİZLİK SAPTANAN BEBEKLERİN İNCELENEN HÜCRELERİNDE KROMOZOMLARIN SAYISAL DAĞILIMI VE YAPISAL DÜZENSİZLİKLER.

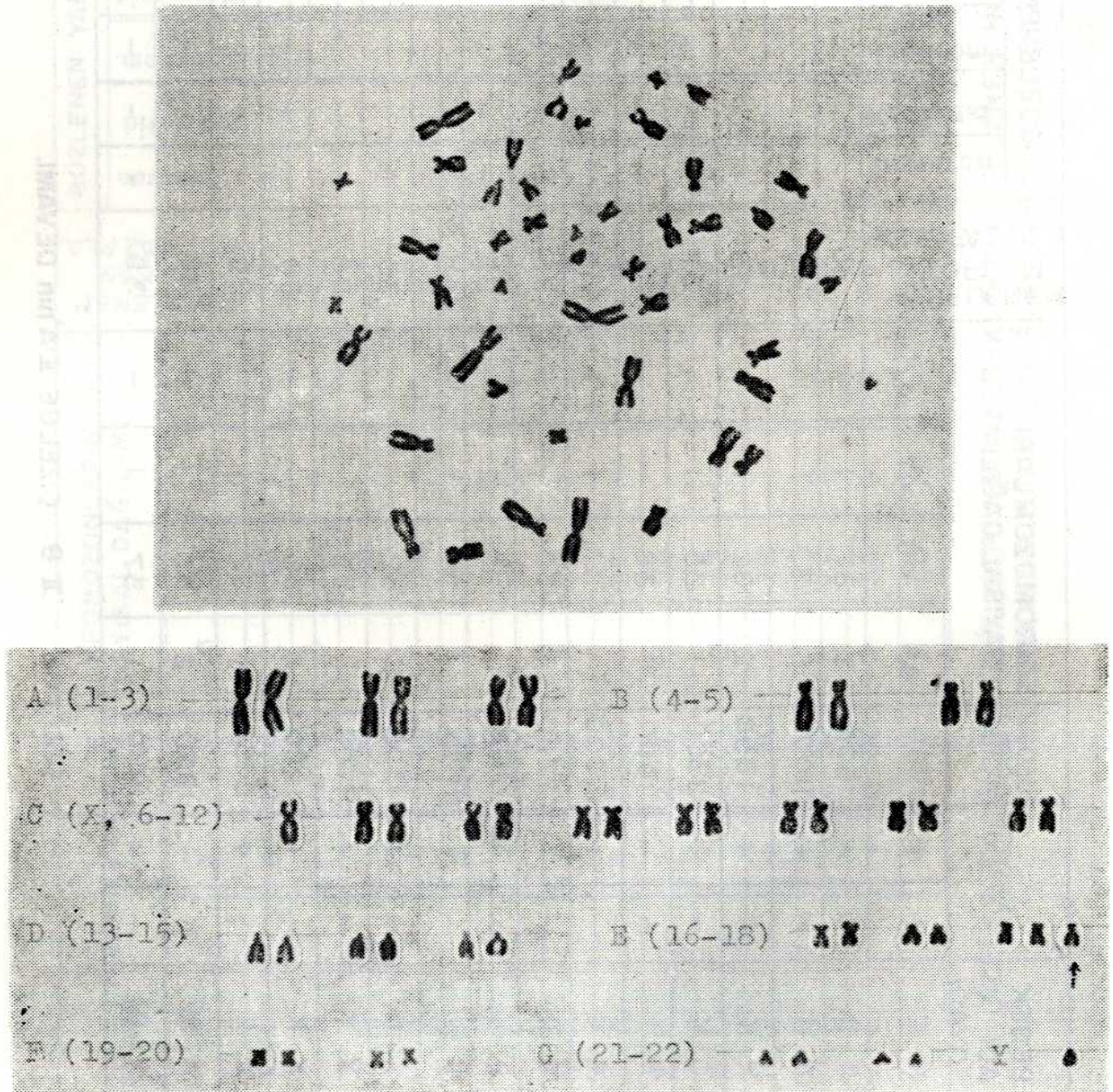
BEBEK ADI SOYADI	CİNSİYETİ AĞIRLI.		KROMOZOMLARI SAYISAL DAĞILIMI	İNCELENEN TOPLAM METAFAZ PL	GÖZLENEN YAPISAL DÜZENLİLİKLER													
	K	E			45	46	47	47>	Kromatid Gap	izokrom. Kırık	Kromatid Kırık	izokrom. Kırık	Disenetrik Kromozom	Asentrik Kromozom	Minut Kromozom	Gülle Kromozom	Satellite	Associas. Satellite
					45	46	47	47>										
41 *A. D.	+	-	2	37	1	-	40	-	-	-	-	+	-	-	-	-	N	
42 *A. D.	+	-	6	33	1	1	41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	
49 X. K.	-	+	2	32	1	-	35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	S	
50 C. Y.	-	+	1	35	1	-	37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	
55 H. I.	+	-	1	36	-	-	37	-	-	+	-	-	-	-	-	-	N	
58 X. C.	-	+	-	37	1	-	38	-	-	+	-	-	-	-	-	-	S	
63 O. D.	-	+	1	38	-	-	39	+	+	-	-	-	-	-	-	-	S	
71 X. A.	+	-	-	36	2	-	38	-	-	-	-	-	-	-	+	-	N	
37 X. G.	-	+	1	37	1	-	39	-	-	-	-	-	+	-	-	-	S	
79 X. C.	-	+	1	32	-	-	33	+	-	-	-	-	-	-	-	-	S	
84 X. Y.	-	+	1	35	-	-	36	-	-	+	-	-	-	-	-	-	N	
85 * X. K.	-	+	2	36	-	-	38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	
87 X. I.	-	+	1	37	1	-	39	-	-	+	-	-	-	-	-	-	N	
94 A. K.	+	-	2	35	1	-	38	+	-	-	-	-	-	-	-	-	N	
95 X. B.	-	+	1	37	1	-	39	-	-	+	-	-	-	-	-	-	S	

ÇİZELGE II B. ÇİZELGE II A'nın DEVAMI.

17 sıra numaralı bebeğin sağ el parmaklarında adaktili, sitogenetik araştırmalarında da terminal delesyon, mini kromozom ve kromatik kırıkları saptanmıştır (şekil - 2). Annenin hamileliğinin başlangıcında, hamile olduğunu bilmeden safra kesesi enfeksiyonundan dolayı ilaç kullandığı ve radyolojik tetkik yaptırdığı öğrenilmiştir.

Doğum ağırlığı 1100 gr. olan 42 sıra numaralı bebekte poliploidi (şekil 13) ve diğer sayısal düzensizlikler saptanmıştır. Bebek doğumunun 4. gününde eksitus olmuştur.

Klinik bulguları, ayak eklemleri düzensiz, göz kapakları şişkin ve sesi kalın olan 63 sıra numaralı bebeğin sitogenetik araştırmasında izokro-

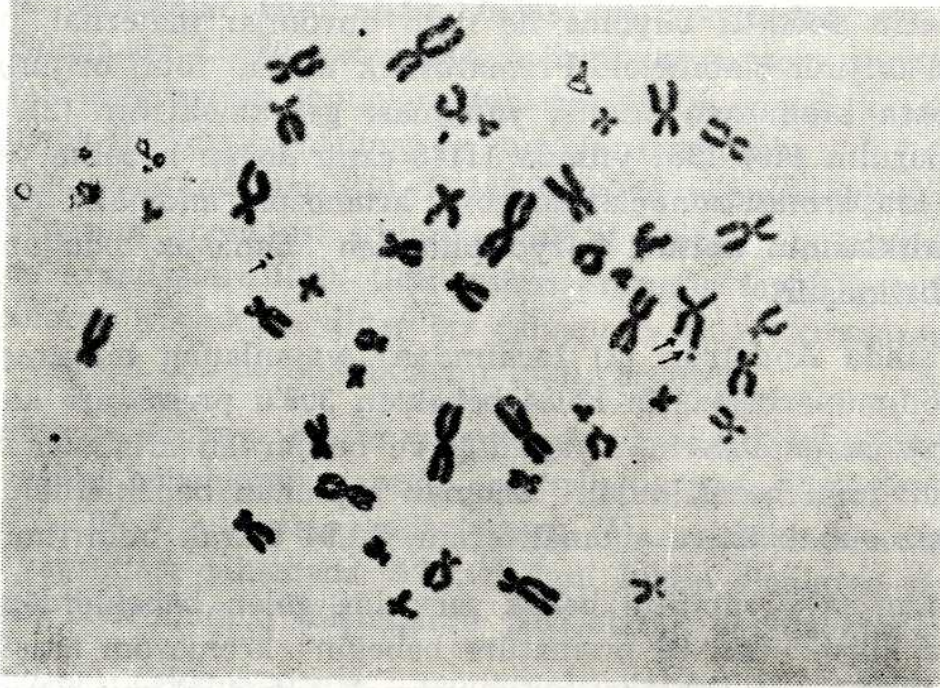


Şekil 1. Denver sistemine göre hazırlanmış Trizomi - 18 Sendromu (47, XY, +18).

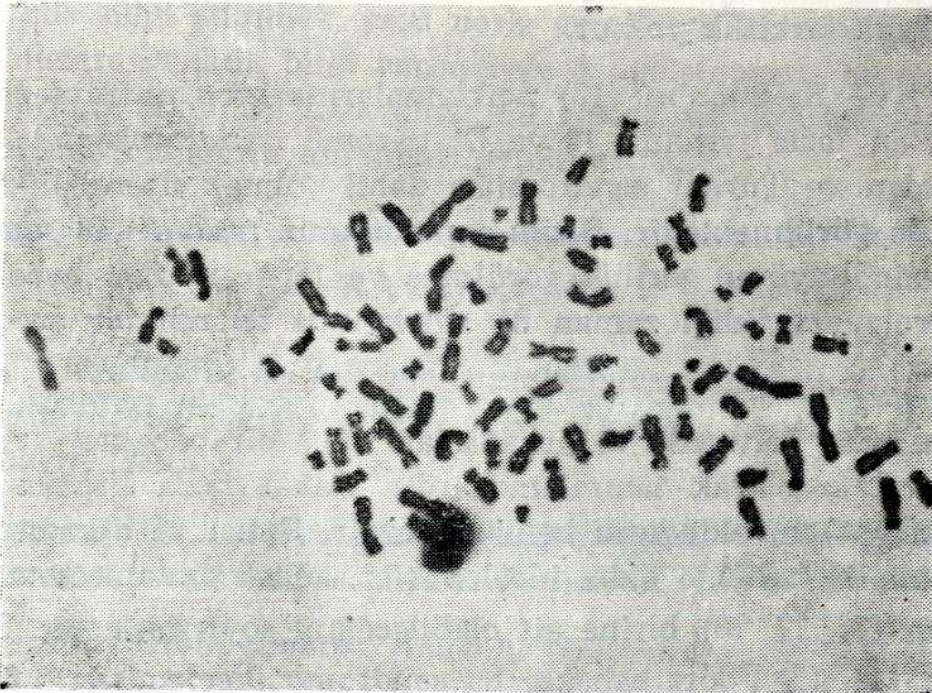
matit gap, delesyon ve satellit asosiasyonlarının yüksek olduğu saptanmıştır.

Birçok kromozom düzensizliklerine neden olan kırıklar, özellikle anneleri hamilelikleri sırasında mutajenik etkilerle karşılaşmış olan bebeklerde daha sık görülmüştür.

Türkiye'de 13/1000 oranında olan ikiz doğumu, çalışma yaptığımız bebeklerde 6/96 olarak bulunmuştur. Sebebinin maternal olduğu düşü-



Şekil 2. Terminal delesyon, minik kromozom, gap.



Şekil 3. Poliploid hücre (4n).

nülmektedir. İkiz bebekler çizelge II - A ve II - B de bebek adı, soyadı sütununda yıldız işareti ile belirtilmişlerdir.

Elimizdeki bulgulara göre yurdumuzdaki kan yakını evlilik oranı %25 - 40 arasında değişmektedir (3). Bizim çalışma yaptığımız grupta %38 olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

İntrauterin defektif büyüme ile ilgili durumlar maternal, plasental ya da fetal orijinli olabilirler. Prematürelilik nedeni fetal orijinli olarak düşünülüyorsa kromozom analizi yapılması gerekmektedir (2). Nielsen ve arkadaşlarının (10) 1981 yılında 11148 canlı doğan bebekte yaptıkları kromozom araştırması sonuçlarına göre, kromozom anomalili çocukların doğum ağırlıklarının normal karyotiplilerden daha az olduğunun saptandığı bildirilmiştir.

1976 yılında Anderson (2) tarafından yayınlanan bir çalışmada neonatal bölümüne başvuran 13034 bebekten 309'u prematüre kabul edilerek kromozom analizlerinin yapıldığı ve bunlardan altısında major anomali bulunduğu belirtilmiştir. Anomali saptanan bebeklerden biri erkek, beşi kız olmak üzere anomali oranı %1,94 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda prematüre bebek servisine gelen bebeklerden doğum yaşına göre küçük olan 96 prematüre bebeğin kromozom araştırmaları yapılmıştır. Bir erkek bebekte major anomali tespit edilmiş olup anomali oranı %1.04 olarak bulunmuştur. Bu oranla Anderson'un bulduğu oran arasında büyük farklılık yoktur.

Leonard ve Reisman'ın (13) açıklamalarına göre, intrauterin büyüme geriliği en fazla trizomi - 18 ve D₁ trizomi sendromlarında olmakla birlikte, Down ve Turner sendromları dahil olmak üzere diğer birçok anomalide de görülmektedir. Bizim saptadığımız trizomi - 18 sendromunda intrauterin büyüme geriliği görülmüş ve 1650 gr. olan bebek bir ay sonra kontrole getirildiği zaman da ağırlığında önemli bir artış kaydedilmemiştir.

1960 yılında Edwards ve arkadaşları (6) bir bebekte trizomi - 18 sendromunu tam olarak tanımlamışlardır. Fakat fazla kromozomun 17 numaralı kromozom olduğunu belirtmişlerdir. Patau ve arkadaşları (12) bu sendromu iki bebekte daha incelemişler, ancak fazlalık kromozomun E grubunun (16, 17, 18) birine ait olabileceğini söylemişlerdir. Smith ve arkadaşları (14, 15) dört bebekte bu sendromu incelemişler, fazla kromozomun 18 numaralı kromozom olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalış-

mamızda bulduğumuz fazla kromozom, şekil - 1 de görüldüğü gibi E - 18 numaralı kromozoma benzemektedir.

Çeşitli araştırmalar, seçilmiş bebeklerdeki kromozom anomali oranının ard arda doğan seçilmemiş bebeklerdekine göre daha fazla olduğunu ortaya koymaktadır. Arka arkaya canlı doğan bebeklerde kromozom anomalilerinin sıklığını saptamak amacı ile İngiltere, Kanada, U.S.S.R., A.B.D. ve Danimarka'da 1967 - 1974 yılları arasında pek çok araştırmacı tarafından çalışmalar yapılmıştır. Jacobs ve arkadaşları (7) tarafından yapılan çalışmada 11.680 yenidoğan bebeğin kromozom analizleri yapılmıştır. Bu araştırmanın sonuçları, toplamı 43.000 bebeği kapsayan diğer beş araştırma ile karşılaştırılmış ve sonuçların uyumlu olduğu görülmüştür. Nielson ve arkadaşları (9) 11.148 bebekte yapmış oldukları araştırmada kromozom anomalisi sıklığını %08.34 olarak bulmuşlardır. Yine Nielson ve arkadaşları 1980 - 1982 yılları arasında farklı boyama metodları kullanarak yaptıkları diğer bir çalışmada (11) kromozom anomali sıklığını %020.23 olarak bulduklarını bildirmişlerdir.

Seçilmiş bebeklerde major kromozom anomali oranı, Anderson'un (2) prematüre bebeklerde yaptığı araştırmaya göre %1.94, bizim çalışmamızda %1.04, Bauld ve arkadaşlarının (4) neonatal devrede ölen bebeklerde yaptıkları çalışmada %7.2, doğum öncesi ölenlerde %9, hamileliğin erken dönemindeki düşüklerde %35 olarak verilmektedir.

Kromozom çalışmalarının yaygınlaştırılması için sebepler vardır. Kromozom translokasyonu bulunan aileleri saptamak, segregasyon hızları hakkında bilgi edinmek, yeni nesle geçebilen kromozom hastalıkları bulunan ailelere genetik bilgi vermek ve dengelenmemiş kromozom anomalilerinin geri zekalı ve fizik anomaliler gösteren çocuklara sahip olma riskinin artmış olduğunu anlatmak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alp, N. : *Malignite ile tek gen mutasyonları ve kromozom düzensizliklerinin ilişkisi üzerine araştırmalar (Doktora tezi). D. Ü. Tıp Fak., Diyarbakır, 1983.*
2. Anderson, N. G. : *A five year survey of small for dates infants for chromosomal abnormalities. Aust. Pediat. J., 12 : 19, 1976.*
3. Başaran, N. : *Tıbbi genetik. Anadolu Üniversitesi ESBAV yay., No: 2, Eskişehir, 1984.*
4. Bauld, R., Sutherland, G. R., Bain, A. D. : *Chromosome studies in*

- investigation of stillbirths and neonatal deaths. *Arch. Dis. Child.*, 49 : 782, 1974.
5. Conen, P., Erkman, B. : Frequency and occurrence of chromosomal syndromes II. E - Trisomy. *Amer. J. Hum. Genet.*, 18 : 387, 1966.
 6. Edwards, J. H., Harnden, D. G., Cameron, A. H., Crosse, V. M., Wolf, O. H. : A new trisomy syndrome. *Lancet.*, 10 : 787, 1960.
 7. Jacobs, P. A., Marville, M., Ratcliffe, S. : A cytogenetic survey of 11.680 newborn infants. *Ann. Hum. Genet.*, 37 : 359, 1974.
 8. Moorhead, P. S., Nowell, P. C., Mellman, W. J., Battips, D. M., Hungerford, D. A. : Chromosome preparations of leukocytes cultered from human peripheral blood. *Exptl. Cell Res.*, 20 : 613, 1960.
 9. Nielsen, J., Hansen, K. B., Sillesen, I. : Incidence of chromosome aberrations among 11.148 newborn children. *Hum. Genet.*, 30 : 1, 1975.
 10. Nielsen, J., Hansen, K. B., Sillesen, I., Videbeh, P. : Chromosome abnormalities in newborn children. Physical aspects. *Hum. Genet.*, 59 : 194, 1981.
 11. Nielsen, J., et al. : Incidence of chromosome abnormalities in newborn children. Comparison between incidences in 1969 - 1974 and 1980 - 1982 in the same area. *Hum. Genet.*, 61 : 98, 1982.
 12. Patau, K. : Chromosome identification and Denver report. *Lancet.*, 1 : 933, 1961.
 13. Reisman, L. E. : Chromosome abnormalities and intrauterine growth retardation. *Pediat. Clin. North Amer.*, 17 : 101, 1970.
 14. Smith, D. W., Patau, K., Therman, E., Inhorn, S. L. : A new autosomal trisomy syndrom. *J. Pediat.*, 57 : 338, 1960.
 15. Smith, D. W., Patau, K., Therman, E., Inhorn, S. L. : The no. 18 trisomy syndrom. *J. Pediat.*, 60 : 513, 1962.
 16. Şaylı, B. S. : Medikal genetik: I. Teorik ve klinik sitogenetik. Dördüncü baskı. A. Ü. Tıp Fak. yay., no: 381, Ankara, 1979.
 17. Taylor, A. I. : Patau's, Edwards' and Cri du Chat syndromes. A tabulated summary of current findings. *Develop. Med. Child Neurol.*, 9 : 78, 1967.
 18. Tayşi, K., Say, B. : Tıbbi Genetik. Hacettepe Üniv. yay., A 12, 1975.