

## Halkımızın teratoloji hakkındaki farkındalığı \*

Zeliha Fazlıoğulları<sup>1</sup>, Hülya Yaşar<sup>2</sup>, Çisem İzkavas<sup>2</sup>, Elif Coşkun<sup>2</sup>, Betül Özdemir<sup>2</sup>, Mert Kartal<sup>2</sup>, Tuba Hıms<sup>2</sup>, Eyüp Taş<sup>2</sup>, Fatih Sevgi<sup>2</sup>, Mahmur Özavcı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Konya

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Öğrencisi, Konya

## Özet

**Amaç:** Bu çalışma ile çevresel etkenlerden kaynaklanan doğumsal bozuklukları ve anormal prenatal gelişmeyi inceleyen ve doğumsal defektleri önlemenin araştırmalarını yapan bilim dalı olan teratoloji hakkında halkımızın neler bildiğini ve konu ile ilgili farkındalıklarının araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne sağlık hizmeti almak üzere başvuran hasta ve hasta yakınlarından oluşan, yaşları 18 - 79 arasında değişen, eşit sayıda kadın ve erkekten oluşan toplam 400 katılımcıya anket uygulaması yapıldı. Elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ve yüzde olarak özetlendi.

**Bulgular ve Sonuç:** Yapılan anket çalışmasında homojen olmayan sonuçlar elde edildi. Bu verilere göre katılımcıların ölü ya da sakat doğumların sebepleri, röntgen, tomografi vb. kullanımının anne karnındaki bebeğe etkileri, ilaçların yan etkilerine dikkat etme, akrabalık derecesinin hastalıklı doğumlara etkisi konularında belirli düzeyde fikir sahibi oldukları saptandı. Anne karnındaki bebeğin hastalıklara karşı en duyarlı olduğu gebelik dönemi hakkında ise yeterli bilgi düzeyine sahip olmadıkları belirlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Anket, teratoloji, farkındalık

## Abstract

**Objectives:** In the present study, we aimed to search what our community knows about teratology which is a scientific branch examining congenital disorders and abnormal prenatal growth caused by environmental factors and their awareness about this topic.

**Materials and Methods:** A questionnaire was applied to 400 participants consisting of the patients who referred Medical Faculty Hospital of Selçuk University for healthcare services and their relatives including equal number of males and females with an age range between 18 and 79. Data obtained were summarized as mean  $\pm$  Standard deviation and percentage.

**Results and Conclusion:** According to these data, it was detected that the participants have a certain level of knowledge about causes for stillbirths or malformed births, effects of x-ray, tomography etc. On a baby inside a mother's womb, care for side effects of the drugs, effects of kinship degree on malformed births. However, they had not a sufficient knowledge on the pregnancy period of which the infant is most sensitive in a mother's womb.

**Key words:** Questionnaire, teratology, awareness

## Genel Tıp Derg 2016;26 (Ek 1):31-35

Alınan: 03.11.2015 / 21.11.2015 / Yayınlanma 28.06.2016

Yazışma adresi: Dr. Zeliha Fazlıoğulları, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Konya

E-posta: z\_topal@yahoo.com

## Giriş

Bazı ilaçlar ve kimyasal maddelerin gebe kadınlar tarafından alındıklarında plasentadan fetal dolaşıma geçerek fetusta oluşturdukları malformasyonlara teratogenezis (teratojenik etki) adı verilir (1). Çevresel etkenlerden kaynaklanan doğumsal bozuklukları ve anormal prenatal gelişmeyi inceleyen ve doğumsal defektleri önlemenin araştırmalarını yaparak gelişmeye devam eden bilim dalına ise teratoloji denilir (2). Yavrularda yapısal veya fonksiyonel bozuklukları arttıran, herhangi bir ilaç, kimyasal ajan, enfeksiyon veya radyasyon gibi çevresel etkenlere teratojen adı verilmektedir.

Teratoloji kelime olarak canavar anlamına gelen Grekçe "teras" kelimesinden türemiştir (3). 1950'den önce insan konjenital malformasyonları ile ilgili fazla bilgiye ulaşılmadığından defektlerin çoğunun genetik orijinli olduğuna inanılıyordu (4). İlk kez 1920 ile 1930'lu yıllarda yağca yüksek veya vitamin A bakımından zayıf bir diyetle beslenmenin domuz yavrularında teratojenik etkisi olabileceğine ilişkin gözlemler yapılmaya başlanmıştır. Bu yavruların tümünde çeşitli şekil bozuklukları gözlenmiş ve en sık gözlenen anomali ise yavruların gözsüz doğmaları olmuştur (5). 1941'de Gregg'in rubella virüsünün insan embriyosu gelişiminin kritik döneminde konjenital malformasyonlara sebep olabileceğini göstermesi ve 1956'da

çevresel civa kontaminasyonu (6) sonucu yavrularda görülen doğumsal bozukluklar; teratojenik etkilerin sadece doğrudan alınan ilaç ve kimyasallarla sınırlı olmadığını göstermiştir. Son olarak da 1961 yılında yaşanan Talidomit faciası (7) erişkinlerde minimal toksisiteye neden olan bir ilacın gelişen insan embriyosunda toksik olabileceğine dikkat çekmiştir. Bu olaydan sonra yeni ilaçların resmi olarak piyasaya sürülmeden önce hayvanlar üzerinde test edilmesi zorunlu hale getirilmiştir (2).

Toplumda herhangi bir malformasyon için bir dış etkene maruz kalmadan ortaya çıkabilmesini sağlayan bazal risk düzeyi vardır. Bir fiziksel/kimyasal vb. etkenin teratojen olduğunu söyleyebilmek için o etkenin neden olduğu düşünülen malformasyonun sıklığını toplumdaki bazal riskin üzerine çıkarmış olması gerekir. Dolayısıyla, bir etkenin teratojen olduğunu kanıtlayabilmek için geniş epidemiyolojik ve klinik çalışmalara gereksinim vardır. Toplumda major malformasyon sıklığı %8-10'u bulmaktadır (8). Teratojene karşı en hassas olunan dönem organogenezin kritik periyoduna denk gelmektedir; organogenezin erken döneminde (nörulasyon esnasında) bir maruziyet olursa, merkezi sinir sistemi hasar görebilir, geç dönemde ise ürogenital ya da büyüme bozukluklarına neden olabilir (2). Gelişimdeki en kritik dönem, hücre bölünmesinin, hücre farklılaşmasının ve morfogenezin en yoğun olduğu dönemdir (9). Bu dönem içinde embriyonun teratojen maruziyetinin hangi organların gelişim sürecine denk geldiği malformasyonların belirlenmesi açısından önemlidir. Örneğin talidomit, embriyoda 25-31. günlerde üst ekstremelerde, 28-33. günlerde ise alt ekstremelerde malformasyonlara neden olmaktadır (10).

Konjenital anomalilerin ya da doğum defektlerinin nedenleri sıklıkla ikiye ayrılır: kromozom anomalileri gibi genetik faktörler, ilaç ve virüsler gibi çevresel faktörler (9). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) bir teratojen etken sınıflaması yapmıştır ve bu sınıflama halen dünyada en çok kabul gören sınıflamadır. Bu sınıflamaya göre ilaçlar/kimyasallar için "teratojen" veya "teratojen değil" gibi kesin bir ayırım yapılmamakta, ilgili madde için yeterli deneysel ve klinik çalışmanın yapıp yapılmadığı ve bu çalışmalarda hayvan ve/veya insan için riskin varlığı belirlenmekte, sonuçta ilaç/kimyasal A, B, C, D veya X grubundan birisine yerleştirilmektedir. Diğer taraftan, bu değerlendirmeler mevcut çalışmalarla sınırlıdır. Bu çalışmalar çoğunlukla olgu birimleridir ve uzun süreli sonuçların bilinmesi olanağı da yoktur (8). A kategorisi normal dozlarında herhangi bir teratojenik etkiye sahip olması beklenmeyen ilaçları, X kategorisi ise teratojenik etkiye sahip olması olasılığı son derece yüksek olan ve bu nedenle gebelikte kullanılmaması gereken ilaçları içerir. Ancak pek çok ilaç bu iki kategorinin dışında yani B, C ve D kategorisi içindedir (11).

İnsanlarda teratojenizin önlenmesi için gebelerde ilaç kullanırken dikkatli olmak, ilacın prospektüsü ve diğer bilgi kaynaklarını iyi incelemek, yeni ilaçları gebelerde kullanmaktan mümkün olduğu kadar kaçınmak ve fetusun teratojenlere en duyarlı olduğu sürenin, kısmen kadının gebe olduğunu bilemeyeceği süreyi kapsadığını akılda tutmak gerekir. Bu son durum nedeni ile üretkenlik çağındaki kadınlarda gebe olduklarının bilinmesi dışında da ihtiyatlı olmak gerekir (1).

Bu çalışma ile gebeliğin özellikle ilk döneminde yani ana organ taslaklarının oluştuğu birinci trimesterde fetusa zarar verecek teratojen etkenler hakkında halkımızın neler bildiğini, bu dönemle ilgili neleri doğru neleri yanlış algıladıklarını ve farkındalıklarını araştırmayı amaçladık.

### Gereç ve Yöntem

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne sağlık hizmeti almak üzere başvuran hasta ve hasta yakınlarından oluşan, yaşları 18 - 79 arasında değişen toplam 400 katılımcıya (200 erkek, 200 kadın) anket uygulandı. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Gönüllülük esas alınarak yapılan anket uygulamasında katılımcıların yaş, cinsiyet, medeni durum, çocuk sayısı, öğrenim durumu ve meslek ölçütlerini göz önüne alarak kullandıkları ilaçların yan etkileri, sakat doğumların görülme sıklığı hakkındaki fikirleri ve ölü ya da sakat doğuma sebebiyet vermemek için neler yapılabileceği konusundaki farkındalıklarını öğrenmek için sorular soruldu.

Yapılan anketlerden elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ve yüzde olarak özetlendi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı. İki'den fazla grubun karşılaştırması parametrik şartların sağlanmadığı durumda ANOVA testi ile yapıldı, bu analiz sonucu gruplar arası anlamlılık tespit edilen parametrelerin karşılaştırması Tukey HSD ile değerlendirildi. Parametrik şartların sağlanmadığı durumda ikiden fazla grubun karşılaştırması Kruskal Wallis varyans analizi ile yapıldı, bu analiz sonucu anlamlı fark tespit edilen parametrelerin ikili karşılaştırmaları Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Parametreler arası ilişki Pearson korelasyon analizi ile test edildi. Anlamlılık seviyesi  $p < 0.05$  olarak alındı.

### Bulgular ve Tartışma

Halkımızın teratoloji hakkındaki farkındalığını ölçmek için gönüllülük esasına dayanan hasta ve hasta yakınlarına uygulanan anketimize katılan kişilerin (200 erkek ve 200 bayan) minimum 18, maksimum 79 yaşında olduğu ve yaş ortalamasının ise  $37.09 \pm 13.495$  olduğu saptanmıştır. Çalışmadaki katılımcıların ağırlıklı olarak orta yaş grubu olduğu görüldü. Katılımcıların 281'i evli (%70.3),

119'u ise bekarı (%29.7). Katılımcıların toplam çocuk sayısı 400'dür. Maksimum çocuk sayısı 8'dir. Öğrenim durumuna göre anket çalışmamıza en çok %28.8 ile ilköğretim mezunu bireyler, en az ise %2 ile hiç öğrenim görmemiş bireyler katılmıştır. Meslek grubu olarak en fazla %29.3 ile ev hanımı, 2. sıklıkta %15.8 öğrenci grubu katılmıştır.

Anketteki demografik bilgileri ortaya koyan sorulardan sonra gelen, "Kullandığınız ilaçların yan etkilerine dikkat eder misiniz?" sorusuna katılımcıların %79.8'u evet derken, ilaçların yan etkilerine dikkat etmeyen katılımcıların oranı %20.2 olarak hesaplanmıştır. %100 evet cevabı ile en çok dikkat eden katılımcılar genel cerrahi ve psikiyatri polikliniklerinde, %50 hayır cevabı ile en az dikkat eden katılımcılar ise radyasyon onkolojisi polikliniğinde sağlık hizmeti alan hasta ya da hasta yakınlarıdır.

Ailesinde genetik hastalık olanların oranı %32.3, olmayanların oranı %50.5 ve bu konuda bilgisi olmayanların oranı ise %17.2'dir. İlgili soruya en fazla evet cevabını veren %100 ile nükleer tıp polikliniğindeki katılımcılar; en az %10 ile üroloji ve aile hekimliği polikliniğindeki katılımcılardır. Ailesinde genetik hastalık olduğunu belirten katılımcılar en sık %32.2 ile diyabet, ikinci sıklıkta %16.5 ile hipertansiyon hastalıklarını bildirmişlerdir. Katılımcıların genel olarak ailelerindeki genetik hastalıklar konusunda bilinçli olduğu gözlenmiştir.

Katılımcılardan %31'i düşük veya ölü doğuma neden olacak etkenleri sordığımız soruda, bu etkenlerin neler olduğunu bilmediklerini belirtmişlerdir. Soruya cevap veren katılımcılar ise en fazla %18.5 yanlış ilaç kullanımı ve %15.5 zararlı alışkanlıklar olarak bildirmişlerdir.

Anketimize katılan bireylerden, sakat doğumların görülme sıklığıyla ilgili bilgisi olmayan kişiler %100 oran ile genetik polikliniği ve patoloji polikliniğine gelen kişiler, bu konuda bilgisi en yüksek olan katılımcılar ise %66.7 ile psikiyatri polikliniğine gelen bireylerdir. Anketimize katılmış olan 400 kişiden 131 kişinin sakat doğumların görülme sıklığı ile ilgili bilgisi olduğunu geriye kalan 269 kişinin ise herhangi bir bilgisinin olmadığı görüldü. Bu da bize %67.3 gibi büyük bir oranla halkımızın bu konu hakkında farkındalığının olmadığını göstermiş oldu.

Embriyonik gelişmenin en kritik dönemi, emriyoda ana organ taslaklarının geliştiği dönem olan insanda 15-60. günlerdir. Teratojenlerin malformasyonlara sebebiyet verdikleri dönem de büyük olasılıkla bu dönemdir. Daha erken dönemlerde teratojene maruz kalmak gebeliğin sonlanmasına sebep olurken, daha geç dönemlerde ana organ sistemleri şekillenmiş oldukları için teratojenlere maruz kalma; fizyolojik anomalilere ya da organlarda fonksiyon bozukluğuna sebep olacaktır. "Radyasyon, kimyasallar ve ilaçlar sizce anne karnındaki bebeğe gebeliğin kaçınıcı

aylarında daha çok zarar verir?" sorusunu doğru cevaplayan %78.6 ile kadın doğum polikliniğine gelen bireyler, en çok yanlış cevap veren kişiler ise %70 ile beyin cerrahisine başvuran kişilerdir. Ankete katılan 400 kişiden bu soruya %49.6 oranla 15-60 günler arası, %39.1 oranla 2-6 aylar arası, %11.3 oranla 6-9 aylar arası cevabını aldık. Bu da bize katılımcıların bu konuda farkındalığının olduğunu gösterdi.

Aralarında kan bağı olan kişilerin evlenmesine akraba evliliği denir. İnsanlara kalıtsal hastalık genleri anne-babalarından gelir. Kalıtsal hastalık geni taşıyan kişinin yakın akrabalarında aynı hastalık geninin bulunma ihtimali akraba olmayan kişilere göre daha yüksektir. Ülkemizde çok sık görülen akraba evliliğinin hastalıklı doğumlara etkisi hakkında farkındalığını ölçmek amacıyla hazırladığımız anket sorusunda %85'i evet, %7.2'si hayır ve %7.8'i ise bilmiyorum cevabını vermiştir. Poliklinik karşılaştırması yapıldığında %100 evet cevabını veren kişiler plastik cerrahi, psikiyatri, beyin cerrahisi, göğüs cerrahisi, enfeksiyon hastalıkları, kadın doğum, fizik tedavi ve rehabilitasyon ile nükleer tıp polikliniklerine başvuran kişilerdir. Adli tıp anabilim dalına gelen katılımcıların (%25) bu konu hakkında en az bilgiye sahip oldukları belirlenmiştir.

Katılımcıların gebelikte ne gibi etkenlerin hastalıklı doğumlara sebebiyet verdiği ile ilgili farkındalıklarını görmek için sordığımız soruya evet diyenler %41.9, hayır diyenler %58.1'lik dilimi oluşturdu. Soruya verilen cevapların istatistiksel sonuçlarına baktığımızda en çok evet cevabını verenler (%83.3) psikiyatri polikliniğine gelen katılımcılardır. Bu konuda yeterince bilgi sahibi olmayan katılımcıların (%20) üroloji, beyin cerrahisi ve nöroloji polikliniklerine gelen hasta ya da hasta yakınları olduğu tespit edildi. Embriyo gelişiminin kritik döneminde anne adayının teratojenik ajanlara maruz kalması embriyoda çeşitli malformasyonlara ya da gelişimsel bozukluklara sebebiyet vermektedir. Bunun yanı sıra dengesiz beslenme, düzensiz uyku, radyasyona maruz kalma, akraba evliliği gibi durumlar da hastalıklı doğumlara sebep olur. Anket sonuçları bize halkın bu konuda yeterince bilgi sahibi olmadığını gösteriyor.

Anne karnındaki bebeğin hastalıklara karşı en duyarlı olduğu gebelik döneminin sorulduğu soruda katılımcıların %27'si evet biliyorum derken, %73'ü hayır bilmiyorum yanıtını verdi. Polikliniklere göre dağılım yapıldığında %100 ile hayır cevabını veren genetik kliniğindeki katılımcıların en düşük farkındalığa sahip olduğu belirlendi. %75 oranı ile evet cevabını veren göğüs hastalıkları polikliniğindeki katılımcılar ise bu konuda en yüksek farkındalığa sahip katılımcılardı. Bu verileri göz önünde bulundurduğumuzda her ne kadar homojen bir dağılım olmasa da katılımcıların bu konudaki farkındalığı yeterli

ölçüde değildir.

Anket çalışmasına katılan bireylerden, hamilelik sürecinde röntgen, tomografi vb. kullanımının anne karnındaki bebeğe etkilerinin bilinmesi hususunda %100 evet cevabı ile en yüksek farkındalığa sahip kişiler; genetik, göğüs cerrahisi, enfeksiyon hastalıkları, FTR, göğüs hastalıkları, kalp-damar cerrahisi ve nükleer tıpa gelenlerdi. En az bilinçli olan katılımcılar ise plastik cerrahiye başvuranlardı. Anket çalışmasına katılanlardan 333 kişi (%83.3) hamilelik sürecinde röntgen, tomografi vb. kullanımının anne karnındaki bebeğe etkilerini biliyor, 67 kişi (%16.7) bilmiyor. Halk genel olarak biliyor ama anne, baba adayları radyasyon konusunda daha çok bilinçli olması gerekir. Böylelikle anne hamileyken gereksiz yere iyonize ışınlarla maruz kalmaz ve bebekte malformasyona yol açacak etkenlerden biri ortadan kaldırılmış olur.

Sigara insan sağlığını etkileyen en önemli etkenlerden biridir. Sebep olduğu zararlar en büyük sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Gebelikte sigara kullanımı anneye ve anne karnındaki bebeğe zarar vermektedir. Sigara dumanı 4000'den fazla kimyasal içermektedir. Bunların içinde kurşun, siyanür ve 60'a yakın kanser yapıcı kimyasal bulunmaktadır. Hamilelik esnasında göbek kordonu yoluyla anne ve bebek kan alışverişi halindedir. Annenin sigara ile aldığı tüm zehirli maddeler bu alışverişle bebeğe direkt geçmektedir. Sigaranın içerdiği zift, nikotin, karbonmonoksit ve diğer zehirli birçok madde üst solunum yollarına buradan bronşlara ve kana geçer. Solunum sistemi, kalp ve damarlar başta olmak üzere vücudun tüm organlarına zarar verir. Sigaranın bu teratojenik etkisinin ne kadar bilindiğini öğrenmek için katılımcılarımıza anketimizin 16. sorusunda 'Sigara kullanmak anne karnındaki bebeğe zararlıdır denilir, nedenini biliyor musunuz?' diye sorduk. Hasta ve hasta yakınlarından aldığımız cevapların istatistik sonuçları ile katılımcıların %48.2'sinin gebelikte sigara kullanımının bebeğe zarar verdiğini bilmediği, %52.8'inin ise gebelikte sigara kullanımının bebeğe zarar verdiğini bildiği saptandı. Bildikleri en sık neden ise %8.3 ile sigaranın akciğerlere zarar vermesiydi.

Anketimize halkımızın ölü ya da sakat doğumların önüne geçmek konusundaki farkındalığını belirlemek amacıyla eklediğimiz 17.soruda çalışmaya katılanların %15.2'si ölü ya da sakat doğuma sebebiyet vermemek için neler yapılabileceğini bilmediğini beyan ederken; bilinen en sık önlemlerin ise %28.2'si düzenli kontrol (tedavi, testler), %13.2'si dengeli beslenme olduğu belirlendi. Fakat bunların dışında pek çok unsur ölü ve sakat doğuma sebep olmaktadır. Teratojenik etkinin önlenmesi için yeni ilaçların gebelerde kullanılmasından mümkün olduğu kadar sakınılması gerekir. Teratojenik etkisi olması muhtemel görülen ilaçları, sadece gebelerde değil, doğurganlık ça-

ğında olan ve durumu itibariyle gebe kalma olanağı bulunan bütün kadınlarda da kullanırken hekimin daima dikkatli olması gerekir. İlaçlardan başka, alkol ve sigara gibi nispeten yaygın kullanılan kimyasal etkenlerin bunlara bağımlı kişilerde olduğu gibi gebelik sırasında devamlı kullanılmaları da fetusa zara verir (1).

Halkımızın teratoloji konusundaki bilinç düzeyini saptamak amacıyla hazırladığımız anket çalışmasında homojen olmayan sonuçlar elde ettik. Bu verilere göre katılımcıların ölü ya da sakat doğumların sebepleri, röntgen, tomografi vb. kullanımının anne karnındaki bebeğe etkileri, ilaçların yan etkilerine dikkat etme, akrabalık derecesinin hastalıklı doğumlara etkisi konularında belirli düzeyde fikir sahibi olduklarını saptadık. Anne karnındaki bebeğin hastalıklara karşı en duyarlı olduğu gebelik dönemi hakkında ise yeterli bilgi düzeyine sahip olmadıklarını belirledik. Halkın bu konulardaki bilgi düzeyi göz önünde bulundurularak halk bilinçlendirilmeli, gebelik ve teratojenesis ile ilgili sunumlar hazırlanıp konferanslar düzenlenmelidir. Çalışmamızda katılımcı sayısının az olması bir eksikliğimizdi. Bu konuda da kişi sayısını arttırarak daha geniş çaplı çalışmalar düzenlenebilir.

#### Teşekkür

Çalışmanın istatistiklerinin yapılmasında yardımcı olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim elemanlarına teşekkür ederiz.

#### Kaynaklar

1. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji. Ed. Kayaalp SO. İlaçların toksik tesirleri ve toksikolojinin temel kavramları. 12. Baskı, Pelikan Yayıncılık, Ankara, 2009;129-51.
2. Bailey J, Kinght A, Balcombe J. The Future of Teratology research is in vitro. Biogenic Amines 2005;19:97-145.
3. Sever LE, Mortensen ME. Teratology and the epidemiology of birth defects. J Gen Intern Med 1996;11:229-36.
4. Hanson JW, Harris C, Holmes LB, Juchau MR, Kimmel GL, Knudsen TB, Mirkes PE, Sadler TW, Schoenwolf GC, Sulik KK. A teratologist to extinction. Ad Hoc Committee on Grant Funding. Teratology 1996;53:223-4.
5. Hale F, Development in the pig the relation of vitamin a to the eye. J Anim Sci 1935;126-28.
6. Igata A. Epidemiological and clinical features of Minamata disease. Environ Res 1993;63:157-69.
7. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1961;16:1358.
8. Kaleli S. Kadın hastalıkları ve doğum ders kitabı. İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi, İstanbul, 2009;277-8.

9. Moore KL, Persaud TVN. The devolving human: Clinically oriented embryology, 8 th edition, saunders Elsevier, 2008,457-86.
10. Brent RL, Beckman DA, and Landel CP. Clinical teratology. Curr Opin Pediatr 1993;5:201-11.
11. Süzer Ö. Farmakoloji. 3. Baskı, Klinisyen Tıp Kitabevi, İstanbul, 2005;515.