

YENİDOĞANLARDA KONJENİTAL MALFORMASYON SIKLIĞI*

Dr. Emin ÖZKAYA*, Dr. Alaeddin DİLSİZ**, Dr. Hasan KOÇ***, Dr. Aytekin KAYMAKÇI**,
Dr. Erkan ATAŞ****

* 100. Yıl Üni. T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, **S.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı
*** S.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, **** Konya Doğumevi

ÖZET

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve Doğum kliniğinde, Haziran 93-Temmuz 94 tarihleri arasında 20. gebelik haftası ve sonrası, doğum ağırlığı 500 gram ve üzeri ağırlıkta olan canlı ve ölü doğan tüm bebekler konjenital anomali açısından prospektif olarak incelendi. Konjenital malformasyonlu vakalar cinsiyet, annenin eğitim seviyesi, yerleşim yeri, doğum ağırlığı, gebelik haftası, anne yaşı, akrabalık, gebelikle ilgili risk faktörleri yönünden değerlendirildi. Bu süre içerisinde doğan 1552 bebeğin 69'unda (%4.45) konjenital anomali saptandı. Majör anomali oranı %2.13, minör anomali oranı ise %2.32 olarak bulundu. Tek anomali oranı % 3.03 iken multipl anomali oranı % 1.42 idi. En sık kas-iskelet sistemi ve santral sinir sistemi anomalisine rastlandı.

Ölü doğanlar ve hayatın ilk 24 saatinde ölen bebeklerde, ilçe merkezinde oturanlarda, eğitim seviyesi düşük olanlarda, akraba evliliklerinde, doğum sayısı beş ve üzerinde olanlarda prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, daha önce ölü doğum öyküsü olan, akrabalarında malforme bebek olan ve gebelik toksikozu öyküsü olan annelerin bebeklerinde konjenital malformasyon sıklığı anlamlı olarak yüksekti.

Gebelikte ilaç alımı, ateşli hastalık geçirme, kanama öyküsünün varlığı, istenmeyen gebelik ve anne yaşının yüksekliği ile malformasyon sıklığı arasında ilişki bulunamadı.

Anahtar Kelimeler : Konjenital malformasyon, insidans, maternal özellikler.

SUMMARY

The Incidence Of Congenital Malformations in Newborns

Between June 1993 and July 1994 all 20 weeks gestational age and over and 500 grams birthweight and over live - stillborn newborn were examined for the investigating congenital malformations, that were delivered in Gynecology and Obstetrics Department of Selçuk University Medical Faculty. Our work also evaluated relationship between congenital malformations and sex, maternal education levels, maternal place of residence, maternal age, birthweight, gestational age, parental consanguinity and prenatal risk factors. During this period 69 infants (%4.45) were established with malformations in the delivered 1552 newborn. The prevalence of major malformations were %2.13 and minor malformations were %2.32. Multiple malformations rate %1.42 and uni malformations rate %3.03 were encountered. Muscle - skeletal system and central nervous system anomalies were the highest anomalies group that we encountered.

There was relationship between congenital malformation and stillborn, death in the first days of the life, maternal place of residence, education levels, parental consanguinity, parity prematurity, low birth weight, existence of stillborn siblings and relatives with congenital malformation, eclampsia.

But not relationship was determined between congenital malformation and drug administration, illnesses with fever and hemorrhage during pregnancy, maternal age and undesire pregnancy.

Key Words: Congenital malformations, incidence, maternal status..

GİRİŞ

Konjenital malformasyonlara yönelik rehabilitasyon programlarının düzenlenebilmesi için toplumdaki sıklığının bilinmesi gerekir. Ayrıca bazı faktörlerin teratojen olup olmadığının belirlenmesi, total popülasyonda beklenen insidansla karşılaştırmakla mümkündür.

Malformasyon, genetik anlamda intrinsik bir faktör ile bir organda ya da organın veya bedenin bir bölümünde oluşan morfolojik bozukluklardır. (1,2,3). Anomaliler tekli, çoklu veya major, minör olabilir. (1).

Konjenital malformasyon sıklığı ülkeler arasında hatta bir ülkenin çeşitli bölgelerinde farklılık gösterebilir (4,5,6). Ülkemizde bu konuda yapılmış en geniş çalışma Say ve ark.nın (4) Ankara'da 1970 yılında yaptıkları çalışmadır. Bölgemizde ise bu konuda yapılmış prospektif çalışmaya rastlamadık.

Bu çalışmada, Konya ili ve yöresinde konjenital malformasyonların sıklığı, geçmişten günümüze artış olup olmadığı ve etiyojide ne gibi faktörlerin rol oynadığı incelendi.

MATERYAL VE METOD

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Haziran 1993 - Temmuz 1994 tarihleri arasında 20. gebelik haftası ve sonrası, doğum ağırlığı, 500 gram ve üzeri ağırlıkta olan tüm canlı, ölü ve düşük olarak doğan bebekler konjenital anomali yönünden prospektif olarak incelendi. Gebelik haftası 20 den küçük

veya doğum ağırlığı 500 gramdan az olan ve prenatal teşhis ile konjenital anomali tesbit edildiğinden dolayı tıbbi düşük yaptırılan vakalar da çalışma kapsamına alındı. Tüm bebekler ve anneler hakkında öykü ve fizik muayene bulguları esas alınarak, annelerin yaşı, oturduğu yerleşim yerleri, eğitim durumları, akraba evliliği, daha önceki gebelik ve doğumlarına ait bilgiler, mevcut gebeliğe ait geçirdiği hastalık, ilaç kullanıp kullanmadığı, ultrason ve son adet tarihine göre gebelik yaşı, tekil ya da çoğul olduğu, bebeğin cinsiyeti, doğum şekli, doğum tarihi, doğum ağırlığı ve genel sistemik muayene bulguları değerlendirildi. İstatistik değerlendirilmesi Khi kare ve t testi ile yapıldı.

BULGULAR

Haziran 1993 - Temmuz 1994 tarihleri arasında doğan bebeklerde yapılan prospektif çalışmada, 1552 vaka incelendi. 757 kız (%48.77), 749 erkek (%51.16), 1 inde cinsiyet belli değildi. İncelenen 1552 vakanın 1483 ünde (%95.55) herhangi bir konjenital anomali bulunmamış olup, 69 unda (% 4.45) çeşitli anomaliler tespit edildi. Malformasyonların hepsi tekil doğumlarda görüldü. Çoğul doğumlarda anomali görülmedi.

Konjenital anomalili grupta 69 bebeğin 26 sı (% 37.68) kız 42 si (% 60.87) erkekti. 1 vakada cinsiyet belli değildi. Malformasyonlu grupta, konjenital anomaliler erkek bebeklerde fazla görülmesine rağmen, istatistiki olarak iki cins arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). (Tablo1).

Tablo 1. Tek ve birden fazla malformasyon gösteren ve normal tek doğan bebeklerin cinsiyetlerine göre dağılımları.

Bebeklerin durumu	KIZ		ERKEK		TOPLAM	
	SAYI	%†	SAYI	%	SAYI	%††
Normal tek doğan	719	49.28	740	50.72	1459	94.00
Tekil Malformasyon	16	34.04	31	65.96	47	3.03
Çoğul Malformasyon	10	47.62	11	52.38	22*	1.42
Anomalili Toplam	26	37.6	42	60.87	69*	4.45
GENEL TOPLAM	745	48.05	782	50.39	1528**	98.45

†: Grup içi yüzdeler. *: Cinsiyeti belli olmayan bir vaka ilave edilerek hesaplanmıştır.

††: 1552 vakaya göre alınan yüzdeler. **: İkiz ve üçüz doğumlar hesaba katılmamıştır.

Tek ve birden fazla malformasyon gösteren ve normal tek doğan bebeklerin cinsiyetlerine göre dağılımı, Tablo 1 de gösterilmiştir. Tek anomali oranı % 3.03 iken, multipl anomali oranı % 1.42 idi. Tek ve birden fazla anomali açısından, cinsler arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). (Tablo 1).

Altmış dokuz malforme bebeğin 14 ü (%20.28) ölü doğmuştu (Şekil 1). Ölü doğum sıklığı, malformasyonlu bebeklerde normal bebeklere oranla daha yüksek olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$). Yine doğduktan sonra erken yeni doğan ölümü açısından, anomali bebeklerdeki ölüm oranı yüksekliği, normal bebeklere göre istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Annelerin yaşına göre, normal ve malforme bebeklerin dağılımı Tablo 2 de gösterilmiştir. Tüm anne yaş grupları arasında konjenital malformasyon görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. 35 yaşın üzerindeki annelerin bebeklerinde anomali görülme sıklığı diğer anne yaş gruplarına göre yüzde olarak daha yüksek idi. Ama bu yükseklik istatistiki olarak anlamlı bulunmadı.

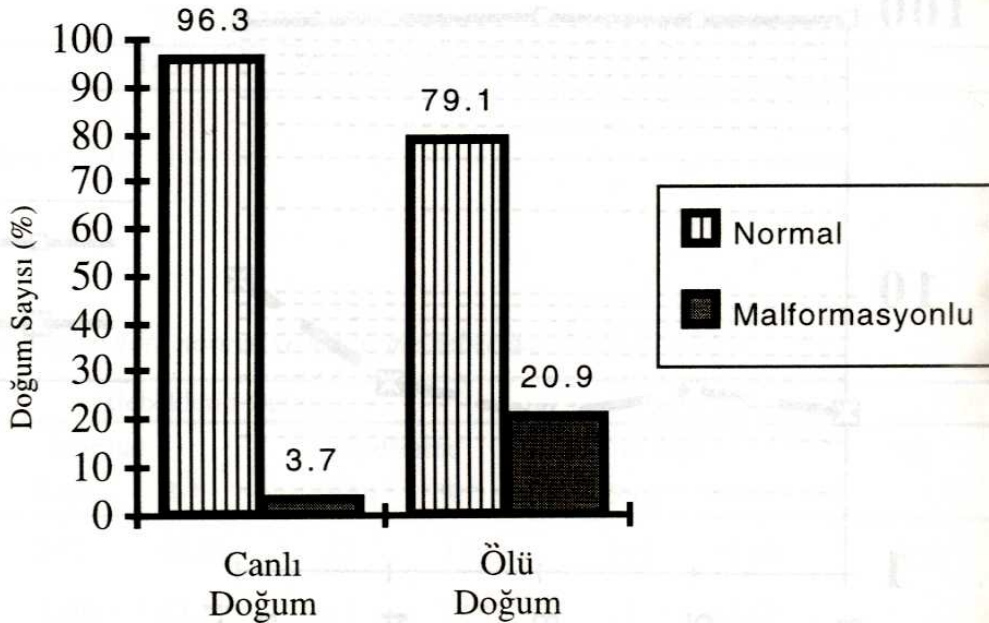
Anne yaşı ortalaması anomali bebeklerde normal bebeklere göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$).

Annelerin yerleşim yerlerine göre vakalar ir-delendiğinde konjenital malformasyonların ilçe merkezinden gelenlerde il merkezine göre daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. ($p<0.01$). Yerleşim yeri olarak köy ve il merkezi karşılaştırıldığında anlamlı bir yükseklik görülmedi. ($p>0.01$). İlçe merkezi ve köy karşılaştırılmasında da anlamlı bir fark bulunamadı. ($p>0.05$). (Tablo 3.)

Bebeklerin anne eğitim seviyeleri incelendi (Tablo 4). Okur yazar olmayan, ilkokul mezunu ve ortaokul mezunlarında, lise ve üniversite mezunlarına göre konjenital anomali sıklığı daha yüksek olup, bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Akraba evliliği bulunan bebeklerde, konjenital anomali bulunma ihtimali akraba evliliği bulunmayanlara göre istatistiki olarak da anlamlı yükseklikte idi (Tablo 5) ($p<0.01$).

Doğum sayısına göre vakalar incelendiğinde ilk 4 doğum sayısı arasında fark bulunmazken, 5 ve üstü doğum sayısında konjenital anomali sıklığı



Şekil 1. Normal ve malforme bebeklerin doğum sayısına göre dağılımı.

Tablo 2. Normal ve malforme bebeklerin anne yaşına göre dağılımları

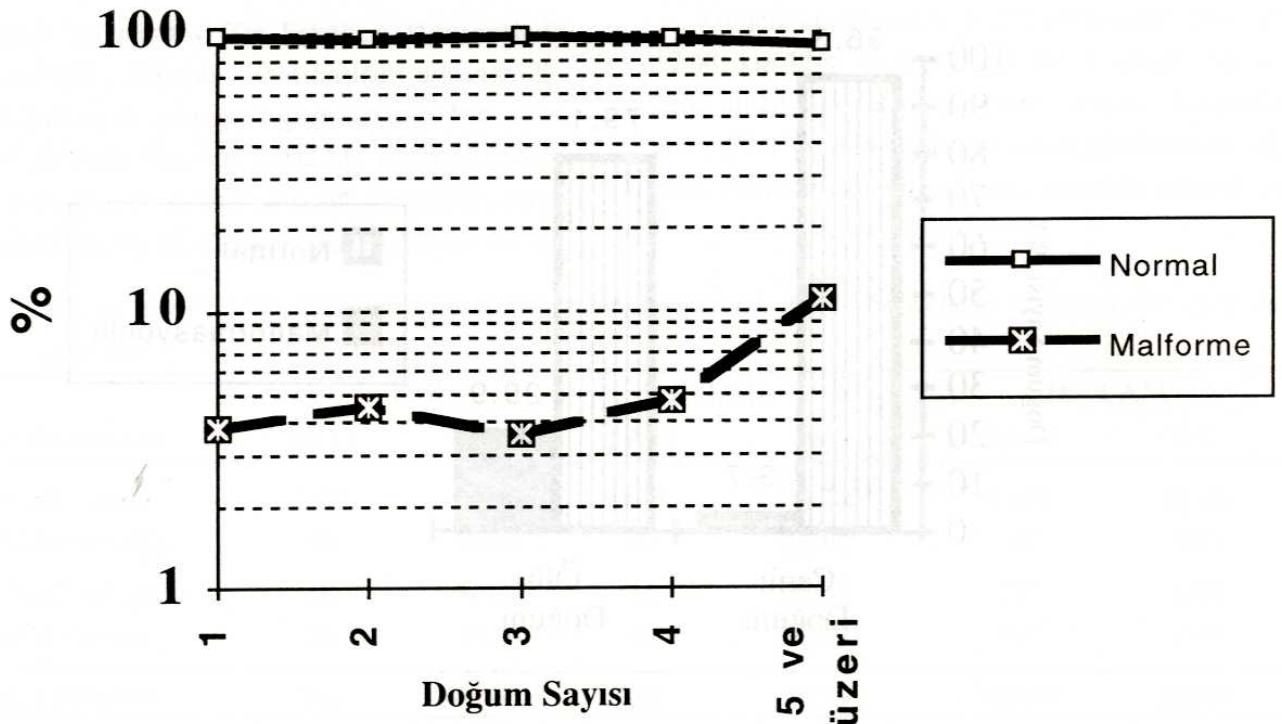
Anne Yaşı	Bebeklerin Durumu				x2	p değeri		
	Normal Sayı	Normal %*	Malforme Sayı	Malforme %*				
15-19	95	96.94	3	3.06	98	6.32	0.891	p>0.05
20-24	462	94.67	26	5.33	488	31.44	0.01	p>0.05
25-29	464	96.97	5	3.13	479	30.86	0.185	p>0.05
35->	126	91.97	11	8.03	137	8.83	0.375	p>0.05
Toplam	1483	95.55	69	4.45	1552	100.00		

* Grup içi yüzdeler, ** 1552 vakaya göre alınan yüzdeler

anne yaşının artması ile paralellik gösterir şekilde daha yüksek bulundu (Şekil 2).

Doğum ağırlığı ve gebelik haftasına göre, 1500 gramın altında ve 28 haftadan daha az gebelik süresinde doğanlarda anomali sıklığı, özellikle majör anomalilerde anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Doğum ağırlığı ve gebelik haftası arttıkça anomali sıklığında da azalma görüldü (Tablo 6 ve Tablo 7).

Konjenital malformasyonların oluşmasında rol oynayan gebelikte ilgili çeşitli risk faktörlerinin normal ve anomalili bebeklere göre dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir. Bu risk faktörleri ayrı ayrı ele alındığında düşük hikayesinin oranı, gebelikte eklampsi ve preeklampsi, yakın akrabalarda anomalili bebek bulunma hikayesi, anomalili bebekler arasında yüksek olup, bu yükseklik istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Gebelikte ilaç alımı,



Şekil 2. Konjenital anomalilerin doğum sayısına göre dağılımı.

Tablo 3. Normal ve malforme bebeklerin kentsel yada kırsal yerleşim yerlerine göre dağılımı

Yerleşim Yeri	Bebeklerin Durumu				Toplam	
	Normal		Malforme		Sayı	%**
İl Merkezi	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%**
İl Merkezi	1186	96.43	44	3.57	1230	79.25
İlçe	223	92.15	19	7.85	242	15.60
Köy	74	92.50	6	7.50	80	5.15
TOPLAM	1483	95.55	69	4.45	1552	100.0

*: Grup içi yüzdeler

** : 1552 vakaya göre alınan yüzdeler

Tablo 4. Annelerin eğitim durumlarına göre normal ve malforme bebeklerin dağılımı.

Anne Eğitim seviyesi	Bebeklerin Durumu				Toplam	
	Normal		Malforme		Sayı	%
Okur yazar değil	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Okur yazar değil	97	90.65	10	9.35	107	6.90
İlkokul mezunu	736	94.60	42	5.40	778	50.13
Ortaokul mezunu	91	93.81	6	6.19	97	6.25
Lise mezunu	264	97.42	7	2.58	271	17.46
Üniversite mezunu	95	98.66	4	1.34	299	19.26
TOPLAM	1483	95.55	69	4.45	1552	100.00

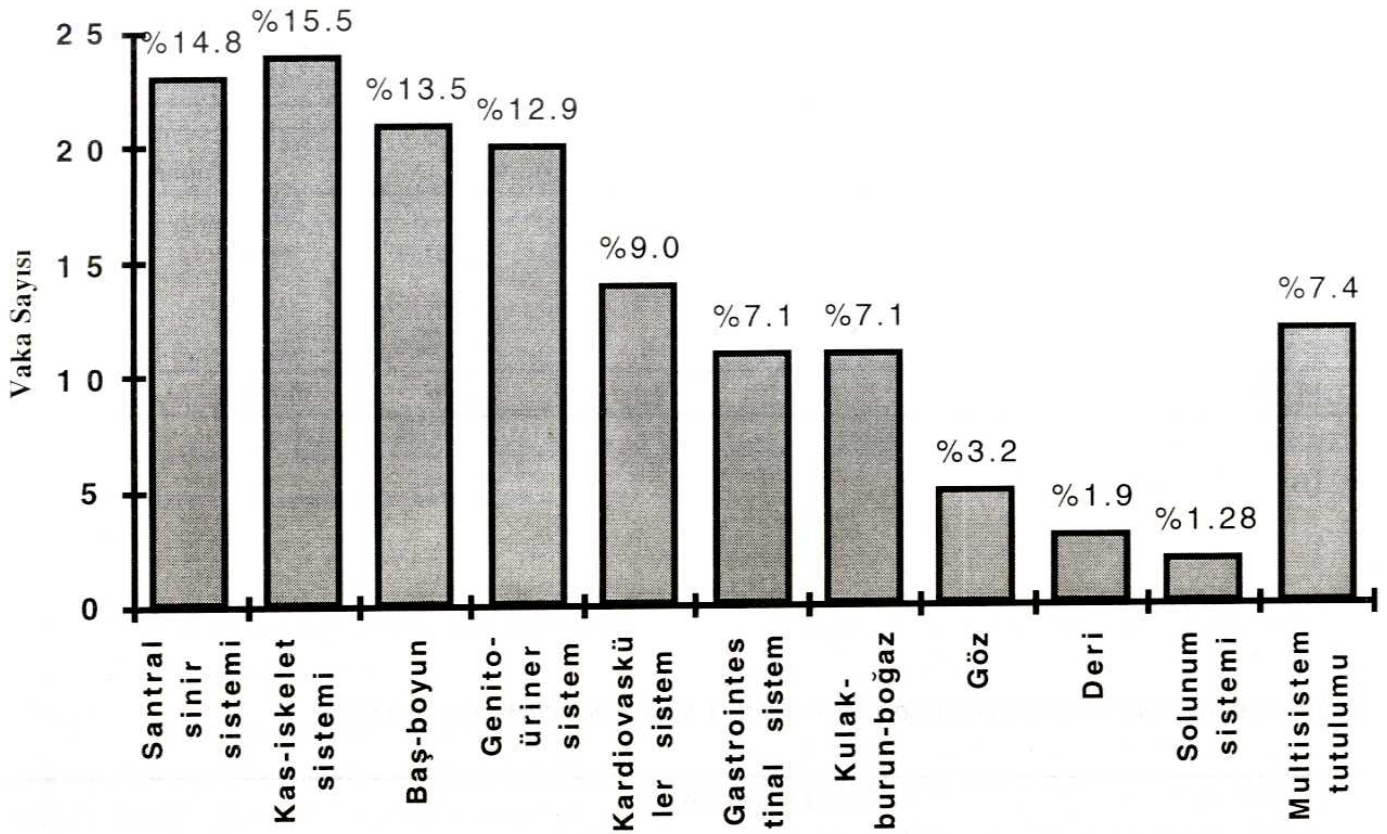
*: Grup içi yüzdeler

** : 1552 vakaya göre alınan yüzdeler

Tablo 5. Akraba evliliğine göre normal ve malforme bebek dağılımı

Akraba evliliği	Bebeklerin Durumu				Toplam	x2	p değeri
	Normal		Malforme				
	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%**	
Var	257	92.11	22	7.89	279	17.98	8.51 p=0.0035
Yok	1226	93.31	47	3.69	1273	82.02	
Toplam	1483	95.55	69	4.45	1552	100.00	

* Grup içi yüzdeler, ** 1552 vakaya göre alınan yüzdeler



Şekil 3. Kongenital anomalilerde sistemlerin tutulum oranı

ateşli hastalık, kanama öyküsü, istenmeyen gebelik ile anomali sıklığı açısından ilişki bulunamadı. Gebelik sırasında alınan ilaçlar teratojen etkisi olmayanlardı.

Malformasyonların görüldüğü sistemlere göre gruplandırılması Şekil 3'de gösterilmiştir. En fazla anomali sayısı kas iskelet sistemi içerisinde olup tüm anomalilerin %3.48 ini teşkil etmektedir. Daha sonra sırayla merkezi sinir sistemi, baş - boyun bölgesi, genitoüriner sistem ve kardiyovasküler sistem tutulmaktadır. En sık majör anomali makrosefali (%06.44), en sık minör anomali ise hipospadias (%05.80) dır.

TARTIŞMA

Günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde yenidoğan mortalitesinde ilk sıralarda yer alan kongenital anomaliler çocuk ölümlerinin % 15-20'sinden sorumlu tutulmaktadır. (1,2,7,8,9) Genel toplumda tarama çalışmalarında doğumda % 3-5,

ilk 6 ay içinde % 10-50, 5 yıllık gözlem sonunda ise %15 oranında kongenital anomali görülmektedir (10,11). Yapılan otopsi ve nekropsi çalışmalarında ise % 25-30 oranında kongenital anomali tesbit edilebilmektedir. (12-14) Bizim çalışmamızda kongenital anomali sıklığı % 4.45 olarak bulundu. Bu oran gerek ülkemizde gerekse dış ülkelerde yapılan çalışmalarla uyum göstermektedir (Tablo 9), (4,5,11,15,21).

Yenidoğanların yaklaşık %2 sinde major kongenital anomali vardır (22,23). Bu oran geç çocukluk çağında %5-15'e çıkmaktadır. Çünkü kalp, böbrek ve vertebra anomalileri doğum anında gözden kaçabilmektedir. Kongenital onomalilerin ancak %43'ü doğum anında, %82'si ilk bir yıl içinde, geriye kalanı da 5 yaşına kadar tesbit edilmektedir (4,11).

Yapılan çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi çeşitli faktörlerin etkisinden kaynaklanmaktadır. Bunlar :

Tablo 6. Doğum ağırlığına göre normal ve malforme bebeklerin dağılımı.

Doğum Ağırlığı	Normal		Malforme		Toplam		x2	p değeri
	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%**		
500-1499	37	68.52	17	31.48	54	3.48	12.77	p=0.0052
1500-1999	32	88.89	4	11.11	36	2.32		
2000-2499	81	90.00	9	10.00	90	5.80		
2500-3999	1226	97.07	37	2.93	1263	91.38	7.637	p=0.022
4000 ve üzeri	107	98.17	2	1.83	109	7.02	16.64	p=0.0000
TOPLAM	1483	95.55	69	4.45	1552	100.00		

* Grup içi yüzdeler, ** 1552 vakaya göre alınan yüzdeler

Tablo 7. Gebelik haftasına göre normal ve malforme bebeklerin dağılımı.

Gebelik Haftası	Normal		Malforme		Toplam		x2	p değeri
	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%**		
<28	19	67.86	9	32.14	28	1.80	53.991	p<0.001
28-33	60	83.33	12	16.67	72	4.64	33.939	p<0.001
34-37	188	93.53	13	4.47	201	12.95	7.297	p<0.001
38->	1216	97.20	35	2.80	1251	80.61	3.56	p>0.05
TOPLAM	1483	95.55	69	4.45	1552	100.00		

* Grup içi yüzdeler, ** 1552 vakaya göre alınan yüzdeler

Tablo 8. Normal ve malforme bebeklerin gebelikle ilgili risk faktörlerine göre dağılımı.

Risk faktörü	Normal		Malforme		Toplam		x2	p değeri
	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%**		
Düşük hikayesi	249	92.91	19	7.09	268	17.26	5.627	p<0.05
Kanama	146	93.58	10	6.42	156	10.05	1.564	p>0.05
Eklampsi/preek.	84	91.30	8	8.70	92	5.92	4.150	p<0.05
Gebelikte ilaç	1211	95.50	57	4.50	1268	81.70	0.040	p>0.05
Ölü doğum	64	92.74	5	7.24	69	4.44	1.309	p>0.05
Ateşli hastalık	76	95.00	4	5.00	80	5.15	0.610	p>0.05
İstenmeyen gebelik	219	95.63	10	4.37	229	14.75	0.004	p>0.05
Akrabada sakat çocuk hikayesi	78	90.69	8	9.30	86	5.54	5.055	p<0.05

* Grup içi yüzdeler, ** 1552 vakaya göre alınan yüzdeler

Tablo 9. Konuyla ilgili diğer çalışmalarla, çalışma sonuçlarımızın karşılaştırılması.

Doğan bebek sayısı	Anomalili bebek sayısı (n)	Anomalili bebek oranı (n)	(%)
Holmes (15) A.B.D. 1976	30.681 CD	810	2.6
Regemorter (11) Belçika 1984	9889 CD	154	1.5
Agarwal (16) Hindistan 1992	9519 CD, ÖD	192	2.0
Say (4) Ankara 1971	10.000 CD	822	8.2
Anlar (5) Samsun 1985	5483	116	2.11
Sevinç (17) İstanbul 1992	1834 CD	41	2.23
Akşit (18) Eskişehir 1985	1229 CD	130	10.5
Kayan (19) Sivas 1980	2584 CD	79	3.0
Baysal (20) İstanbul 1981	2941 ÖD	130	9.28
Kor (21) İstanbul 1986	1515 ÖD	92	6.07
Bizim çalışmamız 1994	1552 CD, ÖD	69	4.45

CD: Canlı Doğum, ÖD: Ölü Doğum

1. Konjenital anomalilerin tanımlanması ve sınıflandırılmasındaki farklar

2. Tanının konduğu yaş

3. Verilerin kaynağı

4. Tanı yöntemleri

5. Konu alınan vakalardaki farklılıklar

6. Etnik farklılıklar olabilir (19).

Her ne kadar konjenital anomali sıklığı bizim çalışmamızda ve daha önceki çalışmalarda benzerlik gösterse de bazı önlemlerle bunu azaltılabileceği kanısındayız. Bunun için :

1. Gebelikle ilgili risk faktörlerinin tesbit edilerek ortadan kaldırmaya yönelik önlemlerin alınması,

2. 35 yaşın üzerindeki annelerin bebeklerinde anomali sıklığının arttığı göz önünde bulundurulması,

3. Ölü doğumlarda otopsi uygulanması

4. Düşük doğum ağırlığı ve prematüre doğumların sebeplerinin tesbit edilerek ortadan kaldırılması,

5. Koruyucu hekimlik yönünden prenatal tarama testlerinin yaygınlaştırılması,

6. Anne eğitim seviyesinin artırılması,

7. Toplumda özellikle otozomal resesif hastalığı tesbit edilmiş olan kişilerde akraba evliliklerinin önlenmesi

8. Özellikle ölü doğum öyküsü olan, akraba evliliği bulunan, doğum sayısı 5 ve üzerinde olan, şu anki gebeliğinde gebelik toksikozu geçiren ve yakın akrabalarında anomali bebek doğurma öyküsü olan annelerin doğum öncesi tanı imkanlarından mutlak yararlandırılmalarını sağlayarak yakın takibe alınmaları yararlı olacaktır.

Ayrıca konjenital anomali sıklığının gerçek değerlerinin ortaya çıkması için prospektif bir çalışma yönteminin seçilmesinin yanı sıra, çalışmaların çok merkezli yapılarak çok sayıda vakanın incelenmesi, anomali tanımından ne anlaşıldığı konusunda fikir birliğine varılması, canlı doğumların en az 6 ay veya 1 yaşında kontrolden geçirilmesi, ölü doğumlarda otopsi uygulanması ve çalışmanın multidisipliner olarak yapılması en uygun yol olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Apak M. Genetik Bozukluklar. Düz. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 1.II. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1993, 134-74.
2. Holmes LB, Hirschhorn K. Genetic Disorders and Congenital Malformations. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia : WB Saunders Co. 1992 : 265-95.
3. Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, Pinsky L. Errors of Morphogenesis : Concepts and Terms. J Pediatr 1982; 100:160-5.
4. Say B, Tunçbilek E, Balcı S, Yalçın Z. Türk Halkında Çeşitli Malformasyonların Görülme Sıklığı. Hacettepe Üni Yayınları No C-12, Ankara 1971.
5. Anlar B, Tonyalı A. Samsun ve Civarında Çeşitli konjenital Malformasyonların Görülme Sıklığı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1986; 29: 137-44.
6. Machin GA. The Causes of Malformations. In : Wigglesworth JS, Singer DB, eds. Textbook of Fetal and Perinatal Pathology. Boston, Lange Medical 1991 : 307-33.
7. Neyzi O, Saner G. Sosyal Pediatri. Düz. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 1 istanbul : Nobel Tıp Kitabevi 1989 : 15.
8. Keith LM. Congenital Malformations and Their Causes. In : Keith LM, ed. Basic Embryology and Birth Defects. 3 rd ed. Philadelphia : WB Saunders Co. 1989 : 108-26.
9. Clark RD, Eteson DJ. Congenital Anomalies. In : Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, eds. Schaffer and Avry's Disease of Newborn. Philadelphia : WB Saunders Co. 1991 : 159-75.
10. Mc Intosh R, Merritt KK, Richards RM, Samuels HM, Bellows MT. The Incidence of Congenital Malformations; A Study of 5964 Pregnancies, Pediatrics 1954; 14: 505-20.
11. Van Regemorter N, Dodion J, Druart C, Hayez F, Vamos E. Congenital Malformations in 10.000 Consecutive Births in University Hospital; Need for Genetic Counseling and Prenatal Diagnosis. J. Pediatr 1984; 104: 386-90.
12. Tunçbilek E, Çağlar M, Yıldız M, Kale G, Göğüş S. Çocukluk Çağı Nekropsilerinde Konjenital Malformasyonlar. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1986; 29: 35-45.
13. Waldes-Dapena MA, Arey JB. The Causes of Neonatal Mortality; An analysis of 501 Autopsies on Newborn Infants. J Pediatr 1970; 77 (3): 366-74.
14. Madazlı R, Uludağ S, Aksoy F, Şen C, Ocak V. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Doğum Kliniğinde 1986 - 1992 Yılları Arasındaki Otopsi Olgularının İrdelenmesi. Perinatoloji 1994; 2: 94-100.
15. Holmes LB. Inborn Errors of Morphogenesis. N Engl J Med 1974; 291 : 763-73.
16. Agarwal SS, Singh U, Singh PS, Singh SS, Das V, Sharma A. Prevalence and Spectrum of Congenital Malformations in a Prospective Study at a Teaching Hospital. İndean J Med Res 1991; 94: 413-19.
17. Sevinç N. Konjenital Malformasyonların Genel Hatlarıyla Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Kartal Devlet Hastanesi Aile Hekimliği. İstanbul 1992.
18. Akşit MA, Başaran U, Hassa H, Kılıç Z, Sönmez B, Solak M, Başaran A. Eskişehir İlindeki Yenidoğan Bebeklerde Gözlenen Konjenital Malformasyonlar, Majör ve Çoğul Malformasyon Saptananlarda Yapılan Kromozom Analizi ve Aminoasit Taraması Üzerine Bir Çalışma. Anadolu Tıp Dergisi 1988; 10: 57-81.
19. Kayan A, Gültekin A, Oran O. 2564 Yenidoğanda Konjenital Malformasyonları Görülme Sıklığı - Malformasyonlu Çocukların Bazı Özellikleri. C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 1981; 3: 226-31.
20. Baysal Ç, Yücesoy İ, Duruöz E, Osmanbaşoğlu E. Ölüdoğumlarda Konjenital Anomalinin Yeri. Zeynep-Kamil Tıp Bülteni 1987; 19: 345-49.
21. Kor U, Bayırlı E, Gedikoğlu V, Girit S, Öztürk A. Zeynep Kamil Hastanesinin Son Üç Yıllık Materyalinde Konjenital Anomali Görülme Sıklığı. Zeynep-Kamil Tıp Bülteni 1987; 19: 225-29.
22. Chung SC, Myrianthopoulos CN. Congenital Anomalies : Mortality and Morbidity, Burden and Classification. Am J Med Genet 1987; 205: 505-23.
23. Snell RS. Congenital Malformations; Their Early Recognition, Incidence and Etiology. In: Snell RS ed. Clinical Embryology for Medical Student. 3rd ed. Boston : Brownand Co. 1983: 395-437.
24. Khalili A, Marienfeld JC, Wright TH, Veiss SE. An Approach to the Estimation of the True Number of Congenital Malformation. Pediatrics 1970; 46: 712-19.
25. Holmes LB. Congenital Malformations. N Eng J Med 1976; 295(4): 204-6.