

İNSAN KROMOZOM DÜZENSİZLİKLERİNİN NEDENLERİ VE SONUÇLARI

THE CAUSES AND CONSEQUENCES OF HUMAN CHROMOSOME ABERRATIONS

Dr. Abdullah EKMEKÇİ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Gazi Tıp Dergisi 1 : 24 - 29, 1990

ÖZET: Son yıllarda insan sitogenetiğindeki gelişmeler, insanlarda kalıtsal hastalıkların önlenmesi, iyi niteliklerin korunması ve gelişmesi çalışmalarını hızlandırmıştır. Rekombinant DNA ve gen haritalama tekniklerinin gelişimi ile kromozom düzensizliklerinden kaynaklanan başta kanser ve metabolik hastalıklar olmak üzere pekçok kalıtsal ve diğer hastalıkların tanısı ve hatta tedavisi gerçekleştirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Kromozom Düzensizlikleri, Down Sendromu

SUMMARY: The rapid development of human cytogenetics in recent years has made a great impact on the prevention of inherited diseases and the maintenance of human well being. With the improvement of recombinant DNA technology and gene mapping techniques, many inherited diseases which originate from chromosomal aberrations can easily be diagnosed and become curable nowadays.

Key Words: Chromosome Anomalies, Down's Syndrome

Yapılan araştırmalara göre yaklaşık her 200 kişiden birisinde kromozomal düzensizlik görülmektedir. Yenidoğan her 50 çocuktan biri konjenital anomali, 100 çocuktan biri tek gen defekti ve 200 çocuktan biri de büyük kromozom anomalisi göstermektedir. Yarısından fazlası kromozomal düzensizlik gösteren erken spontan düşüklerin % 50'sini trizomiler, % 18'ini monozomi X, % 17'sini triploidi, % 6'sını tetraploidi ve diğerleri oluşturmaktadır (Sankaranarayanan, 1979).

Ölü doğum ve yenidoğan ölümlerinin % 6-7'sinde kromozomal düzensizlik belirlenmiştir. Bunların % 1 kadarını seks kromozom anomalileri (bu oran canlı doğumlarda % 0.21'dir), % 3'ünü otozomal trizomi (canlı doğumlarda % 0.12) ve kalanını da diğer yapısal kromozom anomalileri oluşturmaktadır (Boue ve Boue, 1978).

KROMOZOM DÜZENSİZLİKLERİ

İnsandaki genetik bilgi, diploid (2n) bir hücrede 6×10^9 nükleotid çiftinden ve yaklaşık 100 000 fonksiyonel genden oluşan 23 çift kromozom ile kuşaktan kuşağa aktarılmaktadır (Motulsky, 1986). Bugün genetik mühendislik ve gen haritalama teknikleri, kromozom bandlama ve otoradyografik yöntemlerle, normal ya da kalıtsal bozukluğu oluşturan pekçok genin hangi kromozom üzerinde

bulunduğu belirlenmiştir. Tablo 1'de kromozom düzensizliklerinden kaynaklanan bazı anomali örnekleri verilmiştir (De Grouchy ve Turleau, 1982).

Kromozom düzensizlikleri, zihinsel özürlü ve çeşitli konjenital defektli çocuklarda, spontan düşüklerde ve tekrarlayan düşük yapan eşlerde, kısırlıkta, kromozom kırıkları oluşturan spesifik genetik hastalarda, malignant hemopati ve solid tümörlerde, X-ışınları ya da kimyasal maddeler gibi çevresel mutajen ve karsinojenlerin etkilediği kişilerde gözlenebilmektedir. Bu düzensizlikler, kromozomların sayılarında ve yapılarında olmak üzere iki tipte görülmektedir (Motulsky, 1986).

A. SAYISAL KROMOZOM DÜZENSİZLİKLERİ

46 kromozom içeren döllenmiş bir yumurta hücresi (zigot) mitoz bölümlerle 1014 hücreli bir insan organizmasını oluştururken, çeşitli faktörlerin etkisiyle kromozom sayılarında sapmalar gösterebilmektedir. Böylece somatik ya da seks hücrelerinin genomik yapısı fazladan bir kromozom ($2n+1 =$ trizomi) yada eksik bir kromozom ($2n-1 =$ monozomi) içerebilmektedir. Kromozom sayılarındaki bu düzensizliğe "aneuploidi" denilmektedir. Eğer kromozomun yalnızca bir parçası fazla ise parsiyel trizomi, eksik

Tablo - 1 : Kromozom düzensizliklerinden kaynaklanan bazı anomali örnekleri

Anomali	İlgili kromozom ya da band
Amenore	X
Belirsiz genital organ	X ve Y fakat HBK ^x
Anemi ve mental gerilik	16p ^{xx}
Aniridiya	11p13
Davranış problemleri	X ve Y fakat HBK
Azospermi	X ve Y fakat HBK
Kedi-gözü sendromu (cat-eye)	22(p ter-q 11)
Yarık damak ve dudak	HBK
Konjenital kalp defekti	HBK
Gelişim geriliği	HBK
Epilepsi	HBK
Jinekomasti	X ya da Y
Hipospadias	HBK
İnfertilite	X ya da Y fakat HBK
Mental gerilik	X fakat HBK
Mikrosefali	HBK fakat özellikle 4p ve 5p
Mütipl anormallikler	HBK
Mütipl endokrin neoplazisi	20p12
Tekrarlayan düşük	HBK
Retinoblastoma	13q14
Kısa boy	X
Uzun boy	X ya da Y
Wilms tümörü	11p13

x= Herhangi bir kromozom olabilir,

xx: p= kromozomun kısa kolu, q= kromozomun uzun kolu.

ise parsiyel monozomi olarak tanımlanır. Bu tür hücreler genetik yönüyle dengesizdir (Motulsky, 1986).

Sayısal kromozom düzensizliklerinden kaynaklanan sendromlardan en önemlileri; trizomi 21 (Down Sendromu), trizomi 13 (Patau Sendromu), Turner Sendromu (45,X0), trizomi 18 (Edward Sendromu), Klinefelter Sendromu (47,XXY), Çift Y Sendromu (47,XYY), Üçlü X Sendromu (47,XXX) ve bunların mozaik formlarıdır (Boue ve Boue, 1978).

Bu düzensizlikleri oluşturan mekanizmaların en önemlisi hücre bölünmesinde "non-disjunction" (kromozomların ayrılamaması) olgusudur. Bazı nedenlerle, ayrılması gereken kromatidler ayrılmadan bir hücreye giderek diğer hücrede o kromozom eksik kalır. Bu durum embryo gelişimi sırasında olursa trizomik, monozomik ve normal hücrelerden oluşan mozaik bir organizma gelişir. Eğer non-disjunction spermatogenezis ya da oogenezinin 1. mayoz bölünmesi sırasında olursa

eşey hücrelerinin yarısı trizomik, yarısı monozomik, II.mayotik bölünmede oluşursa yarısı normal diğer yarısı monozomik ve trizomik olur. 21. kromozom trizomisi içeren gamet normal bir gamet ile birleştiğinde bu zigottan Down sendromlu, monozomi X içeren gamet normal bir gamet ile birleştiğinde ise Turner sendromlu bir kişi oluşur.

Sayısal düzensizlik nedeni ikinci önemli mekanizma, anafazda kutuplara çekilen kromatidlerin birisinin geride kalarak "anaphase lagging" monozomi ya da trizomi oluşturmasıdır. Bir başka mekanizma, poliploidizasyondur. Anafaz ya da telafaz evrelerinin gerçekleşmemesi sonucu, bir hücrede normalden iki kat fazla sayıda kromozom bulunmasıdır (Sankaranarayanan, 1979; Motulsky, 1986 ; De Grouchy, 1982).

Spontan olguların dışında, çeşitli aneuploidi test sistemlerinde pekçok mutajen ve karsinojenin aynı zamanda bir aneuploidi indükleyicisi (aneuploidojen) olabileceği gösterilmiştir.

(Ekmekçi ve ark. 1989,1990) Aneuploidojenlerin hedef organelleri DNA'dan çok, bölünme ile ilgili mitotik aygıtı oluşturan kinetokor ve sentromer bölgeleri, sentrioller, mikrotübüller ve onların moleküler bileşenleridir (zarlar, cAMP, bağımlı kinazlar, kalmodilin, tübülün v.b.) (Önfelt, 1986; Dellarco, 1985).

Bazı hormonlar, antineoplastik ilaçlar, pestisitler, antibiyotikler, organik çözücüler, anestetik ve antianksiete ilaçlar gibi kimyasal bileşiklerin ve iyonize radyasyonun farklı test sistemlerinde mitozu durdurduğu ya da aneuploidiyi indüklediği gösterilmiştir. (Dellarco, 1986). Örneğin, etilmetanosülfonat ve siklafosamid gibi bileşikler DNA kadar mitotik içgik proteinlerini ve kinetokor DNA'sını doğrudan etkilemekte, kolşisin, vinblastin, dietilstilbestrol (DES), kloralhidrat, methotroxate, diazepam ve diğer pekçok bileşik mitotik aygıtın mikrotübül ya da mikrotübül proteinlerini ve kinetokor ve zarları etkileyerek kromozom düzensizliklerine neden olabilmektedir (Dellarco, 1986).

B. YAPISAL KROMOZOM DÜZENSİZLİKLERİ

Bu düzensizlikler, kromozom kırılmaları ve bunların anormal şekilde yeniden birleşmeleri sonucu oluşur. Mayoz bölünmede oluşan tüm yapısal düzensizlikler sonraki kuşaklarda da etkisini sürdürebildiğinden önemi daha fazladır (Rooney, 1986).

a- Delesyonlar : Kırılma sonucu bir kromozomun bir parçasının eksilmesidir. Büyük delesyonlar genellikle dengesizlik nedenidir. Örneğin, 13 no'lu kromozomun distal ucundaki bir delesyon, Greek Profili denilen bir sendromu oluşturur. Başparmak yokluğu ya da hiperplazisi, 4. ve 5. metakarpal sindaktili ve öne çıkık dişlerle karakterizedir. Yine 13 no'lu kromozomun 13q14 bantının interstisiyel delesyonu, çocuklarda retinoblastoma nedenidir. Bu banttaki gen bölgesinin esteraz-D enzimi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Cavence ve ark. 1983).

5 no'lu kromozomun kısa kolunun parsiyel delesyonu "cri du chat" (Cat cry-kedi miyavlaması) sendromuna neden olmaktadır. Bu sendromda doğum sonrası çocukta, yavru kedi sesini andıran ağlama tipiktir. Mikrognati, mikrosefali ve hipertelorizm, ayyüzlülük ve mental gerilik diğer klinik belirtilerdir (Livingstone, 1983).

b- Translokasyonlar : İki ayrı kromozomda yapışkan kırıkların olması ve distal segmentlerin yer değiştirerek yeniden birleşmesidir. Yaygın iki tipi Robertson ve resiprokal translokasyondur. Her iki tip bir taşıyıcıda dengede olabilir, yani DNA vardır ancak yanlış yerlerde dir.

Robertson translokasyon (sentrik füzyon), iki akrosentrik kromozomdan birinin diğerine bağlanmasıdır. Bu kromozomların satellielli kısa kollarının birleşmesiyle oluşan küçük kromozom genellikle kaybolur. Bu da ribozomal RNA genlerinin kaybolması demektir. Dengesiz 21/21 translokasyonu ile Down sendromunun ve dengesiz 13 q 14 q translokasyonu ile Patau sendromunun oluşması klinikte önemi olan düzensizlik örnekleridir (Motulsk,1986).

Resiprokal translokasyonda, akrosentrik kromozomlardaki kırıklar karşılıklı olarak yer değiştirmektedir. Toplumda 1/1000 oranında dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğu açıklanmaktadır. Taşıyıcı kadınlarda, spontan düşük ve prenatal ölüm insidansı yüksektir. Etkilenmiş yaşayan çocuklarda küçük penis, küçük ve inmemiş testis gibi genital hipoplazi görülür (Rooney, 1986).

c- İnversiyonlar : Aynı kromozomda iki kırılmanın olması ve aradaki parçanın 180° dönerek yeniden yapışmasıdır. Evrimsel amaçlı genetik araştırmalarda bazı şempanze ve goril türlerinin 48 kromozoma sahip olduğu ve fazlalığın bir çift akrosentrik D- grubu kromozomdan geldiği, bu kromozomların sentrik füzyon ya da perisentrik (sentromeri de içine alan) inversiyon ile insanda 2 no'lu kromozomu oluşturduğu öne sürülmektedir (De Grouchy ve ark. 1972).

Bu yapısal düzensizliklere ek olarak insersiyon, gap ve kırılmalar, ring ve izokromozom gibi diğer anomaliler görülebilmektedir.

KROMOZOM DÜZENSİZLİKLERİNİN BİYOLOJİK SONUÇLARI

Sayısal kromozom düzensizliklerinin kısırılık, düşük, ölü doğum ve konjenital bozukluklar üzerindeki etkisine ilişkin kanıtlar oldukça çok ve kesindir. Bu düzensizliklerin bir hücrede olası etki ve sonuçlarının bazıları Tablo 2'de özetlenmiştir (Oshimura ve Barrett, 1986).

Konjenital aneuploidilerde tümör oluşum riski artmaktadır. Örneğin, Down sendromlu bireylerde

genellikle ölüme neden olan daha büyük bir lösemi riski vardır (Porter ve Paul, 1974). Meme tümörleri ve gonadoblastoma sıklığının artması Klinefelter sendromu (47, XXY) ile, nöral krest orijinli bireylerde nöroblastoma ve teratoma, Trizomi 18'li bireylerde de Wilms tümörü ve nörojenik neoplazi gözlenmiştir (Oshimura ve Barrett, 1986).

Bilinen yaklaşık 200 tip kanserin herbiri milyarlarca hücreden birisinin kontrolsüz şekilde çoğalması ve dokulara yayılmasının sonucu oluşmaktadır. Yakın zamana kadar, kanser hücrelerinde görülen sayısal kromozom düzensizlikleri tümör oluşumunun normal bir sonucu olarak düşünülürken günümüzde kromozomlardaki sayısal ve yapısal düzensizliklerin kanser nedenlerinden olabileceği bilinmektedir. Tümör dokusuna özgü kromozom düzensizliğine tipik klasik bir örnek CML (chronic myelogenous leukemia) ile ilgili "Philadelphia" (ph¹) kromozomudur. Bu kromozom 22 no'lu kromozomun uzun kolunun büyük bir bölümünün 9 no'lu kromozoma translokasyonu ile oluşur. CML'li hastalar, hematopoietik sistemin dışındaki tüm dokularda normal kromozoma sahiptir. Ph¹ kromozomunun translokasyonu ile yeni bir gen oluşmaktadır. Yeni gen, 22.kromozomdan gelen "bcr" ve bu gene bağlanan ve 9. kromozomdan gelen "abl" genini içerir. Bu translokasyonun olduğu hücre şaşırtıcı şekilde bu iki genden

oluşan ürünü sentezlemekte ve CML'yi oluşturabilmektedir (Galloway,1989).

Yine aynı şekilde Epstein-Barr virusunun indüklediği Burkitt lenfomasında 8. ve 4. kromozom arasındaki translokasyon, IgH proteinini kodlayan bir gen ile "myc" genini biraraya getirmektedir. Myc ve abl genleri proto-onkogen olarak bilinmektedir. Örneğin abl geni farelerde B-hücre lösemisi, myc geni ise fare 15. kromozomunda retrovirus insersiyonu ile T-hücre lösemisini oluşturduğu açıklanmıştır (Whalley, 1982).

Hücreler kendi çoğalmalarını, üzerindeki reseptör proteinlere bağlanan hormon benzeri büyüme faktörleri oluşturarak düzenlemektedir. Pekçok büyüme faktörü, benzer metabolik yollarını tamamlayan proteinleri kodlamaktadır. C-myc geni nükleusta DNA'ya bağlanan bir proteini, abl geni ise bir tirozin kinaz enzimini kodlar. Proto-onkogenlerin kendileri kanser oluşturmaz, ancak mutasyon ya da translokasyonla aktiviteleri değişebilir ve böylece kodladıkları proteindeki bir amino asit, farklı bir amino asite dönüştürülür. Ekspresyondaki bu tipik değişim nedeniyle çoğalma durdurulamaz ve kanser gelişebilir. Ancak mutasyonlarla proto-onkogenlerin değişmiş ekspresyonu, tüm kanserlerin oluşum nedeni olarak değerlendirilemez. Örneğin bazı kanserler

Olabilecek etkiler	Olabilecek sonuçlar
Gen dozajında değişim	Gametogenezin bozulması sonucu sterilite
Dominant etkili bir gen ürününün artışı, Bir gen ürününün azalması Bir gen ekspresyon oranındaki değişim (Dozaj kompenzasyon etkisi) Gen balansındaki değişim	Düşük ya da ölü doğum Konjenital fiziksel ve mental anomali Hücre ya da kişide kansere meyilli genetik özellik Kanser
Resesif bir mutasyonun fenotipik ekspresyonu	
Genetik stabilitedeki değişim Mutajene duyarlılaşma DNA onarımında değişim Mutasyonlar için hedef büyüklüğünde değişim	

Tablo - 2: Sayısal düzensizliklerin olası etki ve sonuçları

kromozomlardaki özel bir genin inaktive olmasıyla ya da kaybolmasıyla gelişir. Bu durumda böyle bir genin normal hücrede, bölünmeyi baskıladığı kabul edilmektedir. Bu genler, onkogenlere zıt yönde işlev görmekte ve bu nedenle anti-onkogen (ya da süpressör gen) olarak da tanımlanmaktadır. Böyle bir gen ilk kez retinoblastomalı çocuklarda belirlenmiştir. Anti-onkogenlerin hücre çoğalmasını baskıladığı ve bunların elimine olmasıyla onkogenlerin kanseri oluşturduğu önerilmektedir (Galloway, 1989).

Genlerin ya da düzenleyici DNA dizilerinin kayıpları ya da ekstrasından kazandırılmaları, üreme ve gelişim anormalliklerine ve kansere neden olabildiğinden, sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerinin nedenleri ve etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılması gereği ortadadır. Bu nedenle önemli kromozom düzensizliklerinden biri olan ve klinik belirtileri iyi bilinen Down sendromu örneğini ele alarak konuyu açıklayalım.

DOWN SENDROMU (21.KROMOZOM TRİZOMİSİ-MONGOLİZM)

Down sendromu, 1/700 sıklıkta görülür ve anne yaşının artmasıyla bu oran daha da artar. Hastaların %95'i, 47,+ 21 karyotiplidir ve nondisjunction sonucu 21 no'lu kromozomdan iki yerine üç kopya içerir. Hastaların % 1-2'si mozaiktir. Kalan % 3-4 ise 21. kromozomun uzun (q) kolunun distalindeki 21q22 bantının akrosentrik bir kromozoma translokasyonu ile oluşan "translokasyon mongolizmi"dir ve kalıtsaldır (Boue ve Boue, 1978; Motulsky, 1986).

Down sendromlu yeni doğan çocuklardaki ortak klinik belirtiler: Mental gerilik, hipotoni, brakisefali, iriste Brushfield lekeleri, hipotelorizm, kısa ve geniş boyun, kısa boy, skrotal dil, avuç içinde simian çizgisi, yassı ve küt eller, 5. parmak çok kısa ve tek flexion şeklindedir. Olguların 1/3'ü konjenital kalp bozukluğu gösterir. Eritrosit ve lenfosit oluşum bozukluğu nedeniyle enfeksiyonlara daha duyarlı ve lösemi insidansı yüksektir (Motulsky, 1986; Rooney ve Czepulkowski, 1986).

Bu sendromda hangi genlerin trizomisi etkindir sorusu, gen haritalama teknikleriyle açıklık kazanmaya başlamıştır. Bu çalışmalarla, 21.kromozomun uzun kolu üzerindeki dar bir bölgede Down sendromu ile ilgili olabilecek 5 genin haritası çıkarılmıştır. Bu genler:

1-DNA'daki purin (adenin, guanin bazları) biyosentezinin üçüncü basamağını katalizleyen fosforibozil-glisinamid sentetaz (PRGS) enzimini kodlayan "Gart" geni,

2-Memeli hücrelerini serbest oksijen radikallerinin etkisinden koruyan sistemin bir parçası olan, süperoksit dismutaz enzimini (SOD-1) kodlayan gen,

3-Bir karaciğer enzimi olan fosfofruktokinaz geni,

4-Göz lenslerinin yapısal bileşenlerinden biri olan alfa-a kristalin protein geni ve,

5-Bir onkogen olarak bilinen "ets-2" genidir (Galloway, 1989; Whalley, 1982).

Down sendromu ile Alzheimer hastalığı arasında ilginç bir bağlantı bulunmuştur. Alzheimer tipi demanslı hastaların beyinde nörofibriler plakları oluşturan amiloid beta proteininin, 35 yaşın üzerinde ölen Down sendromlu hastaların beyinde biriken ve benzer lezyonları gösteren protein ile aynı olduğu açıklanmıştır. Alzheimer geni de 21. kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır. Ancak her iki genin gerçekte aynı gen olup olmadığı henüz kesinlik kazanmamıştır (Whalley, 1982).

Down sendromlu hastalarda görülen erken yaşlanma ve zeka geriliğinin, serumda purin ve SOD-1 düzeylerinin yükselmesi ile, lösemi riski artışının 21. kromozom üzerindeki bir ya da birkaç onkogenin aktivitesindeki değişim ile, katarakt ve göz lensi bozukluklarının artmasının da alfa-a kristalin proteininin artmasıyla açıklanmaya çalışılmaktadır (Whalley, 1982).

Down sendromundan sorumlu olabileceği açıklanan genlerin üç tanesinin fare 14. kromozomunda bulunduğu açıklanmıştır. Down sendromunun bir hayvan modeli olarak kimerik embryolardan gelişen bu farelerde anormal bir lenfoid ve hematopoietik gelişim gözlenmiştir (Cox ve ark. 1984).

Sonuç olarak diyebiliriz ki, çoğu malignan tümörlerin ve gelişim düzensizliklerinin temelinde, kromozomların sayısı ve yapılarındaki düzensizlikler yatmaktadır. Genetik hastalıklarla ilgili olarak yapılan sitogenetik çalışmalardan sağlanan bilgiler oldukça umut vericidir.

Yazışma Adresi: Dr. Abdullah EKMEKÇİ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
06520, Beşevler, ANKARA
Tel : 212 46 48

KAYNAKLAR

1. Bouc A, Bouc J : Chromosome anomalies associated with fetal malformations. In: Scrimgeour JB (ed), Towards the prevention of fetal malformation. Edinburg University Press, Edinburg 1978, pp. 49-65
2. Cavence WK, Dryja TP, Phillips RA, Benedict WF, Godbout R, Gallie BL, Murphree AL, Strong LC, White RL : Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* 305 : 779-784, 1983
3. Cox, DR, Smith SA, Epstein LB, Epstein CS : Mouse trisomy 16 as an animal model of human trisomy 21 (Down Syndrome) : Production of viable trisomy 16 Diploid mouse chimeras. *Developmental Biology* 101 : 416-424, 1984
4. De Grouchy J, Turleau C, Raudin H, Klein M: Evolutions caryotypiques de l'homme et du chimpanze. Etude comparative des topographies des bandes apres denaturation menagee. *Ann Genet* 1972, pp. 15: 79
5. De Grouchy J, Turleau C : Atlas des maladies chromosomiques. Expansion scientifique francaise, Paris, 1982
6. Dellarco VL, Maveumin KH, Tice RR : Aneuploid and Health Risk Assessment : Current status and future directions. *Environmental Mutagenesis* 7 : 405-424, 1985
7. Dellarco VL, Mavourmin KH, Waters MD : Aneuploidy Data Review Committee: Summary compilation of chemical data base and evaluation of test methodology. *Mutation Research* 49 : 149-169, 1986
8. Ekmekçi A, Menevşe A, Menevşe S : Fare kemik iliği hücrelerinde Dietilstilbestrol ve Vinblastinin indüklediği sayısal ve yapısal kromozom anomalileri ve bunlar üzerinde prostoglandin E1'in azaltıcı etkisi. *Türk Hij.Den.Biyol.Dergisi* 17-28, 1989, Vol:46-No:46
9. Ekmekçi A, Menevşe S, Menevşe A : Fare kemik iliği hücrelerinde difenilhidantoinin indüklediği sayısal ve yapısal kromozom anomalileri ve bunlar üzerinde prostoglandin E1'in etkisi. *Doğa Dergisi Turkish Journal of Medical Sciences* 14 : 177-184, 1990
10. Galloway J : Cancer is a genetic disease. *New Sci* 18 March 54, 1989
11. Livingstone C : Principles and practice of medical genetics Led by Emery AEH, London 1983
12. Motulsky V : Human Genetics, problems and approaches. Springer-Verlag Berlin, New York, Tokyo, 1986
13. Oshimura M and Barrett JC : Chemically Induced Aneuploidy Mammalian Cells: Mechanisms and Biological Significance in Cancer. *Environmental Mutagenesis* 8: 129-159, 1986
14. Önfelt A : Mechanistic aspects on chemical induction of spindle disturbances and abnormal chromosome numbers. *Mutation Research* 168 : 249-300, 1986
15. Porter III, Paul B : Chromosomal anomalies and malignancy. *Birth Defects* 10:54-59, 1974
16. Rooney DE and Czepulkowski BII : Human Cytogenetics, a practical approach. Oxford, England 1986
17. Sankaranarayanan K : The role of non-disjunction in aneuploidy in man, an overview. *Mutation Research* 61:1-28, 1979
18. Whalley LJ : The dementia of Down's Syndrome and its relevance to aetiological studies of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 396:39-53, 1982