



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**FETAL HİDROSEFALİ VE NÖRAL TÜP DEFEKTİ
OLAN GEBELERDE TOTAL OKSİDAN SEVİYE-
TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE-OKSİDATİF
STRES İNDEKSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:
PROSPEKTİF KONTROLLÜ KLİNİK ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Çağlar YAZICIOĞLU
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Özcan BALAT
AĞUSTOS 2008**

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**FETAL HİDROSEFALİ VE NÖRAL TÜP DEFEKTİ
OLAN GEBELERDE TOTAL OKSİDAN SEVİYE-
TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE-OKSİDATİF
STRES İNDEKSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:
PROSPEKTİF KONTROLLÜ KLİNİK ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Çağlar YAZICIOĞLU
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Özcan BALAT**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, üstün destek ve yardımlarını gördüğüm kliniğimiz Anabilim Dalı Başkanı, tez danışmanım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Özcan Balat'a ve yine eğitimimin her aşamasında çok yoğun emeği olan kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. İrfan Kutlar'a sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Yine eğitimim sırasında yakın ilgilerini gördüğüm kliniğimiz öğretim üyelerinden Sayın Fatma Bahar Cebesoy'a, Sayın Ebru Dikensoy'a, Sayın Mete Gürol Uğur'a ve Sayın Ebru Öztürk'e, kliniğimizde birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan Fakültemiz Genel Cerrahi, Üroloji, Anesteziyoloji-Reanimasyon ve Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi ve asistanlarına;

Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Harran Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Özcan Erel ve Öğretim Görevlisi Sayın Hakim Çelik'e;

Her zaman yanımda hissettiğim eşime, kardeşime, anneme, babama, en büyük yaşama sevincim kızım Çağla'ya ve emeği geçen herkese candan teşekkür ederim.

Dr. Çağlar YAZICIOĞLU
Gaziantep-2008

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	I
İçindekiler.....	II
Özet.....	III
Abstract.....	IV
Kısaltmalar.....	V
Tablo Listesi.....	VII
Şekil Listesi.....	VIII
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Tarihçe.....	3
Tanımlar.....	3
İnsidans ve prevalans.....	5
Embriyoloji.....	6
Nöral Tüpün Kapanması.....	8
Nöral Tüpün Kapanmasına Dair Teoriler.....	8
Sekonder Nörolasyon.....	10
Patogenez.....	10
Nöral Tüp Defekti Etyolojisi.....	11
Nöral Tüp Defektinin Genetik Nedenleri.....	11
Nöral Tüp Defektinin Çevresel Nedenleri.....	12
Besinsel Faktörler.....	13
Maternal Diabet ve Obesite.....	15
Hidrocefali.....	15
Total Oksidan Seviye-Total Antioksidan Kapasite-Oksidatif Stres İndeksi.....	16
Serbest Radikaller.....	17
Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri.....	20
Antioksidan Savunma Sistemleri.....	23
Enzimatik Antioksidanlar.....	23
Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	24
Gereç ve Yöntem.....	26
Total Antioksidan Kapasite-Total Oksidan Seviye Çalışma Prosedürü.....	27
Total Antioksidan Kapasite.....	27
Total Oksidan Seviye.....	28
Oksidatif Stres İndeksi.....	28
İstatistiksel Analizler.....	29
Bulgular.....	30
Demografik Bulgular.....	30
Gebelerin Yaşı.....	30
Gebelerin Obstetrik Parametreleri.....	30
Gebelerin Vücut Kitle İndeksi-Sigara Alışkanlığı-Akrabalık Durumu.....	31
Hastaların Ultrason Bulguları.....	31
Tartışma.....	37
Sonuç ve Öneriler.....	41
Kaynaklar.....	43

ÖZET
FETAL HİDROSEFALİ VE NÖRAL TÜP DEFEKTİ OLAN GEBELERDE
TOTAL OKSİDAN SEVİYE-TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE-OKSİDATİF
STRES İNDEKSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:
PROSPEKTİF KONTROLLÜ KLİNİK ÇALIŞMA

Dr. Çağlar YAZICIOĞLU
 Uzmanlık Tezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
 Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Özcan BALAT
 Ağustos 2008, 56 SAYFA

Hidrosefali ve nöral tüp defektleri (NTD) fetuslarda intrauterin dönemde ultrasonografi (USG) ile genellikle tanı konulabilen ciddi merkezi sinir sistemi anomalilerindedir. Bir kısmı yaşamla bağdaşmadığından intrauterin dönemde veya doğumdan hemen sonra exitus olurken, bir kısmında da ciddi morbidite gelişir. Aile ile birlikte karar verildiğinde bu fetal anomalilerin ağır formlarında gebeliğin terminasyonu söz konusu olabilmektedir. Etyolojide bir takım faktörler suçlanmakla birlikte henüz kesin olarak ortaya konmuş nedenler bulunmamaktadır. Bu çalışma kesin etyolojinin belirlenmesine katkıda bulunmak, mümkünse anomalilerin oluşumunu engellemeye yönelik önlemler geliştirmek amacı ile planlandı.

Çalışmada, 16-20. gebelik haftaları arasında bulunan, takipte gerilemeyen fetal hidrosefali ve NTD saptanan 32 gebe ile fetal anomali saptanmayan 34 gebe karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında total oksidan seviye (TOS), total antioksidan kapasite (TAK), OSİ (oksidatif stres indeksi) değerleri karşılaştırıldı.

Çalışmamızda, TAK'ın hasta grubunun maternal kanında, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0.30$).

Maternal kanda TOS ve OSİ değerleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (TOS için $p=0.56$; OSİ için $p=0.37$).

Amnion sıvısında TOS ve OSİ değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (TOS için $p=0.036$; OSİ için $p=0.005$). TAK ise amniotik sıvıda hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0.019$).

Maternal kan ve amniosentez materyalleri arasındaki farklılığın plasental bariyerin güçlü antioksidan defans özelliği nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların fetal anomalinin meydana getirdiği bir sonuç ya da, fetal anomaliyi oluşturan bir sebep olması muhtemeldir. Bu olasılıkların netleştirilmesi için daha geniş serili ve faz 4 yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Hidrosefali, Nöral tüp defekti, Total oksidan seviye, Total antioksidan kapasite, Amniosentez

ABSTRACT**EVALUATION OF TOTAL OXIDANT LEVEL-TOTAL ANTIOXIDANT CAPACITY-OXIDATIVE STRESS INDEX VALUES IN PREGNANCIES COMPLICATED WITH HYDROCEPHALUS AND NEURAL TUBE DEFECTS
A PROSPECTIVE CONTROLLED STUDY**

Dr. Çağlar YAZICIOGLU

Residency Thesis, Department of Obstetrics and Gynecology

Coordinator: Prof. Dr. Özcan BALAT

AUGUST 2008, 56 pages

Hydrocephalus and neural tube defects, are both severe central neural system anomalies, can be diagnosed during intrauterin period by Ultrasonography. Some of these pregnancies results with exitus in intrauterin period or shortly after the labor. On the other hand severe morbidities may develop on the viabl fetuses. Clinicians and the family may decide for termination of pregnancy for severe forms of these fetal anomalies. Several factors were accused about etiology but, non of them is certain. This study aims to contribute the determination of certain etiolyg, and developing profilactic methods. In the study, 32 pregnants, between 16-20 weeks who have fetal NTD or persisting hydrocephalus, compared with the normal pregnancies. In these two groups, total oxidant-antioxidant status and oksidatif stres index values are compared.

Total antioxidant status of maternal blood was lower in patients than the controls, but not statistically significant ($p=0.30$).

TOS and OSI values were significantly higher in the amniotic fluids of patients than the controls ($p=0.56$ for TOS; $p=0.37$ for OSI).

In amniotic fluid of patients group TOS and OSI values are higher than control groups statistically significant ($p=0.036$ for TOS; $p=0.005$ for OSI). TAS was significantly lower in patient group's amniotic fluid than the control group's ($p=0.019$).

The differences between maternal blood and amniotic fluid may be releated with the effect of powerful antioxidant plasental barrier.

Outcomes of this study may be the causes or the results of defined fetal anomalies. Under these circumstances more extended randomized, case controlled studies are required to clarify these possibilities.

Key Words: Hydrocephalus, Neural tube defects, Total oxidant status, Total antioxidant status, Amniocentesis.

KISALTMALAR

- NTD:** Nöral tüp defekti
USG: Ultrasonografi
TAK: Total antioksidan kapasite
TOS: Total oksidan seviye
OSİ: Oksidatif stres indeksi
FGF: Fibroblast growth faktör
PHP: Planar hücre polaritesi
CE: Convergent ekstensiyon (Bir noktada birleşip yayılma)
MBN: Medyan bağlantı noktası
DLBN: Dorsolateral bağlantı noktası
MTHFR: 5,10-metilen tetrahidrofolat redüktaz
MTHFD: Metilen tetrahidrofolat dehidrogenaz
CBS: Sistasyonin β sentaz
MTR: Metionin sentaz
MTRR: Metionin sentaz redüktaz
A: Adenin
G: Guanin
C: Sitozin
T: Timin
Zn: Çinko
Cu: Bakır
RFC: Folat taşıyıcı protein
CSF: Serebrospinal sıvı
ETS: Elektron transport zinciri
TP: Total peroksit
SOA: Serum oksidan aktivitesi
ROM(ROS): Reaktif oksijen metabolitleri
H₂O₂: Hidrojen peroksit
PML: Polimorfonükleer lökosit

RNM(RNS): Reaktif nitrojen metabolitleri

SOD: Süperoksit dismutaz

CDH: Konjenital diafragma hernisi

FeSO₄: Demir sülfat

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği

SGA: Gebelik yaşına göre küçük

AGA: Gebelik yaşıyla uyumlu

NO: Nitrik oksit

CVS: Koryon villus örneklemesi

VI.TABLO LİSTESİ**Tablo 1:** Amniosentez Endikasyonları**Tablo 2:** Oksijen Türevi Bileşikler**Tablo 3:** Demografik Veriler**Tablo 4:** Hasta Özellikleri**Tablo 5:** Amniotik Sıvı Değerleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROM ve RNM) vücuttaki etkileri

Şekil 2: Hasta ve kontrol gruplarının amnion sıvılarındaki OSİ değerleri

Şekil 3: Hasta ve kontrol gruplarının amnion sıvılarındaki TOS değerleri

Şekil 4: Hasta ve kontrol gruplarının amnion sıvılarındaki TAK değerleri

Şekil 5: Hasta ve kontrol gruplarının maternal kanlarındaki TOS değerleri

Şekil 6: Hasta ve kontrol gruplarının maternal kanlarındaki TAK değerleri

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hidrocefali ve nöral tüp defektleri (NTD) fetuslarda intrauterin dönemde ultrasonografi (USG) ile genellikle tanı konulabilen ciddi merkezi sinir sistemi anomalilerindedir. Hidrocefali, izole bir bulgu olarak ortaya çıkabildiği gibi bazen NTD gibi merkezi sinir sistemi anomalileri ve diğer bazı anomalilerle birlikte görülebilmektedir. Hidrocefali ve NTD'lerin, bir kısmı intrauterin dönemde veya yaşamla bağdaşmadığından doğumdan hemen sonra ölümle sonuçlanır. Diğer bir kısmı ise neonatal dönemde ve/veya sonraki dönemlerde ciddi morbiditeye yol açar. Tedavileri oldukça zor ve pahalı olan anomalilerdir.

Nöral tüp, konsepsiyonun 22. gününden itibaren baş ile vertebral kolonun birleşme yerinden itibaren rostral ve kaudal yönde kapanmaya başlar. 24-26. günlerde rostral kapanma gerçekleşmezse kraniumda gelişme olmaz ve anomali (akrani-anensefali) ortaya çıkar. Gebeliğin 4. haftasından itibaren kapanması gereken kanalın posterior kısmının kapanmaması sonucunda ise spina bifida meydana gelir (1).

Serebrospinal sıvının artışına bağlı olarak beyin lateral ventriküllerindeki genişleme hidrocefali olarak tanımlanmaktadır. Hidrocefaliler kominikan ve nonkominikan olarak ikiye ayrılmaktadır. Kominikan tip, ventrikül dışındaki bir patolojiye bağlı olarak gelişirken; nonkominikan tip ventriküller arasındaki tıkanıklık nedeniyle gelişmektedir. Konjenital hidrocefalinin insidansı %0.5-3 iken, izole hidrocefali insidansı %0.39 ile %0.87 arasında değişmektedir (1).

İzole veya sendromik olmayan NTD'ler kardiyak defektlerden sonra en sık görülen konjenital yapısal anomalilerdir. Tüm dünyada insidansı 1000 canlı doğumda 1.4-2 arasındadır (2). Nöral tüp defektlerinin en ciddi tipi olan anensefalide, beyin dokusu tamamen veya kısmen yoktur, kalvaryum gelişmemiştir (1,2). Anensefalili pek çok infant ölü doğar. Canlı doğanlar ise ancak birkaç saat yaşayabilmektedir. Etkilenen infantların üçte ikisi kızdır (3). %10 kadarına açık spina bifida eşlik eder (1).

Spina bifidada vertebra arklarının birleşmesinde sorun vardır. Spina bifida okkültada defekt yalnızca kemik arkta meydana gelir (3). Spina bifida aperta ise meningesel, myelomeningesel, myelosistosel ve myeloşizis olarak 4 tipte gözlenir.

Tedavi edilen izole spina bifidalı infantların %80-90'ı değişen derecelerde engelli olarak yaşarlar. Sonuç olarak nörolojik fonksiyonu etkileyen faktörler, defektin yeri ve büyüklüğü, nöral dokunun maruz kaldığı travma, cerrahi kapamanın zamanlaması, ilişkili ventrikülomegalinin düzeyi, enfeksiyon gibi komplikasyonların varlığıdır (2).

Hidrosefali ve NTD'lerin tanısı genellikle ilk trimester sonlarında veya ikinci trimesterde yapılan obstetrik USG ile konur. Ancak tanı ne kadar erken dönemde saptanabilirse-gerek terminasyon kararı alınmasının ve uygulanmasının kolaylaştırılması, gerekse gebeliğin devamına karar verildiği taktirde mevcut ve gelecekte geliştirilecek intrauterin tedavi yöntemlerinin uygulanabilmesi açısından- o kadar yararlı olacaktır. Dolayısıyla hidrosefali ve NTD'nin daha erken dönemde tanınabilmesi açısından USG'ye ek olarak bazı biyokimyasal belirteçlerin tanıda kullanılması yararlı olabilecektir.

Merkezi sinir sistemi anomalilerinde oksidan stresin artması ve antioksidan seviyenin azalması olasılığı nedeniyle, total oksidan seviye (TOS), total antioksidan kapasite (TAK) ve oksidatif stres indeksinin (OSİ) bu amaçla biyokimyasal belirteç olarak kullanılması düşünülebilir.

Bu çalışmada, TOS, TAK ve OSİ'nin, hidrosefali ve NTD'nin tanısında prediktif bir belirteç olarak kullanılabilirliğini belirlemeyi amaçladık. Hasta grubu olarak, 16-20. haftalar arasında izole hidrosefali, anensefali ve diğer NTD formları saptanarak terminasyon kararı verilen gebeler alındı. Terminasyon öncesinde hastalardan amniosentez yoluyla amnion sıvısı ve periferik venöz maternal kan alındı. Kontrol grubu olarak, ikili veya üçlü tarama testinde (I.Trimester ve II. Trimester tarama testleri) yüksek kromozomal anomali (trizomi 18 ve 21) riski saptanan ve genetik analiz amacıyla amniosentez yapılan gebeler alındı. Bu gebelerden amnion sıvısı ve periferik venöz maternal kan alındı. Genetik analiz sonucu kromozomal anomali saptananlar çalışmaya alınmadı. Bu iki grup arasında TOS, TAK ve OSİ açısından farklılık olup olmadığına bakıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Von Recklinghausen'e göre (1886) açık NTD'nin mekanizması embriyonik nöral tüp kapanmasındaki durmadır. Morgagni (1769) ise artmış serebrospinal sıvı yapımına bağlı olarak gelişen artmış intraventriküler basıncın kapanmış nöral tüpün tekrar açılmasına neden olabileceğine inanmıştır (4).

2.2.Tanımlar

Nöral Tüp Defekti (NTD): Spina bifida, anensefali ve ensefalosel genellikle birlikte gruplandırılır ve nöral tüp defekti olarak tanımlanır.

Anensefali: Beyin dokusunun tamamen veya kısmen olmadığı kalvaryumun gelişmediği anomalidir (1).

Spina bifida: Kemik yapıda defekt olması durumudur (1).

Spina bifida aperta: Spina bifidanın açık formu olup, meningosel, myelomeningosel, myelosistosel, myeloşizis olmak üzere 4 tipte sınıflandırılır.

Spina bifida okkulta: Dıştan görünümü normal olan, deriyle kaplı spina bifida türüdür. Spinal lezyona, subkutan lipom nedeniyle ciltte kabarıklık, gamze, kıl yumağı, pigmentasyon, deri ekleri veya hemanjiyom eşlik edebilir (5).

Amniosentez: Perkutan yolla steril şartlar sağlanarak, uygun iğne yardımı ile amnion kesesi içerisine USG rehberliğinde girilerek amnion sıvısı örneğinin alınması işlemidir (Tablo 1).

Tablo 1 : Amniosentez Endikasyonları (6)

Amaç	Endikasyon
Birinci trimester geç dönem ve ikinci trimester tanı amaçlı	Sitogenetik tanı Nöral tüp defektlerinin tanısı Metabolik bozuklukların tanısı
İkinci trimester geç dönem ve üçüncü trimesterde tanı amaçlı	İzoimmünizasyonun şiddetinin tayini Fetal akciğer matüritesi tayini İntraamniotik enfeksiyon tanısı Membran rüptürünü doğrulama
Tedavi amaçlı	Polihidramniosta drenaj Fetal bozuklukların medikal tedavisi

Total oksidan seviye (TOS): Dışarıdan vücuda doğrudan alınabilen veya vücutta bazı reaksiyonlar sırasında açığa çıkabilen ve DNA'ya etki ederek genetik hasara, lipidlere etki ederek hücre membranlarında fonksiyon kaybına, proteinlere etki ederek ise enzimlerde fonksiyon kaybına yol açabilen radikallerden oluşur.

Total antioksidan kapasite (TAK): Vücudun oksidan strese karşı çeşitli enzim, ve vitamin gibi maddelerden oluşan savunma mekanizmasıdır.

Birincil antioksidanlar: Yeni serbest radikal oluşumunu önlerler (süperoksid dismutaz (SOD), transferrin, seruloplazmin gibi).

İkincil antioksidanlar: Yeni oluşan serbest radikalleri ortamdan uzaklaştırırlar ve radikalik reaksiyonların uzamasını engellerler (C vitamini, E vitamini, ürik asit, bilirubin, albumin gibi).

Üçüncül antioksidanlar: Serbest radikaller tarafından oluşturulan hücre hasarını onarırlar (metionin sülfoksit redüktaz ve DNA onarım enzimleri gibi) (7).

Oksidatif stres indeksi (OSİ): Total Oksidatif Stres (TOS)/Total Antioksidan Kapasite (TAK) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanır.

2.3. İnsidans ve Prevalans

Açık NTD insidansı coğrafi bölge, konsepsiyonun gerçekleştiği mevsim, etkilenmiş fetusların cinsiyeti, etnik köken ve ebeveynin sosyoekonomik durumu ile maternal yaş ve pariteye bağlı olarak dünyanın çeşitli bölgelerinde farklılıklar gösterir (4). NTD'ler kardiovasküler sistem anomalilerinden sonra en sık görülen konjenital anomalilerdir (8).

Abortus ve ölü doğumlardaki NTD vakaları normal popülasyona göre çok daha yüksektir (4). Son zamanlarda bazı bölgelerde NTD sıklığında azalma eğilimi bildirilirken, dünyanın diğer bölgelerinde insidans sabit kalmaktadır (9-11). Bu düşüşün sebebi net olmamakla birlikte, prenatal tanı, NTD'li gebeliklerin selektif terminasyonu, genetik danışma ve muhtemelen gebelikte besinsel ilavelerin etkisi gibi görünmektedir (10,12,13). Çeşitli Avrupa ülkelerinde prenatal tarama kalitesine, farklı yaygınlıkta kullanımına, kültüre göre değişen NTD'li gebeliklerin devamı ya da sonlandırılması kararına bağlı olarak, çocukluk çağında NTD prevalansı ve NTD'li çocukların bakım maliyetleri değişmektedir (14).

Tüm dünyada NTD'lerin bütün formlarının insidansı 1000 canlı doğumda 1.4-2 arasındadır (2). Spina bifida 1000 doğumda 22 sıklığında görülürken (5), anensefali 1000 canlı doğumda 1 görülmektedir (1). Etkilenen fetusların üçte ikisi kızdır (3). Anensefali fetusların %10 kadarında açık spina bifida da bulunmaktadır (1). Konjenital hidrosefalinin insidansı %0.5-3 arasında kabul edilmektedir. İzole hidrosefali insidansı ise %0.39-0.87 arasında değişmektedir (1).

Her yıl Birleşik Devletler'de yaklaşık 2500 NTD'li bebek doğmaktadır (Spina bifida ve anensefali). Ne var ki aslında etkilenmiş çok sayıda fetus da abort olmaktadır (15).

1995'te Himmetoğlu ve arkadaşlarının (16) yaptığı insidans çalışmasında Türk popülasyonunda NTD insidansı %0.27 olarak bulunmuştur. Bunlardan en sık spina bifidaya, 2. sıklıkta da anensefaliye rastlanmıştır.

2.4.Embriyoloji

Nöral tüpün morfolojik ve moleküler gelişimine ait güncel bilgiler çoğunlukla civciv ve fare embriyolarından edinilmiştir (4). Crest hücrelerinin indüksiyonu, göçü, özelleşme ve farklılaşmasındaki ağı pek çok gen etkilemektedir (17-21). Nöral tüp gelişiminin ilk basamağı, embriyonal dönemin 3. haftasının başında Hensen primitif nodu düzeyinden prekordal plağa, kaudalden rostrale (kuyruktan beyne doğru) ektodermin karakteristik olarak kalınlaşmasıyla başlar. Bu yapı nöral plak olarak adlandırılır. Hayvan embriyolarında yapılan çalışmalarda ektodermin nöral dokuyu oluşturmak için önceden programlandığı ve kemik morfogenetik proteinlerinin bu sistemi inhibe ettiğine dair bulgular elde edilmiştir. Üst seviye vertebralardaki nöral gelişim ise daha kompleks görünmektedir. Burada BMP-4'ün inhibisyonu, FGF (fibroblast growth faktör), Noggin, Chordin, Wnt-3, β -catenin ve olası kalsiyum geçirgenlerinin birbiri arasındaki karışık etkileşimi söz konusudur (22-24). Bu genler, türler arasında korunmuş görünmektedir. Hücre proliferasyonu, hücre hareketi ve nöral plak hücrelerindeki şekil değişiklikleri, medyan planda nöral büyümenin gerçekleşmesi ve her iki tarafta nöral katlantı oluşumuyla sonuçlanır. Alttaki mezenkim ve üstteki yüzey ektodermi ile sağlanan güçlerin yardımıyla oluşan hücre şekillenmesi (apikobazal uzama, apikal sınırın belirlenmesi ve bazal genişleme), hücre hareketi ve hücre adezyonu nöral katlantıları yükseltir. Böylece dorsal orta hat boyunca birleşen katlantılar, nöral tüpü meydana getirmek için füzyon oluştururlar (25). Bu füzyon aynı zamanda nöral tüpün sırtında bulunan nöral katlantıların kenarındaki yüzey ektodermini de içerir. Kranial bölgedeki nöral crest kaynaklı ektomezenkim ve gövde bölümündeki somitik mezenkim, yüzey ektoderminin altında nöral tüp etrafında yayılarak meninkslerin, aksiyal iskeletin ve aksiyal iskelete yapışık kasların primordiyal formlarını oluşturur.

Başlangıçta eliptik şekilde olan nöral plak uzayarak anahtar deliği şeklini alır. Nöral plağın bu şekil değişikliği pek çok gen tarafından düzenlenen planar hücre polaritesi (PHP) ve bir noktada birleşip yayılma (convergent extension: CE) aracılığı ile olmaktadır (26).

PHP ve CE yolları polarize doku paternini sağlarken bir yandan da nörolasyondaki kompleks hücre göçünü ve asimetrik hücre bölünmesini koordine eder. Nörolasyonda CE orta hatta interkalasyon (araya ekleme) yoluyla hücre hareketinin medyan olarak

yönlendirilmesidir. Bunun sonucunda nöral plakta kraniokaudal uzama ve transvers olarak daralma meydana gelir. İlk olarak gelecekte servikal bölgeyi oluşturacak alanda oluşan nöral plaktaki medyan kıvrılmayla beliren şekil değişikliği olan medyan bağlantı noktası (MBN) belirir. Yüzeysel ektoderm ve nöroektoderm arasında uzanan bağlantı ise dorsolateral bağlantı noktası (DLBN) olarak bilinir. Cıvciv embriyolarının MBN’indeki hücreler baskın olarak kama şeklinde olup, medyan oluşu doldurarak notochord veya notochordal plağa bağlanıp kalırlar (27). DLBN ile ilişkili hücresel şekil değişiklikleri, apikal membran altındaki sitoskeletal protein konsantrasyonu ile nöroepitelyal hücrelerin apikal daralma ve bazal genişlemesini içerir (28). Nöral plak hücrelerinin sitoskeletal bütünlüğü, bağlantı noktası formasyonu oluşumunda ve nöral katlantının dorsal orta hatta bir noktada birleşmesinde majör rol oynar.

Bazı hayvan embriyolarında yapılan çalışmalarda CE oluşumunun kesintiye uğraması, MBN içermeyen, anormal geniş yüzey plağı içeren nöral plak oluşumuyla sonuçlanır. Yükselmiş nöral katlantılar birbirlerine uzak kalır, temasları kesilir ve tüm nöral tüp açık kalır (Craniorachischisis). Bunlar PHP ’nin kontrol ettiği bilinen gen olan Vangl2 geninde nokta mutasyon taşırlar. Bu hayvanların mutant formları sırasıyla Celsr1 ve Scrb1 genlerini taşımaktadırlar. Doudney ve Stanier (29) bu üç gen arasında genetik etkileşim olduğunu ve iki heterozigot sergilenmenin homozigot fenotipinde olduğunu yakın zamanda göstermişlerdir. Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, bağımsız resesif alleller arasındaki etkileşimle insanlardaki nöral tüp defektinin kompleks kalıtımı kısmen açıklanabilir. Yine bu çalışmalar CE ve PHP’nin memeli embriyolarında nöral tüp kapanmasının kritik gelişim mekanizmaları olduğunu da göstermiştir. Pek çok embriyo tipinde nöral tüp kapanışı sırasında zemin plak alanında Ltap/Lpp1 ekspresyonu azalırken, Shh ekspresyonu yüksek kalır. Bununla birlikte embriyolarda Ltap/Lpp1 ekspresyonu yüksek kalırsa zemin plağı belirmez ve orta hat yapılar defektif gelişir. Bu embriyolarda ardışık olarak nöral tüpün ventral orta hat hücrelerinde defekt oluşur ve cyclopia (tek göz) belirir. Shh, gelişim sürecinde ekstraselüler sinyal molekülü olarak güçlü bir rol oynar. Shroom (Shrm) mutasyonunda nöroepitelyum içindeki sitoskeletal polarite karışır. DLBN formasyonu ve nöral katlantıların bir noktada birleşmesi ciddi biçimde etkilenerek eksensefali, akrani, fasial yarıklar ve spina bifida ile sonuçlanır (30). Nöral plak kenarlarının nöral katlantılar içine doğru dorsal yükselişi alttaki mezenkimin proliferasyonu ve genişlemesi

yardımıyla olur. Brook ve arkadaşları (31) 1991'de fare embriyolarında posterior nöroporun gelişmiş aksiyal kurvaturunun yükselmesinin ve nöral katlantıların bir noktada birleşmesinin geciktiği ve bu nedenle posterior nöral porun kapanmasının da geciktiği hipotezini öne sürmüşlerdir. Peters ve arkadaşları (32) 1998'de hayvan ve insan embriyolarında kaudal aksiyal kurvatur ve posterior nöral por kapanma oranlarını karşılaştırmışlar, düzleşme nedeniyle aksiyal kurvaturda düşmenin, artmış posterior nöral por kapanmasına eşlik ettiğine dair kanıt öne sürmüşlerdir. Kaudal bölgede aksiyal kurvaturda düşme ve embriyonik yapıda uzama muhtemelen hücre şeklinde, hücre proliferasyonunda ve hücrelerin yeniden düzenlenmesindeki değişiklikleri içerir (4).

2.4.1.Nöral Tüpün Kapanması

Morfolojik olarak nöral tüpün kapanması nöral katlantının dorsal kenarlarının medyan plan boyunca karşılıklı olarak birbirine yaklaşarak birleşmesi, temas bölgelerinde apopitozla birlikte epitelyal çökme ve nöroepitelyumun birleşmesini içerir. Hayvan embriyolarında nöral katlantı füzyon sürecini kontrol eden majör etkenler, Shh ve Gli1, Gli2, Gli3'ün bölge-spesifik ekspresyonudur. Gli1, orta hat nöral plak hücrelerince eksprese edilir ve hemen hücreleri birleştirir. Gli2 ve Gli3 tüm orta hat nöral plak hücrelerince eksprese edilir. Gli1 Shh haberleşmesine aracılık eder. Shh Gli2 transkripsiyonunu engeller. Gli3 ve Shh de diğerlerini engeller. Gli1 ventral önbeynin nöronal farklılaşmasını sağlar. Aksine ventral spinal motor nöronlar Gli1 ve Gli2 tarafından indüklenir. Bu şekilde Gli proteinler aynı zamanda pozisyonel bilgiyi ve santral sinir sisteminde nöronal tipe özgü farklılaşmayı tamamlar (32-34).

2.4.1.1.Nöral Tüpün Kapanmasına Dair Teoriler

İnsan ve fare embriyolarında çalışılan Van Allen modeline göre (35) nöral katlantıların birleşme noktaları 5 bölgeden oluşur:

- 1-Rhombensefalon-spinal kord birleşimi
- 2-Prosensefalon-mezensefalon birleşimi
- 3-Nöral katlantıların rostral uzantıları
- 4-Rhombensefalonun kaudal bitiş bölgesi

5-L2 ve S2 arası bölge

Birleşmenin ilerlemesi 1.ve 2. kapanma noktalarından her iki yöne doğru olurken; 3.- 4. ve 5.kapanma noktalarından tek yönlü olarak gerçekleşir.

Kyoto toplantısında, insan embriyosunun nöral katlantılarının birleşiminin 3 başlangıç bölgesi olduğu belirtilmiştir (36).

A bölgesi, üst servikal bölgede

B bölgesi, rhombensefalon-mezensefalon birleşiminde

C bölgesi, nöral oluğun rostral bitiş bölgesindedir.

Birleşmenin ilerlemesi A ve B bölgelerinden itibaren 2 yönlü, C bölgesinden itibaren ise kaudale doğru tek yönlü olarak gerçekleşir.

A bölgesinden başlayıp kaudale doğru ilerleyen birleşme, kaudal nöropora doğru gerçekleşir ve primer nöral tüpteki spinal bölümün tamamını kapsar.

Diğer bir teoride ise, α ve β alanları olarak iki ana birleşme başlangıç noktası mevcuttur. α bölgesi kaudal rhombensefalik düzeyden; β bölgesi nöral plağın rostral bacağından başlar. Ayrıca nöral katlantıların aksesuar birleşim bölgeleri bazen servikal, rhombensefalik ve torasik bölgelerde izlenebilir.

İnsan embriyosunda gözlenen 2 veya 3 birleşme bölgesi ve ara sıra da aksesuar bölgeler nöral tüpün primer kapanma yetmezliği sonucu oluşan NTD'lerin çoğunu açıklamak için yeterlidir. İnsan embriyosunun nöral katlantıları arasındaki temas başlangıç bölgelerinin farklı sayıda bildirilmesi şu muhtemel gerçeklerin göstergesidir:

- a) Nöral tüp kapanması hızlı bir süreçtir.
- b) Nöral tüp kapanması son dönemlerde anladığımızdan daha karmaşık bir süreçtir.
- c) Nörulasyon basamağında çalışılan uygun insan embriyosu sayısı yetersizdir.
- d) Bilgi birikimimizdeki boşlukları doldurabilmek için daha çok embriyo gözlemeye ihtiyacımız vardır.
- e) Ciddi disrafisi olan embriyoların çoğu intrauterin dönemde öldüğünden, termde veya sonrasında santral sinir sisteminin birleşme malformasyonlarının tüm muhtemel teorik kombinasyonları görülememektedir (4).

4.1.2.Sekonder Nörulasyon

Spinal kordun büyük kısmını ve gelecekte sakral segment 2 (S₂)'yi oluşturacak olan primer nöral tüpün spinal kısmı yaklaşık 31. somit düzeyinden gelişir ve sonlanır. Kaudal nöropor yaklaşık 25 somit olduğunda kapanır. Spinal kordun en distal kısmı, kaudal çıkıntıdan sekonder nörulasyon adı verilen bir süreçle gelişir. Kaudal çıkıntı pluripotent hücreler içerir. Bu hücreler, nöral kord, hindgut'ın bir kısmı kaudal somitler ve kaudal notochorda dönüşür. Nöral tüp formasyonunun tamamı, fertilizasyon sonrası 18. günden itibaren başlar ve 10 gün içinde tamamlanır. Nöral tüp kapanmasındaki bu kritik pencere, kapanmadaki primer yetmezliğin en sık olduğu dönemdir. Değişik şiddet ve klinik malformasyonlarda NTD'lerin neden en sık tüpün kaudal kısmında geliştiğini anlamak için, kaudal nöral tüp oluşumunun mekanizmasını açıklayacak ek çalışmalara ihtiyaç vardır (4).

2.5.Patogenez

Her ne kadar sıklıkla NTD'lerin çoğunun embriyonik nöral tüp kapanmasında primer yetmezlik sonucu olduğu bildirilmişse de; kapalı nöral tüpün tekrar açılma ve NTD ile sonuçlanma ihtimalini destekleyen zorlamalı ve deneysel kanıtlar mevcuttur (37,38). Deneysel ve insan embriyosu çalışmaları kapanma sonrası oluşan defektlerin gelişim sırasında geniş bir zaman diliminde meydana gelmiş olabileceğini göstermektedir. Pek çok kaynak NTD'yi, nöral tüp ve ilişkili meninksler ile aksiyal iskelet yapılarının etkilendiği gelişim anomalisi spektrumunun bir parçasından ziyade, kapanma yetmezliği sonucu oluşan tekil bir gelişim anomalisi olarak tanımlamakta ve patogenetik mekanizmalarını araştırmaktadır (39,40). Gelişim sırasında başlangıç zamanlamasına bağlı olarak NTD yalnız nöral tüpün farklı bölgelerini değil, aynı zamanda pek çok non-nöral organı da etkiler (4). Myelomeningoseller hemen daima Chiari tip II malformasyonu ile ilişkilidir (41). Gelişim defektleri total craniorachischisis ve üst torasik spina bifida ile ilişkili olarak anlamlı kümeleşme göstermektedir. Daha az sıklıkla anensefali ve lumbosakral spina bifida ile birlikteliği olup; sakral spina bifida ile birlikte ise hiç görülmemektedir. Bu kesin durum muhtemelen NTD ve ilişkili anomali gelişimi arasında bağlantı kurar. Onların

varsayımları ek anomalilerin nöral tüp ve çevresindeki dokuların mekanik uyarımının bir sonucu olarak beliren spesifik rahatsızlığını savunmaktadır. Nörolasyon gelişiminde kesinti olduğunda, anomali eşlik eden NTD meydana gelmesi, izole NTD gelişiminden daha nadirdir (4).

2.6.Nöral Tüp Defekti Etyolojisi

Nöral tüp gelişimi, genler tarafından sıkı şekilde kontrol edilen ve çevresel faktörlerden etkilenen çok basamaklı bir süreçtir. Gen-gen, gen-çevre ve gen-beslenme etkileşimlerini kapsar. Yıllardır yapılan çalışmalara rağmen NTD iyi anlaşılammıştır. NTD hastaları, anlamlı genetik komponenti olan ve çok sayıda çevresel risk faktörlerinden etkilenen multifaktöryel orijine sahiptir (42,43).

2.6.1.Nöral Tüp Defektinin Genetik Nedenleri

NTD'ler sıkı Mendelian kalıtım paterni takip etmemesine rağmen, ailesel toplanma gözlenmesi zorlamalı bir kanıttır. NTD'li hastaların kardeşlerinde myelomeningoselle birlikte tekrarlama riski %2 ile %5 arasındadır (44). Etkilenen infantların birinci ve ikinci derece akrabalarında NTD insidansı genel popülasyona göre anlamlı olarak yüksektir. Kızların ve monozigotik ikizlerin NTD'ye özellikle eğilimli olduğu görülmektedir. İkizlerde tekil gebeliklere göre ensefalosel ve anensefali prevalansları artarken spina bifida prevalansı azalmaktadır. Bu durum, spesifik NTD tipleri gelişiminde farklı faktörlerin etki edebileceği ve etyolojik faktörlere tek ve ikizlerin farklı yanıt verebileceği varsayımları ile açıklanabilir (4).

NTD ile ilişkili pek çok ciddi kromozomal tek gen hastalıkları bildirilmiştir (45). Spina bifida otozomal trizomilerde çok daha sık görülür. Hayvan çalışmaları nörolasyonu etkileyen 100 kadar mutant gen olduğunu ve bunların insanlarda homologlarının bulunduğunu göstermiştir (46,47). NTD, Serebrokostomandibuler sendrom, Fraser sendromu, Meckel-Gruber sendromu, Waardenburg sendromu gibi pek çok ciddi tek gen hastalığı ile ilişkilidir. Bununla birlikte, insanlarda NTD'den tek başına sorumlu tek gen bilinmemektedir. Kromozomal anomalilere ek olarak, konjenital kalp hastalıkları, iskelet displazileri, NTD'lilerde neonatal ölüme anlamlı katkıda

bulunur (48,49). Anensefalik çocuklar doğumda veya hemen sonrasında öldüklerinden kalıtım şekli belirlenememiştir (49).

Özellikle anensefalinin yüksek akrabalık oranları ile birlikteliği sıktır (50-52). Etyolojisinde genetik kromozomal aberrasyonlar olan NTD'ler ile spontan abortların anlamlı birlikteliği vardır (53,54). Termde NTD'li infantları takip eden gebeliklerde spontan abort sıktır (4). Dünyanın pek çok bölgesinde NTD prevalansı düşmesine rağmen, etkilenen ailelerde rekürrenste azalma yoktur (4). Risk, esas olarak malformasyonun anatomik ciddiyetinden ve ailedeki hastaların akrabalık derecesinden etkilenmektedir (55). Anensefalik fetuslar ciddi malformasyonlu olduğundan yaşayamamaktadırlar. Bu nedenle ebeveynden çocuğa geçiş belirlenememektedir. Anensefalinin kardeşlerde tekrarlama olasılığı %2-5'tir. Bu oran, Mendelian resesif ve dominant kalıtlımlarda sırasıyla beklenen %25 ve %50'nin altındadır. Yine de anensefalinin çevresel etkilerle birlikte otozomal resesif genleri içerdiğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir (4). Spina bifida okkültanın ailesel birlikteliğinde otozomal dominant bir gen saptanmıştır. BMP4 ve onun spesifik inhibitörü olan NOG farelerde normal nöral tüp gelişimini etkiler (56). Nadir bir otozomal resesif hastalık olan Meckel-Gruber Sendromu çok sayıda ciddi santral sinir sistemi malformasyonuna ek olarak ensefalosel komponentini de içerir (4). Pax3 genini içeren (Waardenburg sendromu tip 3) 2. kromozomda interstisiyel delesyonu olan hastalarda (2q35-36.2) myelomeningosel bildirilmiştir (57). İkizlerde NTD sıklığı diğer populasyona ve ikizler dışındaki yakın akrabalara göre anlamlı olarak artmıştır (4).

2.6.2.Nöral Tüp Defektinin Çevresel Nedenleri

NTD'nin coğrafi bölgeye, ebeveynin sosyoekonomik durumuna, mevsimsel değişikliklere göre farklı insidans göstermesi, etyolojide muhtemel çevresel komponentin yer almasına dayanmaktadır. Nöral tüp gelişiminin kritik aşamalarında gen-çevre etkileşimi rol oynayabilmektedir. NTD üzerinde yapılan epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda X-ışını, hipertermi, stres gibi fiziksel ajanların; thalidomide, folat antagonistleri, androjenik hormonlar, valproat ve karbamazepin gibi ilaçların, A hipervitaminozunun; alkol gibi madde bağımlılığının; civa ve kurşun gibi kimyasal ajanların, rubella, sitomegalovirus, toxoplazma, sfilis gibi maternal enfeksiyonların;

fenilketonüri, diyabet ve kretinizm gibi maternal metabolik durumların merkezi sinir sisteminde konjenital malformasyonlara neden olabileceği saptanmıştır (58,59,60). Ebeveyni hemşire, içki ve gıda üretimi çalışanı, çiftçi, tekstil boyama ve deri endüstrisi çalışanı, tarım ilacı uygulayıcısı olanlar; organik solventler, anestezi ajanları, sterilizasyon maddeleri, virüsler, pestisitler, boyalar ve x-ray nedeniyle NTD açısından yüksek riskli olarak bildirilmişlerdir (61,62). Solunan havadaki polivinil klorid (4) ve atık çöp sahalarına özellikle 3 km'den daha yakın olan yerleşim alanlarındaki kirli hava ve suya maternal maruziyetin olumsuz sonuçları bildirilmiştir (63,64). Ayrıca karbon tetra klorid, trikloretilen ve benzenle kontamine içme sularına maternal maruziyet ile NTD ve majör kardiyak defekt riskinin arttığı bildirilmiştir (4).

Artmış vücut ısısının proliferasyon, migrasyon, differansiyasyon ve apoptoz gibi pek çok kritik hücre gelişim evresini etkilediği gözlenmektedir (65). İnsan embriyosunda da nöral tüp ısıya karşı hassastır (66). Nöralasyonun kritik döneminde sauna ve sıcak su banyosu gibi fizyolojik olmayan yüksek ısıya maternal maruziyet ve antipiretik ilaçlarla tedavinin çocuklarda NTD riskini artırdığı saptanmıştır.

2.6.3. Besinsel Faktörler

Folat metabolizmasındaki bazı enzimlerde polimorfizm ile mayotik bölünme arasında ilişki olabileceğine dair bildiriler mevcuttur (67,68). NTD oluşumunun perikonsepsiyonel folik asit suplementasyonu ile %50-70 oranında azalması keşfedildikten sonra mekanizmalar üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır (4).

Özellikle folik asit metabolizmasındaki yollarda görevli aşağıdaki enzimler ve ilgili genler üzerinde durulmuştur:

- 5,10-metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)
- Metilen tetrahidrofolat dehidrogenaz (MTHFD)
- Sistatyonin β sentaz (CBS)
- Metionin sentaz (MTR)
- Metionin sentaz redüktaz (MTRR)
- Folat reseptör α ve β

İnsan NTD'sine karışan MTHFR geninin en iyi bilinen iki mutasyonu C677T ve A1298C'dir. İki çalışmada NTD grubunda maternal C677T mutasyonu %15-18 iken kontrol grubunda %5-6 olarak bulunmuştur (4).

MTHFD, DNA biyosentezindeki pürin ve pirimidinlerin de novo sentezinde görevli bir enzimdir. Brody ve arkadaşları (69) 2002'de yaptıkları bir çalışmada anormal nöral tüp gelişiminde MTHFD1 R653Q varyantının rol oynadığını kanıtlamışlardır.

NTD'li infantların annelerinde folik asit düzeyi düşüktür. Bu yüzden düşük folik asit düzeyine ilaveten, folat metabolizmasındaki enzim polimorfizmleri, gebelik sırasında düşük vitamin B12 konsantrasyonu artmış NTD riskine katkıda bulunabilir.

Homosistein, metioninin demetilasyonu ile oluşur. NTD'li fetus taşıyan kadınlarda metionin yüklenmesiyle, plazma ve amniotik sıvıdaki homosistein konsantrasyonlarında hafif yükselme gözlenmiştir.

MTR ve MTRR genlerinde mutasyon total plazma homosistein konsantrasyonlarında artmaya ve NTD oluşumuna neden olabilir. Annede MTRR 66A→G variantı ve çocukta MTHFR 677C→T variantı olduğunda maternal-fetal etkileşim sonucunda NTD riski anlamlı olarak artmaktadır (70).

Folik asit suplementasyonu ile NTD insidansındaki %50-70 azalma, yalnız folik asit metabolizmasındaki yollarda yer alan enzimleri kodlayan genlerdeki varyasyonlarla açıklanamaz. Bu durum dikkatleri kişisel defektif folat absorpsiyonu, transportu ve hücrel geri alımı durumlarında NTD riskinin artabileceğine çevirmiştir. Folat plazma membranından az miktarda difüzyonla geçer. İntestinal epitelin fırçamsı kenarında ve hepatositlerde indirgenmiş folat taşıyıcı protein (RFC) ekspresyonu yapılır ve folik asitin taşınmasına aracılık eder. RFC trofoblastlarda, yolk sacta, nöroepitelyumda, extremité tomurcuklarında ve kardiak taslakta eksprese edilir (71).

Folik asit reseptör gen varyasyonları, embriyonik hücre grubuna folat alımının azalmasına ve NTD riskinin artmasına neden olabilir (4).

Pek çok protein, enzim ve transkripsiyon faktörünün fonksiyonunda rol oynayan bir başka önemli besin de çinko (Zn) dur. Spina bifida saptanan insanlarda Zn ve myo-inositol konsantrasyonlarının düşük olduğu bildirilmiştir (72).

2.6.4. Maternal Diabet ve Obesite

Maternal obesite ve diabetin NTD için risk olup olmaması konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamış olmakla birlikte çalışmalar kan glukoz konsantrasyonlarının NTD için risk faktörü olarak göz önüne alınması gerektiğini bildirmektedir. Uzun süreli maternal diabet NTD ile ilişkilidir (73,74). Perikonsepsiyonel glukoz kontrolü, bu riski azaltmaktadır (75-77). Maternal hiperinsülinemi ve hiperglisemi de NTD için kabul edilen risk faktörleridir (78). Özellikle fazla glukoz alan obez annelerin gebelikleri NTD açısından risklidir (79,80).

Retrospektif epidemiyolojik bir çalışma diabetik olmayan gebelerde maternal glisemik indeks ile NTD riski arasında kuvvetli ilişki olduğunu göstermiştir (79,81).

Gelişen embriyoda gebeliğin 7. haftasına kadar pankreatik fonksiyon yoktur, bu yüzden yüksek maternal glukoz konsantrasyonu, nöral tüp kapanması sırasında zarar verebilir (82).

2.7. Hidrosefali

Hidrosefali, serebral ventriküler sistemin aşırı miktarda serebrospinal sıvı (CSF) içermesi ve artmış basınç nedeniyle dilate olmasıdır. CSF primer olarak koroid pleksuslarda üretilir, ventriküler sistemde dolaşır ve sistemik dolaşımda absorbe edilir. Ventriküler sistem, her biri foramen Monro'lar ile ortadaki 3. ventriküle açılan bir çift lateral venrikül ve 3. ventrikülün aqua ductus sylvius ile açıldığı 4. ventrikülden oluşur. Buradan da CSF lateralde 2 taraflı Luschka ve ortada tek Magendi foramenleri ile sisterna adı verilen subarachnoid boşluklara geçer. Sagittal sinüsteki venöz kanallardaki arachnoid villuslardan emilerek sistemik dolaşıma geçer. Ventriküler sistemdeki total CSF hacmi, infantlarda yaklaşık 40 mL, erişkinlerde 150 mL'dir.

Hidrosefali 3 mekanizmayla açıklanabilir. Bu mekanizmlar, CSF yolaklarında tıkanma, bozulmuş venöz absorpsiyon ve CSF'nin fazla salgılanmasıdır. Hidrosefali, sistemdeki obstrüksiyondan kaynaklanırsa bu obstrüktif veya non-kominikan hidrosefali olarak bilinir. Subarachnoid yolaklar bloke olduğunda kominikan hidrosefali meydana gelir. CSF üretimi hemen daima normaldir. Obstrüksiyon olduğunda dolaşımın

proksimalinde dilatasyon meydana gelir. Artmış CSF üretimi nadirdir ve koroid pleksus papillomasında meydana gelebilir.

Nöral tüp defektleri özellikle myelomeningosellerde Chiari malformasyonu veya aquaduktal stenoz nedeniyle 4. ventrikülden posterior fossaya çıkışta tıkanma olması nedeniyle sık görülür.

İzole hidrosefaliye sıklıkla konjenital darlık veya intrauterin enfeksiyon nedeniyle oluşan enflamasyon sonucu gelişen aquaduktal stenoz sebep olur.

Merkezi sinir sistemi malformasyonları sık olarak hidrosefaliye sebep olur. Sıklıkla NTD'nin eşlik ettiği Chiari malformasyonunda beyin sapı ve serebellum kaudale servikal spinal kanala doğru yer değiştirir ve CSF akımını posterior fossada tıkayarak hidrosefaliye sebep olur.

Dandy-Walker malformasyonunda vermisin tamamen veya kısmen olmadığı serebellumun defektif gelişimi ve posterior fossada 4.ventrikülle devam eden geniş kistik oluşum mevcuttur. Bu durum Luschka ve Magendie foramenlerinin tıkanmasına ve hidrosefaliye sebep olur.

Galen veni malformasyonu da nadir olup, genişlemiş Galen veninin aqua duktus sylvia'ya bası yaparak tıkamasıyla karakterizedir (83).

Konjenital hidrosefalinin en sık genetik formu X'e bağlı geçiş gösteren hidrosefalidir (84).

Hidrosefali ile ilişkili en sık sitogenetik sendromik hastalıklar trizomi 13 ve 18'dir (84).

Hidrosefali nedeniyle beyinde beyaz cevherde atrofi, intaventriküler basınç artışı, ödem ve buna bağlı iskemi meydana gelir.

2.8.Total Oksidan Seviye-Total Antioksidan Kapasite-Oksidatif Stres İndeksi

Reaktif oksijen türleri, metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilir ve organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelebilir. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılır. Bazı durumlarda, oksidanlardaki artış, ve antioksidanlarda azalma önlenemez. Oksidan/antioksidan denge, oksidatif taraf lehine kayar. Sonuç olarak, 100'den fazla hastalığa neden olan oksidatif stres meydana gelir (85,86).

Oksidan moleküller endojen olarak organizmada üretildiği gibi, dış çevreden de alınabilir. Elektron transport zinciri (ETS) ve ksantin oksidaz, glikolat ve monoamin oksidaz gibi oksidatif enzimler majör endojen reaktif oksijen kaynaklarıdır (87,88). Erişkinde istirahatte O_2 tüketimi, 3.5 mL O_2 /kg/dk.'dır. Bunun %1'i süperoksid radikal anyon üretirse, (O_2^-) bu 0.147 mol/gün'e denk gelir. Egzersiz sırasında O_2 alımının artmasıyla 10 katına kadar artabilir. Enflamasyonda, NADPH oksidaz ve myeloperoksidaz aktiviteleri oksidan yükü artırır (89,90). Bundan başka ultraviyole ışınları ve sigara eksojen oksidanların önemli bir kaynağıdır (91).

TOS, total peroksid (TP), serum oksidan aktivitesi (SOA), reaktif oksijen metabolitleri (ROM) eş anlamda kullanılan tanımlamalardır.

Plazma total peroksid konsantrasyonu ile, serum total protein, albumin, ürik asid, bilirubin ile vitamin C vücuttaki antioksidanlardır (92).

Total peroksidin, total antioksidan potansiyele yüzde olarak oranı oksidatif stres indeksini verir (93).

2.8.1.Serbest Radikaller

En dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına "radikal" adı verilmektedir ve molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilir ($R\cdot$, $R\dot{\cdot}$)(94-99). Oksijen 8 atom numaralı olan ve doğada dioksijen (O_2) olarak bulunan kararsız bir elementtir (94-99).

Oksijen molekülündeki aynı yöne dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde "singlet oksijen" oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse "oksijen radikali" elde edilir (Tablo 2).

Tablo 2: Oksijen Türevi Bileşikler

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil (HO ⁻)	Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)
Alkoksil (RO ⁻)	Singlet Oksijen (O ₂ ↑↓)
Peroksil (ROO ⁻)	Ozon (O ₃)
Superoksit (O ₂ ⁻)	Hipoklorid (HOCl)
Nitrik oksit (NO ⁻)	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Azot dioksit (NO ₂ ⁻)	Peroksinitrit (ONOO ⁻)

Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdaki kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon), ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuçta nonradikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler. Bu özellikleri ile reaktif oksijen partikülleri iki ana başlık altında incelenmektedir (94,95).

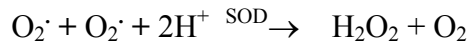
Süperoksit Radikalleri (O₂⁻)

Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalının kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir (100). Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonda O₂ ve H₂O₂ demir varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan HO⁻ radikallerini oluşturmaktadır.



Üretilen bu OH⁻ Radikalleri oldukça reaktif olup DNA gibi yapılarla reaksiyonlara girerek önemli hasarlara yol açabilmektedir (101).

Superoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömre sahip olup dismutasyon reaksiyonu ile H₂O₂ ve oksijen üretirler. Dismutasyon reaksiyonu spontan olarak meydana gelmekte ve reaksiyon SOD enzimi ile katalizlenmektedir.



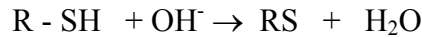
Hidroksil Radikalleri (HO[•])

Hidroksil radikali, biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorblanır ve radyasyon oksijen-hidrojen arasında kovalent bağa neden olur. Sonuçta şekilde görüldüğü gibi iki radikal meydana gelir. Bu radikallerden biri hidrojen (H[•]) ve diğeri ise hidroksil radikalidir (OH[•]).



Yine OH aromatik halkaya katılma özelliği gösterdiklerinden DNA ve RNA'da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olurlar. Bir dizi reaksiyona katılabilen OH[•] radikalleri DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak DNA iplik kırılmalarına neden olurlar. Hasar çok kapsamlı olursa hücre sel koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir (100,102).

DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşmenin yanı sıra OH[•] radikalleri tiol grubu içeren biyolojik moleküllerden H atomu da koparabilmektedirler.



Sülfür radikalleri, O₂ ile kombine olabilir ve oksisülfür radikallerini oluştururlar. RSO₂ ve RSO gibi bunların bir çoğu da biyolojik moleküllerde hasara neden olurlar.

OH[•]'in sebep olduğu en iyi karakterize edilmiş olan biyolojik hasar lipid peroksidasyon olayıdır. OH[•] membran fosfolipitlerinin doymamış yağ asit yan zincirlerine hücum eder (Araşidonik asit gibi). Böylece OH[•] radikalleri, yüzlerce yağ asitlerinin yan zincirlerini lipid hidroperoksitlere dönüştürür. Membranda lipid hidroperoksitlerinin birikimi membran fonksiyonunu bozar. Peroksil radikaller ve sitotoksik aldehitler, membran proteinlerinde ciddi bir hasara neden olurlar ve membrana bağlı bazı enzimleri ve reseptörleri inaktive ederler (95,103,104).

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkenlerle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar. Bunların yanısıra radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırmırlar. Sitokrom P 450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofan

dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, oksidatif stress yapan iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlar, mitokondrial ETS, moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücresele serbest radikalleri oluştururlar (105,106).

Fizyolojik olarak reaktif oksijen türlerinin temel kaynağı normal oksijen metabolizmasıdır. Dolayısıyla fizyolojik koşullar altında mitokondriyal ETS serbest radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır (107). Kimyasal ajanların serbest radikal oluşturmada en önemli mekanizmaları, mikrozomal sitokrom P-450 sistemi ile aktivasyonudur. Bu sistem, molekülleri indirgeyerek veya oksitleyerek serbest radikal oluşturur (108).

Radyasyon, sigara dumanı, zehirli gazlar, bazı ilaçlar, kanserojen maddeler ve pestisitler en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynakları olarak bilinirler (109).

2.8.2.Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri (Şekil 1)

Lipidlere Etki

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipidler üzerine yaptığı etkidir ki bu lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır (110,111).

Lipid peroksitleri hücre zarlarının önemli bir komponentidir ve Fe, Cu gibi geçiş metallerinin varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipid peroksidasyonunun hızını artırırlar. Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve permeabilitesini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirime neden olur. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanısıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (metionin, histin, sistein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler (112-114).

Proteinlere Etki

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin

etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır: 1) Amino asitlerin modifikasyonu, 2) Proteinlerin fragmentasyonu, 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalarıdır (115). Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (116). Serbest radikallerin etkisiyle IgG ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Böylece normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin O₂ veya H₂O₂ ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur (117,118).

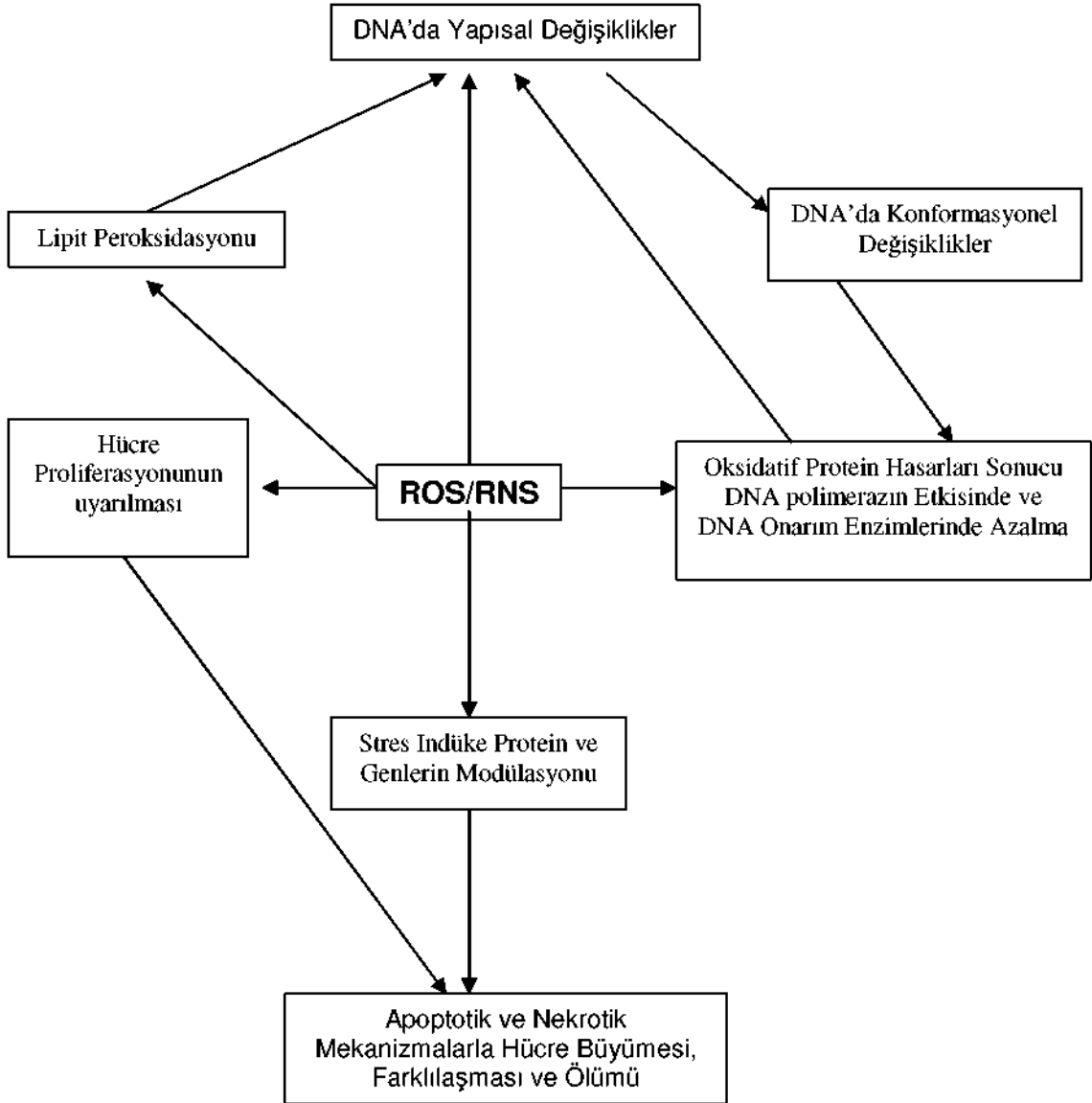
Karbonhidratlara etki

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit (H₂O₂), peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar diabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar (116).

Enflamatuar eklem hastalıklarında synovial sıvıya geçen polimorfonükleer lökositlerden (PML) ekstrasellüler sıvıya salınan H₂O₂ ve O₂ buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalarlar (118). Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunur. Bunun da oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur (118).

DNA'ya Etki

Serbest radikallerin, DNA atakları mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açmaktadır. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre disfonksiyonuna hatta ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür.



Şekil 1. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS veRNS) vücuttaki etkileri

ROM ve RNM ile DNA hasarlarının çok az bir kısmı doğal olarak meydana gelmektedir (119). DNA hasarlarının oluşumunda yer alan endojen reaksiyonlar oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır. Nitrik oksid veya nitrojen dioksit (NO_2), peroksinitrit (ONOO^-), dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve nitrik asit (HNO_3) gibi reaktif ürünleri, nitrozasyon ve deaminasyon reaksiyonları ile mutajenik aktivite gösterirler (120,121).

Baz ve şeker radikallerinin reaksiyonları; değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlarını meydana

getirirler. Oksidatif DNA hasarları da denilen bu tip hasarlar mutageneze, kanserogeneze ve yaşlanmaya yol açmaktadır (122).

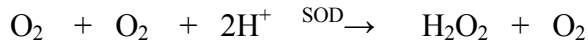
2.8.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemi” adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar. Savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadırlar (123).

2.8.3.1. Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz

SOD süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler.



SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır (123,124).

Katalaz

Hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (125).

Glutatyon Peroksidaz

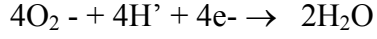
Hidrojenperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu, selenyum atomu içeren sitozolik bir enzimdir (123).

Glutation-S-Transferazlar

Başta araşidonik asid ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı GST'lar Se-bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir defans mekanizması oluştururlar.

Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksiti detoksifiye eden enzimdir.



2.8.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Askorbik Asit

Lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipidleri oksidasyona karşı korur. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. Fagositozda oksidatif parçalanma ürünlerinin zararlı etkilerini önler. E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu engeller (126).

β -Karoten (Vitamin A ön maddesi)

β -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle etkileşime girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak da etki ederek peroksit radikalleri oluşumunu önler (126,127).

Vitamin E (α -Tokoferol)

α -Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır (128).

Polifenoller

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır.

Transferin ve Laktoferrin

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır.

Seruloplazmin

Demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer.

Albümin

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Albumin yüzeyinde oluşacak olan OH^- radikali albumin tarafından temizlenir. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl 'yi hızlı bir şekilde temizler.

Ürik Asit

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipid peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir.

Bilirubin

Yağ asitlerini peroksidasyona karşı koruma görevine sahiptir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 29 Mayıs 2007-29 Kasım 2007 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 66 gebe kadın dahil edildi. Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'nun 28.5.2007 tarih ve 05-2007/30 sayılı onayı alındı.

Hasta grubuna, 16-20. gebelik haftaları arasında bulunan ve fetal anomali (hidrosefali ve nöral tüp defekti) nedeniyle tıbbi terminasyon kararı verilen 32 gebe alındı. Bu grubu oluşturan kadınlara yapılan ultrasonografik değerlendirme en az bir öğretim üyesi ve bir araştırma görevlisi tarafından gerçekleştirildi. Çalışmaya katılan tüm gebelerden aydınlatılmış hasta rıza formu alındı. Hasta grubunu oluşturan gebelerin fetuslarında ultrasonografik olarak, anensefali, çeşitli seviyelerde NTD, hidrosefali defektlerinden en az biri mevcuttu. Bu gruba terminasyondan önce 22 gauge spinal iğne yardımıyla uygun steril koşullar sağlanarak, ultrason rehberliğinde amniosentez işlemi yapıldı. İşlem sırasında 5 cc amnion mayi örneği alındı. Eş zamanlı olarak antekubital venden cilt antisepsisi sağlandıktan sonra 5 cc de maternal kan örneği alındı.

Kontrol grubuna, ikili test veya üçlü test sonuçlarında trizomi 18 ve/veya trizomi 21 riski yüksek olarak bildirilen (1/300'den daha yüksek risk) 34 gebe alındı (129). Bu gruptan 16-20. gebelik haftasında kesin tanıya yönelik olarak planlanan kromozom analizi için yapılan amniosentez işlemi sırasında çalışma için de ek olarak 5 cc amnion mayi örneği alındı. Yine bu gebelerden de eş zamanlı olarak 5 cc antekubital venden kan örneği alındı.

Alınan amnion mayi örnekleri eppendorf tüplere konularak -80 derecede muhafaza edildi. Maternal venöz kanlar herhangi bir katkı maddesi içermeyen silikon kaplı steril vakumlu tüplere konuldu. Tüpler daha sonra 1600devir/dakika'da 15 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen serum spesimenleri eppendorf tüplere konuldu. Maternal serum örnekleri ve amnion sıvısı örnekleri çalışılincaya kadar -80 derecede muhafaza edildi.

Çoğul gebeliği olanlar, 18 yaş altı ve 40 yaş üzeri gebeler, önceden prematür membran rüptürü olanlar, diyabetik, hipertansif ve kalp hastalığı öyküsü olan gebeler, bilinen kanama diyatezi olanlar, polihidramniotik, sistemik veya lokal enfeksiyonu olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca kontrol grubunu oluşturan hastaların amniosentez mayisinden yapılan kromozom analizleri takip edildi. Trizomi 21 sonucu bildirilen 2 hasta kontrol grubundan çıkarılarak çalışma dışında bırakıldı. Kontrol grubuna dahil edilen gebelerin hiçbirinde fetal ultrasonografik ve kromozomal anormallik bulunmamaktaydı.

Her hastanın başvurusunda ayrıntılı öyküsü alınarak, sistemik ve obstetrik muayeneleri yapıldı. Gözlemci farkını ortadan kaldırmak için, tüm fizik ve obstetrik muayeneler aynı kişi tarafından yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun demografik veri (yaş, vücut kitle indeksi, gebelik haftaları, obstetrik öykü) ve şikayetleri kayıt altına alındı.

Hastaların tümü ilk başvuruda obstetrik ultrasonografi (Aplio 50, Toshiba ®) ile değerlendirildi. Fetüslerin hepsinde biparietal çap (BPD), femur uzunluğu (FL), amniyotik sıvı indeksi (AFI) ölçüldü. Fetal kalp hareketlerinin mevcudiyetine bakıldı. Tüm değerlendirmeler gözlemci farkını ortadan kaldırmak amacıyla aynı kişi tarafından yapıldı. USG'de hidrosefali kriteri olarak lateral ventrikülün 10 mm'den geniş olması ve takip eden seri ölçümlerde gerileme olmaması kabul edildi (6).

3.1.Total Antioksidan Kapasite-Total Oksidan Seviye Çalışma Prosedürü

3.1.1.Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Reaktifler

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur.

Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM $Fe(NH_4)_2(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$ çözülerek hazırlandı.

Reaktif 2: 7.5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlandı.

Prensip

Fe^{2+} -*o*-dianisidine kompleksi hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH^{\cdot} radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz *o*-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (131).

3.1.2.Total Oksidan Seviye (TOS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

Reaktifler

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H_2SO_4 çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250 μ M Xlenol orange çözülerek hazırlandı.

Reaktif 2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM *o*-Dianisidine dihidrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlandı.

Prensip

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-*o*-dianisidine kompleksini ferrik iyona oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (132).

3.1.3.Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total Oksidatif Stress (TOS)/Total Antioksidan Kapasite (TAK) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (133).

3.1.4. İstatistiksel Analizler

Ticari bir program olan SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.0 kullanılarak gerekli istatistiksel analizler ve şekiller yapıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

Yaş, VKİ (vücut kitle indeksi), gravida, gebelik haftası, TAK, TOS ve OSİ değerlerinin kontrol ve hasta gruplarındaki karşılaştırmaları için student T testi kullanıldı.

Sigara, anomali öyküsü ve akraba evliliği kriterleri kontrol ve hasta gruplarında Chi-Square (ki-kare) testi ile karşılaştırıldı.

4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 66 gebe alındı. Fetal anomali (hidrosefali, anensefali ve NTD) tanısı almış 32 gebe hasta grubunu, ultrasonografik olarak anomali saptanmayan 34 gebe kontrol grubunu oluşturdu.

4.1. Demografik Bulgular (Tablo 3)

4.1.1.Gebelerin Yaşı

Hasta grubundaki gebelerin yaşları 21 ile 42 arasında değişmekteydi (ortalama yaş 28.6 ± 5.1). Kontrol grubunda ise yaş aralığı 19 ile 40 arasında değişmekteydi (ortalama yaş 29.8 ± 5.3). İki grup arasında gebelerin yaşları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.32$).

4.1.2.Gebelerin Obstetrik Parametreleri

Çalışmaya alınanlarda kontrol ve hasta grubu arasında gebelik sayısı (gravida) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda gebelik sayısı ortalama 3.1 ± 1.6 iken kontrol grubunda 3.7 ± 2.3 idi ($p=0.20$).

Çalışmaya alınan gebelerin gebelik haftaları son adet tarihi ve önceden yapılmış erken dönem ultrasonografik veriler ile uyumlu olup tamamı 16 ile 20. gebelik haftaları arasındaydı. Hasta grubunda ortalama gestasyonel yaş 17.7 ± 1.3 ; kontrol grubunda ise ortalama gestasyonel yaş 17.8 ± 1.4 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında örneklerin alındığı dönemde gebelik haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.90$). Hasta grubundaki 32 gebeden 3 tanesinde daha önceden anomalili fetus öyküsü mevcuttu. Kontrol grubunda ise 34 gebeden 1 tanesinde önceki gebeliğinde anomali öyküsü mevcuttu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.22$).

4.1.3.Gebelerin Vücut Kitle İndeksi-Sigara Alışkanlığı-Akrabalık Durumu

Çalışmaya alınan gebelerden, hasta grubunda ortalama vücut kitle indeksi (VKİ), 24.7 ± 1.3 iken kontrol grubunda 25.2 ± 1.2 olarak bulundu. P değeri 0.15 olup bu iki grup arasında VKİ açısından anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 3).

Anamnezde hasta grubundaki 32 gebeden 4 kadın sigara kullandığını, 28'i kullanmadığını belirtmişti. Kontrol grubundaki 34 gebeden ise 4'ü sigara içtiğini, 30'u ise kullanmadığını belirtmişti. Bu iki grup sigara kullanımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.99$) (Tablo 4).

Hasta grubunu oluşturan 32 kadından 11'i eşi ile akraba akraba iken; kontrol grubundaki 34 kadından 13'ü eşi ile akraba idi. İki grup arasında akraba evliliği açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.97$) (Tablo 4).

4.1.4.Hastaların Ultrason Bulguları

Kontrol grubunu oluşturan gebelerin tamamında ultrasonografik herhangi bir anomaliye rastlanmadı.

Hasta grubuna alınan gebelerden ise, 10'unda, fetusta anensefali, 9'unda izole hidrosefali, 13'ünde çeşitli düzeylerde NTD mevcuttu. NTD olan bazı fetuslarda ek olarak hidrosefali bulgusu da vardı.

Tablo 3: Demografik Veriler

	Kontrol	Hasta	P değeri
Yaş	29.8 ± 5.3	28.6 ± 5.1	0.32
Gravida	3.7 ± 2.3	3.1 ± 1.6	0.20
Gebelik haftası	17.8 ± 1.4	17.7 ± 1.3	0.90
VKİ	25.2 ± 1.2	24.7 ± 1.3	0.15

Yaş, VKİ, gravida, gebelik haftası, TAK, TOS ve OSİ değerlerinin kontrol ve hasta gruplarındaki karşılaştırmaları için Student t testi kullanıldı.

Tablo 4: Hasta Özellikleri

	Kontrol	Hasta	P değeri
Sigara(var/yok)	4/30	4/28	0.99
Önceki gebeliklerde anomali öyküsü(var/yok)	1/33	3/29	0.22
Akraba Evliliği(var/yok)	13/21	11/21	0.97

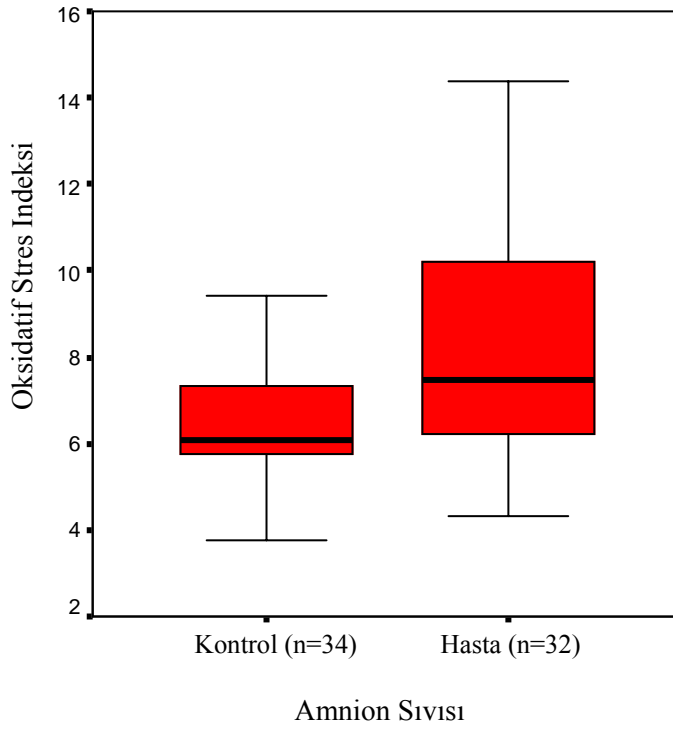
Sigara, anomali öyküsü ve akraba evliliği dağılımı Chi-Square (ki-kare) testi ile karşılaştırıldı.

Tablo 5: Amniotik Sıvı Değerleri

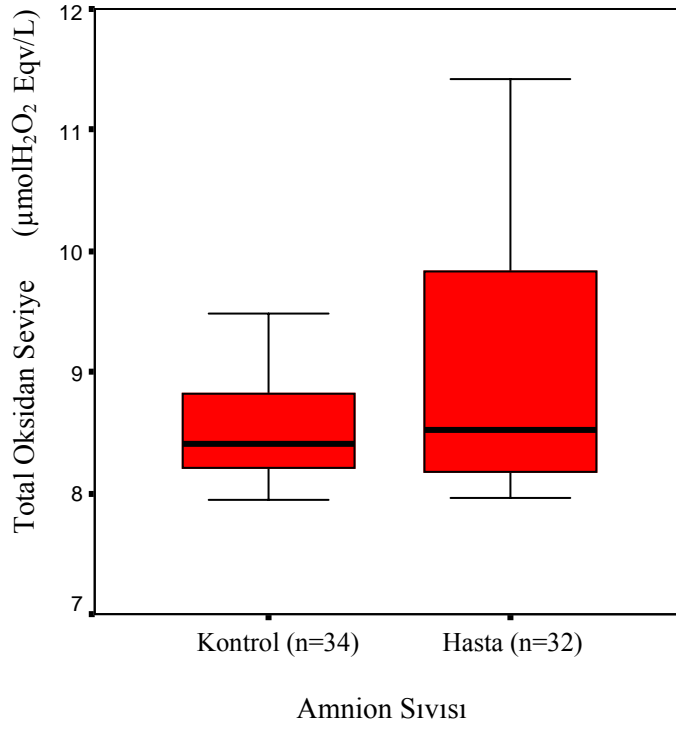
	Kontrol n:34	Hasta n:32	p değeri
TAK(mmol Trolox Eqv/L)	1.40±0.32	1.20±0.33	0.019
TOS(μmol H ₂ O ₂ Eqv/L)	8.59±0.64	10.74±5.80	0.036
OSİ	6.70±1.75	9.66±5.7	0.005

Tablo 6: Maternal Kan Değerleri

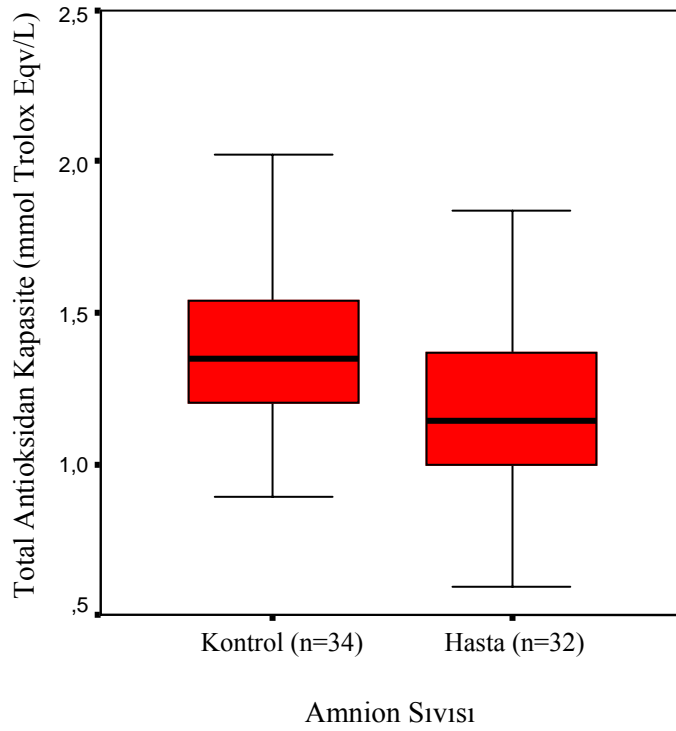
	Kontrol n:34	Hasta n:32	p değeri
TAK	1.30±0.13	1.26±1.16	0.30
TOS	17.1±6.5	18.1±7.9	0.56
OSİ	13.29±5.21	14.59±6.57	0.37



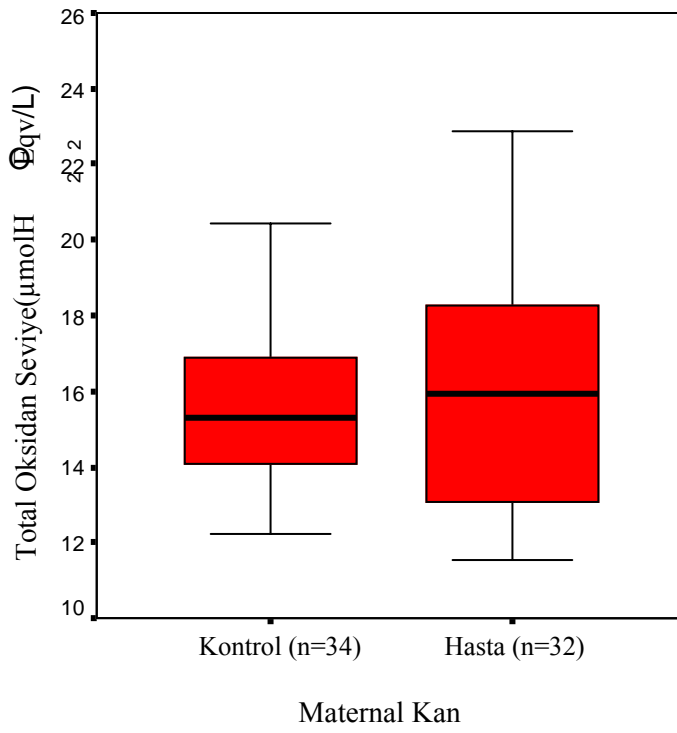
Şekil 2.Hasta ve kontrol gruplarının amnion sıvılarındaki OSİ değerleri



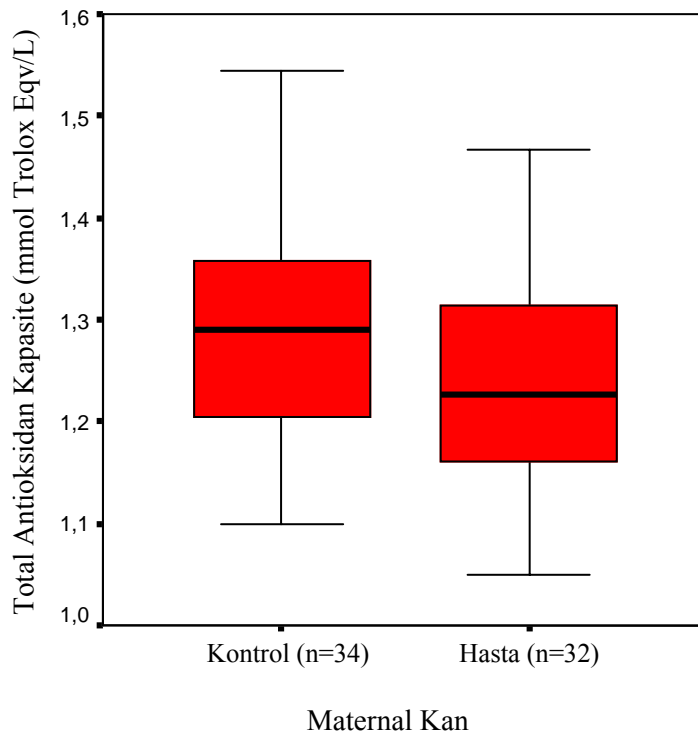
Şekil 3.Hasta ve kontrol gruplarının amnion sıvılarındaki TOS değerleri



Şekil 4.Hasta ve kontrol gruplarının amnion sıvılarındaki TAK değerleri



Şekil 5. Hasta ve kontrol gruplarının maternal kanlarındaki TOS değerleri



Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarının maternal kanlarındaki TAK değerleri

TAK'ın maternal kanda hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p=0.30$) (Tablo 5) (Şekil 6).

Maternal kanda TOS ve OSİ değerleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı ancak yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (TOS için $p=0.56$; OSİ için $p=0.37$) (Tablo 5) (Şekil 5).

Amnion sıvısında TOS ve OSİ değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (TOS için $p=0.036$, OSİ için $p=0.005$); TAK ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı ($p=0.005$) (Tablo 6) (Şekil 2-4).

5.TARTIŞMA

Hidrocefali ve NTD, intrauterin dönemin genellikle ilk trimester sonunda veya 2. trimester başında yapılan obstetrik USG ile tanısı konulabilen ciddi merkezi sinir sistemi malformasyonlarıdır. Hidrocefali bazen izole bir anomali olarak bulunabildiği gibi bazen de NTD'lerin çeşitli formlarına eşlik edebilmektedir (130).

Hidrocefalide ventriküllerin genişliği ve parankimin bundan etkilenme derecesi, NTD'nin bulunduğu spinal düzey, açık ya da kapalı NTD olması ve nöral dokunun etkilenme derecesi doğal olarak fetusun morbidite ve mortalitesini belirleyen faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır (130).

Nöral tüp defekti olan fetusların bir kısmı gebeliğin ilerleyen dönemlerinde intrauterin ölümle sonuçlanırken; bir kısmı yaşamla bağdaşmadığından doğumu takiben saatler içerisinde kaybedilmektedir.

Yaşamla bağdaşan hidrocefali hastalarına genellikle nöroşirurjik müdahale (ventriküloperitoneal şant operasyonu) uygulanmaktadır. Açık nöral tüp defektlerine ise primer veya birkaç seanslı kapatma, onarım ameliyatları yapılmaktadır (134). Ancak bu operasyonların mortalite ve özellikle de enfeksiyon ve nöral defisit başta olmak üzere ciddi morbidite riskleri mevcuttur.

İntrauterin dönemde bu anomalilerin saptanması durumunda uygun vakalar seçilerek ailenin de onayı alınmak suretiyle gebeliğin sonlandırılması söz konusu olabilir. Şayet sonlandırma kararı alındı ise gebeliğin sonlandırıldığı haftanın mümkün olan en erken dönemde olması terminasyon işlemine ait olası komplikasyonlar açısından önemlidir. Bilindiği üzere erken gebelik terminasyonu özellikle 10. gebelik haftasından önce yapıldığı takdirde çok daha problemsiz olarak gerçekleştirilebilir (135). Bu nedenle ultrasonografik tanı öncesinde, daha erken gebelik haftalarında bir takım biokimyasal belirteçlerle NTD açısından erken tanı sağlanabilmesi faydalı olacaktır.

Nöral tüp defekti, etyolojik açıdan anlamlı genetik komponenti olan ve çok sayıda çevresel risk faktörlerinden etkilenen multifaktöryel orjine sahip bir patolojidir (42,43). Nedenler arasında besinsel faktörler, birtakım maddelere maruziyet, bazı metabolik

sorunlar suçlanmaktadır. Etyolojinin henüz tam anlamıyla aydınlatılamamış olması göz önüne alındığında gebelik planlayan hastalara prekonsepsiyonel bir dizi değerlendirme yapılırken yeni bazı biokimyasal belirteçler kullanılmak suretiyle NTD açısından yüksek risk grubu belirlenebilir. Risk grubuna bu belirteçlerin sonuçlarına göre gebelik öncesi ve erken gebelik döneminde bir takım yeni önleyici tedavi metodları uygulanması gündeme gelebilir.

Bu çalışmada, 16-20. gebelik haftaları arasında bulunan hidrosefali ve NTD tespit edilen kadınlar ile; yine 16-20. gebelik haftaları arasında bulunan herhangi bir anomali saptanmamış ve demografik özellikleri benzer kadınlar iki grupta incelendi. Bu iki grup gebede, maternal kandan elde edilen serumda ve amnion sıvısı örneklerinde total oksidan seviye, total antioksidan kapasite ve oksidatif stres indekslerini belirledik. Daha önce literatürde bu şekilde yapılmış bir çalışmaya rastlanamadı.

Zbiniew ve arkadaşlarının (136) yaptıkları bir çalışmada Down sendromlu çocuklarda lösemiye daha sık rastlanmasının nedeni olarak DNA tamir mekanizmaları sırasında ortaya çıkan oksidatif stresin periferik lenfositlerde genomik yapıyı etkilemesi gösterilmiş ve potansiyel mutajenik faktörlere maruziyeti önlemenin faydalı olabileceği ileri sürülmüştür. Chang ve arkadaşlarının (137) farelerde yaptığı bir çalışmada nöral tüp kapanmasında temel rol oynayan Pax-3 geninin ekspresyonunun oksidatif stresle inhibe olduğu, bu inhibisyonun α -tokoferolle engellenebildiği; diabetik gebelerde gelişimi kontrol eden temel genlerin azalmış ekspresyonunun NTD oluşumunda santral mekanizma olabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da amnion sıvısında total oksidan kapasitenin yüksek olduğu göz önüne alındığında benzer şekilde oksidan stresin NTD'ye sebep olan genomik yapı etkilenmesine neden olabileceği ve antioksidan tedavi ile profilaktik yaklaşımın uygulanabilmesi olasılığı düşünülebilir.

Perrone ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (138) Down sendromlu popülasyonda oksidatif stresin erken dönemde başladığı amniotik sıvıda saptanmış ve prenatal antioksidan tedavi ile oksidatif stresin başlamasının önlenebileceği veya geciktirilebileceği belirtilmiştir. Gonzales-Reyes ve arkadaşları (139) ratlarda yaptıkları çalışmada nitrofenin ratlarda neden olduğu konjenital diafragma hernisi (CDH) ve kardiyak hipoplaziye muhtemelen teratojenin aktive ettiği intraselüler oksidatif stresin yol açtığını, gebeliğin geç dönemlerinde A, E, C gibi antioksidan vitaminlerin verilmesiyle CDH'e eşlik eden kardiyak hipoplazinin hafifletilebileceğini belirtmişlerdir.

Long ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (140) gebeliğin 2. trimesterinde maternal kanda C ve E vitamin düzeyleri ile termde doğum kilosu ve boy uzunluğu korele edilmiş. C vitamini düzeyi yüksek olduğunda boy ve kilonun anlamlı olarak arttığı, C ve E vitaminlerinin her ikisi de yüksek olduğunda term de boy ve kilonun daha da yüksek olduğu saptanmış. Bu nedenle gebelerin vitamin almasının önemine değinilmiştir.

Sergei ve arkadaşları (141) 17-21. haftalar arasındaki gebeliklerin terminasyonu sonucu elde edilen insan fetusu beyin kortikal nöronlarında Down sendromlu olanlar ve normal olup H_2O_2 ve $FeSO_4$ ile oksidatif stres oluşturulanları incelemişler. %60 oranında apoptoz ve nöronal dejenerasyon gözlemişler. Bu durumun GVS-111 adlı antioksidan ile hücre içi serbest radikal akümülyasyonu ve lipid peroksidasyon hasarı inhibe edilerek azaltılabildiğini gözlemlemişler. GVS-111'in mental retardasyon ve nörodejeneratif hastalıklarda oksidatif hasarı önleyen bir nöroprotektif ajan olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da NTD ve hidrosefalili fetusların amnion mayilerinde oksidan stres yüksek olarak saptanmıştır. Benzer bakış açısıyla prenatal dönemde profilaktik antioksidan uygulanması yaklaşımı bizim çalışmamızdaki hasta grubu için de düşünülebilir.

J.F.Turrens tarafından yayınlanan bir hipoteze göre (142), 21. kromozom tarafından kodlanan SOD enziminin Down sendromlularda yüksek gen ekspresyonu nedeniyle fazla üretilmesinin yaşlı annelerin overlerinde apoptozisi yavaşlatarak ileri yaş gebeliklerde bu hastalığın sıklığının artmasına neden olabileceği ileri sürülmektedir. Jenkins ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (143), terme kadar başarıyla giden gebeliklerde ilk trimesterde periferal kanda SOD ve seruloplazminin arttığı; ilk trimester düşüklerinde SOD'un anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir. Gebelik ve düşüğün oksidan stresin arttığı dönemler olduğu ve başarıyla giden gebeliklerde artan antioksidanların bu oksidan atağa karşı koruyucu olabileceği görüşüne yer verilmiştir. Bu teori aslında yukarıda belirttiğimiz antioksidan profilaksinin yerini de tartışmayı gerektirmektedir. Bilindiği gibi ilk trimester spontan gebelik kayıplarının büyük kısmı kromozomal anomaliler, en çok da otozomal trizomiler nedeniyle olmaktadır. Bu bir tür doğal seleksiyondur. Prenatal ya da çok erken gebelik döneminde verilecek bir antioksidan profilaksi belki de oksidan mekanizmalarla oluşturulacak anomalili gebelik

kayıplarını önleyecek ve patolojik embriyo içeren gebeliklerin eliminasyonunu engelleyebilecektir.

Düşük, IUGR (intrauterin gelişme geriliği) ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları için hipoksik durumları takip eden oksidatif stres önemli bir faktördür (144).

Hata ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (145), SGA (gebelik haftasına göre küçük) ve AGA (gebelik haftası ile uyumlu) gebeliklerde maternal ve fetal sirkülasyonda nitrik oksit (NO) sentezinin son ürünleri olan nitrit ve nitrat düzeyleri karşılaştırılmış; SGA olan grupta fetal ve maternal NO sentezinin azaldığı saptanmıştır. Fetal ya da plasental dokunun büyüklüğü ile orantılı olmayan bu durum belki fetal stres altında oksidan seviyenin artması ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda hidrosefali ve NTD'li fetus bulunan gebelerde oksidan stresin anlamlı olarak arttığı, yine maternal kanda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da oksidan stresin arttığı sonucu elde edilmiştir. Burada yüksek ihtimalle fetal hidrosefali ve NTD gibi merkezi sinir sistemi anomalilerinde fetal oksidan madde üretiminin arttığı ancak güçlü plasental antioksidan defans mekanizmaları nedeniyle bu artışın maternal kandaki oksidan düzeye yansımadan elimine edildiği sonucunu çıkarmak mümkün olabilir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, TAK'ın hasta grubunun maternal kanında, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0.30$).

Maternal kanda TOS ve OSİ değerleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. (TOS için $p=0.56$ - OSİ için $p=0.37$)

Amnion sıvısında TOS ve OSİ değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (TOS için $p=0.036$; OSİ için $p=0.005$). TAK ise amniotik sıvıda hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı ($p=0.019$)

Maternal kan ve amniosentez materyalleri arasındaki farklılığın plasental bariyerin güçlü antioksidan defans özelliği nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü.

Ancak total oksidan seviyenin bizim çalışmamızda maternal kanda artmış olduğu fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı oranda olmadığı sonucuna ulaşıldı ($p=0.56$). Hasta ve kontrol grubu sayısı artırılarak çalışma tekrarlandığı takdirde belki de TOS' un hasta grubunda maternal kanda da anlamlı olarak arttığı saptanabilecektir.

Maternal kanda ve amnion mayisinde oksidatif stresin yüksek olarak saptanması NTD ve hidrosefalisi olan fetusların mevcudiyetine bağlı olabilir. Bu durum anomalili fetus varlığında oksidatif stres üretiminin artmasından kaynaklanabilir.Yani bu artış anomaliye bağlı bir sonuç olarak ortaya çıkmış olabilir. Gelecekte geniş serili çalışmalar yapıldığında, şayet maternal kanda anlamlı artış belirlenirse; maternal kanda TOS'un, NTD ve hidrosefali açısından tarama testi olarak kullanılması söz konusu olabilir.

Yine bu anomalilerin erken dönemde ultrasonografik tanı öncesi saptanabilmesi açısından daha önce benzer anomali öyküsü olan riskli gruba CVS (koryon villus örnekleme) veya erken amniosentez yapıp materyallerde TAK, TOS ve OSİ çalışılarak ilk trimester invaziv tanı yöntemi olarak kullanılması gündeme gelebilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların, fetal anomalinin meydana getirdiği bir sonuç değil, fetal anomaliyi oluşturan bir sebep olması da muhtemeldir. Yani oksidan stresin artması fetal anomalinin meydana gelmesine zemin hazırlıyor olabilir. Bu hipotezlerin doğrulanabilmesi amacıyla yüksek sayıda hasta gruplarını içeren ve grupların kalıtsal, beslenme, bölgesel ve ırksal açıdan benzer olduğu prospektif randomize kontrollü çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca antioksidan destek verildiği takdirde bu anomalilerin azalıp azalmadığının belirlenmesi gerekir. Bunun için faz 4 çalışmalara ihtiyaç vardır. Bunların sonucunda belki de NTD ve hidrosefalinin etiyolojisinde oksidan stresin olup olmadığı ve antioksidan profilaksi uygulamasıyla bu anomalilerin azaltılıp azaltılamayacağı ortaya konabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Ermiş BH, Erdoğan C. Bölüm 11a Merkezi Sinir Sistemi Anomalileri. In: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A Obstetrik Maternal-Fetal tıp & Perinataloji, Ankara, 2001:283-299.
2. Cunningham FG, Leveno JK, Bloom LS, Hauth CJ, Gilstrap III CL, Wenstrom DK, Williams Obstetrics 22nd ed. New York, 2005:285-312.
3. Baltacı V. Bölüm 5. Genetik In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (eds) Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi (2. Baskı). Ankara, 2006:75-101.
4. [Padmanabhan R](#). Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. Congenit Anom, Kyoto. 2006;46:55-67.
5. Pooh RH, Pooh KH, Fetal Central Nervous System. In: Kurjak A, Chervenak AF (eds), Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (2nd ed) New Delhi, India, 2008:295-334.
6. Romero R, Gonçaves FL, Ghezzi F, Gomez R, Kohen J, Mazor M, (çev:Yıldırım A) Bölüm 31: Amniyosentez: In Flescher, Manning, Jeanty, Romero, (çev ed:Yüksel A) Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi, 5.Baskı, İstanbul,2000:629-658.
7. [Karakoc M](#), [Altındag O](#), [Keles H](#), [Soran N](#), [Selek S](#). Serum oxidative-antioxidative status in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2007;27:1131-4.
8. Manning N, Archer N. Treatment and outcome of serious structural congenital heart disease. Semin Neonatol. 2001;6:37-47.
9. McDonnell RJ, Johnson Z, Delaney V, Dack P. East Ireland 1980- 94: Epidemiology of neural tube defects. J Epidemiol Community Health. 1999;53:782-788.

10. Chan A, Pickering J, Haan E. 'Folate before pregnancy': The impact on women and health professionals of a population-based health promotion campaign in South Australia. *Med J.* 2001;174:631–636.
11. Busby A, Abramsky L, Dolk H, Armstrong B. Eurocat Folic Acid Working Group. Preventing neural tube defects in Europe: Population based study. *BMJ.* 2005;330:574–575.
12. Stevenson RE, Allen WP, Pai GS Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States. *Pediatrics.* 2000;106:677–683.
13. Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, Kirby RS, Edmonds LD Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995–2002. *Pediatrics.* 2005;116:580–586.
14. Garne E, Loane M, Dolk H Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:6–11.
15. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep.* 1992 11;41(RR-14):1-7.
16. [Himmetoglu O, Tiras MB, Gursoy R, Karabacak O, Sahin I, Onan A.](#) The incidence of congenital malformations in a Turkish population. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;55:117-21.
17. Gammill LS, Bronner-Fraser M. Genomic analysis of neural crest induction. *Development.* 2002;129:5731–5741.
18. Gammill LS, Bronner-Fraser M. Neural crest specification into genomic. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4:795–805.
19. Knecht AK, Bronner-Fraser M Induction of the neural crest: A multigene process. *Nat Rev Genet.* 2002;3:453–461.
20. Basch ML, Garcia-Castro MI, Bronner-Fraser M. Molecular mechanisms of neural crest induction. *Birth Defects Res Part C Embryo Today.* 2004;72:109–123.

21. Farlie PG, McKeown SJ, Newgreen DF. The neural crest: Basic biology and clinical relationships in the craniofacial and enteric nervous systems. *Birth Defects Res Part C Embryo Today*. 2004;72:173–189.

22. Jessell TM, Sanes JR. Development. The decade of the developing brain. *Curr Opin Neurobiol*. 2000;10:599–611.

23. Linker C, Stern CD. Neural induction requires BMP inhibition only as a late step, and involves signals other than FGF and Wnt antagonists. *Development*. 2004;131:5671–5681.

24. Webb SE, Moreau M, Leclerc C, Miller AL. Calcium transients and neural induction in vertebrates. *Cell Calcium*. 2005;37:375–385.

25. Colas JF, Schoenwolf GC. Towards a cellular and molecular understanding of neurulation. *Dev Dyn*. 2001;221:117–145.

26. Torban E, Kor C, Gros P. Van Gogh-like2 (Strabismus) and its role in planar cell polarity and convergent extension in vertebrates. *Trends Genet*. 2004;20:570–577.

27. Smith JL, Schoenwolf GC, Quan J. Quantitative analyses of neuroepithelial cell shapes during bending of the mouse neural plate. *J Comp Neurol*. 1994;342:144–151.

28. Hildebrand JD, Soriano P, Shroom. A PDZ domain-containing actin binding protein, is required for neural tube morphogenesis in mice. *Cell*. 1999;9:485–497.

29. Doudney K, Stanier P. Epithelial cell polarity genes are required for neural tube closure. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005;135:42–47.

30. Hildebrand JD, Soriano P. Shroom, a PDZ domain-containing actin-binding protein, is required for neural tube morphogenesis in mice. *Cell*. 1999;99:485–497.

31. Brook FA, Shum AS, Van Straaten HW, Copp AJ. Curvature of the caudal region is responsible for failure of neural tube closure in the curly tail (ct) mouse embryo. *Development*. 1991;113:671–678.

32. Peeters MC, Hekking JW, Shiota K, Drukker J, Van Straaten HW. Differences in axial curvature correlate with species-specific rate of neural tube closure in embryos of chick, rabbit, mouse, rat and human. *Anat Embryol.* 1998;198:185–194.
32. Lee J, Platt KA, Censullo P, Ruiz i Altaba A. Gli1 is a target of Sonic hedgehog that induces ventral neural tube development. *Development.* 1997;124:2537–2552.
33. Ruiz i Altaba A. Combinatorial Gli gene function in floor plate and neuronal inductions by Sonic hedgehog. *Development.* 1998;125:2203–2212.
34. Stamatakis D, Ulloa F, Tsoni SV, Mynett A, Briscoe J. A gradient of Gli activity mediates graded Sonic Hedgehog signaling in the neural tube. *Genes Dev.* 2005;19:626–641.
35. Van Allen MI. Multisite neural tube closure in humans. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1996;30:203–225.
36. Nakatsu T, Uwabe C, Shiota K. Neural tube closure in humans initiates at multiple sites: Evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects. *Anat Embryol.* 2000;201:455–466.
37. O’Rahilly R, Muller F. The two sites of fusion of the neural folds and the two neuropores in the human embryo. *Teratology.* 2002;65:162–170.
38. Ikenouchi J, Uwabe C, Nakatsu T, Hirose M, Shiota K. Embryonic hydromyelia: Cystic dilatation of the lumbosacral neural tube in human embryos. *Acta Neuropathol.* 2002;103:248–254.
39. Copp AJ, Greene ND, Murdoch JN. The genetic basis of mammalian neurulation. *Nat Rev Genet.* 2003;4:784–793.
40. Cabrera RM, Hill DS, Etheredge AJ, Finnell RH. Investigations into the etiology of neural tube defects. *Birth Defects Res Part C Embryo Today.* 2004;72:330–344.
41. McLone DG, Dias MS. The Chiari II malformation: Cause and impact. *Childs Nerv Syst.* 2003;19:540–550.

42. Volcik KA, Blanton SH, Kruzel MC. Testing for genetic associations in a spina bifida population: Analysis of the HOX gene family and human candidate gene regions implicated by mouse models of neural tube defects. *Am J Med Genet.* 2002;110:203-207.
43. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia.* 2003;44:4-13.
44. Sebold CD, Melvin EC, Siegel D. NTD Collaborative Group Recurrence risks for neural tube defects in siblings of patients with lipomyelomeningocele. *Genet Med.* 2005;7:64-67.
45. [Boyadjiev SA](#), [Jabs EW](#). Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) as a knowledgebase for human developmental disorders. *Clin Genet.* 2000;57:253-66.
46. Juriloff DM, Harris MJ. Mouse models for neural tube closure defects. *Hum Mol Genet.* 2000;9:993-1000.
47. Klootwijk R, Schijvenaars MM, Mariman EC, Franke B. Further characterization of the genetic defect of the bent tail mouse, a Mouse model for human neural tube defects. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2004;70:880-884.
48. Petrini J, Damus K, Russell R, Poschman K, Davidoff MJ, Mattison D. Contribution of birth defects to infant mortality in the United States. *Teratology.* 2002;66:3-6.
49. Pinar H. Postmortem findings in term neonates. *Semin Neonatol.* 2004;9:289-302.
50. Zlotogora J. Genetic disorders among Palestinian Arabs: 1. Effects of consanguinity. *Am J Med Genet.* 1997;68:472-475.
51. Zlotogora J. Genetic disorders among Palestinian Arabs: 2. Hydrocephalus and neural tube defects. *Am J Med Genet.* 1997;71:33-35.
52. Al-Gazali LI, Sztriha L, Dawodu A. Pattern of central nervous system anomalies in a population with a high rate of consanguineous marriages. *Clin Genet.* 1999;55:95-102.

53. Coerdts W, Miller K, Holzgreve W, Rauskolb R, Schwinger E, Rehder H. Neural tube defects in chromosomally normal and abnormal human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10:415.
54. McFadden DE, Friedman JM. Chromosome abnormalities in human beings. *Mutat Res.* 1997;396:129–140.
55. Papp C, Adam Z, Toth-Pal E, Torok O, Varadi V, Papp Z. Risk of recurrence of craniospinal anomalies. *J. Matern Fetal Med.* 1997;6:53–57.
56. Felder B, Stegmann K, Schultealbert A. Evaluation of BMP4 and its specific inhibitor NOG as candidates in human neural tube defects. *Eur J Hum Genet.* 2002;10:753–756.
57. Nye JS, Balkin N, Lucas H, Knepper PA, McLone DG, Charrow J. Myelomeningocele and Waardenburg syndrome (type 3) in patients with interstitial deletions of 2q35 and the PAX3 gene: Possible digenic inheritance of a neural tube defect. *Am J Med Genet.* 1998;75:401–408.
58. Committee on Developmental Toxicology, National Research Council Scientific Frontiers in Developmental Toxicology and Risk Assessment. National Academic Press, Washington DC, 2000.
59. Shepard TH, Brent RL, Friedman JM. Update on new developments in the study of human teratogens. *Teratology.* 2002;65:153–161.
60. Ray JG, Vermeulen MJ, Meier C, Wyatt PR. Risk of congenital anomalies detected during antenatal serum screening in women with pregestational diabetes. *QJM.* 2004;97:651–653.
61. Shaw GM, Nelson V, Olshan AF. Paternal occupational group and risk of offspring with neural tube defects. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2002;16: 328–333.
62. Blanco Munoz J, Lacasana M, Borja Aburto VH, Torres Sanchez LE, Garcia AM, Lopez Carrillo L. Socioeconomic factors and the risk of anencephaly in a Mexican population: A case-control study. *Public Health Rep.* 2005;120:39–45.

63. Vrijheid M, Dolk H, Armstrong B. EUROHAZCON collaborative group. Hazard potential ranking of hazardous waste landfill sites and risk of congenital anomalies. *Occup Environ Med.* 2002;59:768–776.
64. Morris SE, Thomson AO, Jarup L, de Hoogh C, Briggs DJ, Elliott P. No excess risk of adverse birth outcomes in populations living near special waste landfill sites in Scotland. *Scott Med J.* 2003;48:105–107.
65. Edwards MJ, Saunders RD, Shiota K. Effects of heat on embryos and fetuses. *Int J Hyperthermia.* 2003;19:295–324.
66. Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, Koren G. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: Systematic review and meta-analysis. *Epidemiology.* 2005;6:216–219.
67. O’Leary VB, Parle-McDermott A, Molloy AM. MTRR and MTHFR polymorphism: Link to Down syndrome? *Am J Med Genet.* 2002;107:151–155.
68. Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2002;77:491–498.
69. Brody LC, Conley M, Cox C. A polymorphism, R653Q., in the trifunctional enzyme methylenetetrahydrofolatedehydrogenase/methenyltetrahydrofolatecyclohydrolase/formyltetrahydrofolate synthetase is a maternal genetic risk factor for neural tube defects: Report of the Birth Defects Research Group. *Am J Hum Genet.* 2002;71:1207–1215.
70. Relton CL, Wilding CS, Pearce MS. Gene–gene interaction in folate-related genes and risk of neural tube defects in a UK population. *J Med Genet.* 2004;41:256–260.
71. Maddox DM, Manlapat A, Roon P, Prasad P, Ganapathy V, Smith SB. Reduced-folate carrier (RFC) is expressed in placenta and yolk sac, as well as in cells of the developing forebrain, hindbrain, neural tube, craniofacial region, eye, limb buds and heart. *BMC Dev Biol.* 2003;3:6.

72. Groenen PM, Peer PG, Wevers RA. Maternal myo-inositol, glucose, and zinc status is associated with the risk of offspring with spina bifida. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1713–1719.
73. Janssen PA, Rothman I, Schwartz SM. Congenital malformations in newborns of women with established and gestational diabetes in Washington State, 1984-91. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1996;10:52–63.
74. Aberg A, Westbom L, Kallen B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev.* 2001;61:85-95.
75. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM.* 2001;94:435-444.
76. McLeod L, Ray JG. Prevention and detection of diabetic embryopathy. *Community Genet.* 2002;5:33–39.
77. Shaw GM, Quach T, Nelson V. Neural tube defects associated with maternal periconceptional dietary intake of simple sugars and glycemic index. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:972–978.
78. Hendricks KA, Nuno OM, Suarez L. Effects of hyperinsulinemia and obesity on risk of neural tube defects among Mexican Americans. *Epidemiology.* 2001;12:630-635.
79. Shaw GM, Velie EM, Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. *JAMA.* 1996;275:1093–1096.
80. Werler MM, Louik C, Shapiro S. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA.* 1996;275:1089–1092.
81. Finnell RH, Shaw GM, Lammer EJ. Gene-nutrient interactions: importance of folates and retinoids during early embryogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;198:75–85.

82. [Cabrera RM, Hill DS, Etheredge AJ, Finnell RH](#). Investigations into the etiology of neural tube defects. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2004;72:330-44.
83. [Frawley GP, Dargaville PA, Mitchell PJ, Tress BM, Loughnan P](#). Clinical course and medical management of neonates with severe cardiac failure related to vein of Galen malformation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;87:144-149.
84. [Schrander-Stumpel C, Fryns JP](#). Congenital hydrocephalus: Nosology and guidelines for clinical approach and genetic counselling. *Eur J Pediatr*. 1998;157:355-362.
85. Harma M, Harma M, Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:656-657.
86. Yanık M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr*. 2004;16:200-203.
87. Nobi H, Gille L, Staniek K. Intraselüler generation of reactive oxygen species by mitochondria. *Biochem Pharmacol*. 2005;69:719-723.
88. Berry Ce , Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: Molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol*. 2004;555:589-606.
89. Zouzoui Boudjeltia K, Moguilevsky N, Oxidation of low density lipoproteins by myeloperoxidase at the surface of endothelial cells;an additional mechanism to subendothelium oxidation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;325:434-438.
90. O'Brien PJ. Peroxidases. *Chem-Biol Interact*. 2000;129:113-139.
91. Kesecik M, Erel O, Sevinç E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol*. 2005;100:61-64.
92. Harma M, Harma M, Erel O. Measurement of the antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method *Eur J of Obstet Gynecol* 2004;5032:1-5.
93. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatiform mole. *Swiss Med*. 2003;133:563-566.

94. Meister A. Glutathione Ascorbate and cellcycle regulation FEBBS Letters. 1994;1-4.
95. Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. J Mayo Clin Proc. 1988;63:381–388.
96. Halliwell B, Gutteridge JMC. Lipid peroxidation oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. Lancet. 1984;23:1396–1397.
97. Hochstein P, Atallah AS. The nature of oxidant and antioxidant systems in the inhibition of mutation and cancer. J Mut Res. 1988;202:363–375.
98. Tappel A. Lipid Peroxidation damage to cell components. J Fed Proc. 1973; 32:1870–1874.
99. Cros CE, Halliwell B, Borish ET. Oxygen radicals and human disease. J Ann Int Med. 1987;107:526 – 545.
100. Brent JA, Rumack HH. Role of Free Radicals in Toxic Hepatic Injury. Free Radical Chemistry J Clinical Toxicology. 1993;49:481–493.
101. Dizdaroglu M. Mechanisms of Oxidative DNA Damage; Lesion and Their Measurement. Kluwer Academic/Plenum Publishers. 1999;302:67–87.
102. Dizdaroglu M. Chemical Determination of Free Radical-Induced Damage to DNA. J Free Radical Biology & Medicine. 1993;61:225–242.
103. Wetberg AB, Weitzman SA, Clarck EP. Effetes on antioxidants on antioxidant induce: Sister Chromatid Exchange Formation. J Clin Invest. 1985;75:35–37.
104. Slater TF. Free radical mechanism in tissue injury. J Biochem. 1984;222-226
105. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. J Clin Chem.1995;42:18–19.

106. Halliwell B. Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of oxygen radicals. *J Med Lab Sci.* 1984;41:157-162.
107. Canbas A. Gıda Bilimi ve Teknolojisi. Ziraat Fakültesi Yayını No:78, 1983; Ç. Ü.Adana.
108. Sies H, De Groot H. Role of Reactive Oxygen Species in Toxicity. *J Toxicology.* 1992;64:547-551.
109. Stevenson MA, Pollock SS, Coleman CN, Calderwood SK. *J Cancer Res.* 1994;54:12-15.
110. Ball S, Weindruch R, Walford L. Antioxidants and immun response. *J Free radicals, Aging and Dejenervative Diseases.* 1986;427-456.
111. Niki E. Antioxidants in retation to lipid peroxidation chemistry and physics of lipids. 1987;44:227-253.
112. Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. Free radical in moleculer biology. *J Aging Disease.* 1984;65:53-66.
113. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J Nutr.* 1989;119:109-111.
114. Braughler M, Chose L, Pregenter F. Oxidation of ferraus iron during peroxidation of lipid substrates. *J Biochemica Biohysica Acta.* 1987;921:457-464.
115. Ripine JE, Bast A, Lankharst. Lipids and The Oxidative Strees Study Group: Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *J Respir Crit Care Med.* 1997;156:341-347.
116. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J Biochem.* 1992;286:607-611.
117. Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993;26:351-357.

118. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya, 1995:1–3.
119. Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance J Free Radical Res. 1992;16:75–87.
120. Dizdaroglu M. DNA and Free Radicals. Ellis Horwood, Chichester 1993;19-39.
121. Halliwell B, Aruoma OI. FEBS Lett. 1991;281:9–19.
122. Totter JR. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1980;77:1763–1767.
123. Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N. Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda İncelenmesi. Türk ORL Arsivi. 1998;36:33–36.
124. Ceballos L, Triver JM, Nicole A. Age corralated modifications of cupper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activies in human erythrocytes. J Clin Chem. 1992;36:66–70.
125. Notarjan D. Oxidants and signal transduction in vasculer endothelium. J Clin Med. 1994;125:26–37.
126. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. J Nutr. 1989;119: 109-11.
127. Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. J Anal Biochem. 1989;183:16-20.
128. Halliwell B. Reactive Oxygen Species in Living Systems: Biochemistry and Role in Human Disease. Am J Med. 1991;91:14–22.
129. Tanrıverdi H.A, Çınar E, Sade H. Bölüm 34: Birinci Trimester Fetal Anomali Tarama Testleri In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (eds) Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi (2. Baskı), Ankara, 2006:386.

130. Pilu G, Romero R, Gabrielli S, Rizzo N, Perolo A, Bovicelli L. (çev: Yüksel A.) Bölüm:18: Serebrospinal Anomalilerin Prenatal Tanısı In Flescher, Manning, Jeanty, Romero, (çev ed:Yüksel A) Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi, 5.Baskı, İstanbul,2000: 375-392
131. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. J Clinical Biochemistry. 2004;37:112–119.
132. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. J Clinical Biochemistry. 2005;47:119–129.
133. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. J Mutation Research. 2005;583:49–54.
134. Marks JD, Khoshnood B. Epidemiology of common neurosurgical diseases in the neonate. Neurosurg Clin N Am. 1998;9:63-72.
135. Garmel S.H, Chapter 14, Early Pregnancy Risks: In Decherney A.H, Nathan L. Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment, 9th Int. Ed, New York, 2003:272-285.
136. [Morawiec Z, Janik K, Kowalski M, Stetkiewicz T, Szaflik J, Morawiec-Bajda A, Sobczuk A, Blasiak J.](#) DNA damage and repair in children with Down's syndrome. Mutat Res. 2008;637:118-123.
137. [Chang TI, Horal M, Jain SK, Wang F, Patel R, Loeken MR.](#) Oxidant regulation of gene expression and neural tube development: Insights gained from diabetic pregnancy on molecular causes of neural tube defects. Diabetologia. 2003;46:538-545
138. [Perrone S, Longini M, Bellieni CV, Centini G, Kenanidis A, De Marco L, Petraglia F, Buonocore G.](#) Early oxidative stress in amniotic fluid of pregnancies with Down syndrome. Clin Biochem. 2007;40:177-180.
139. [González-Reyes S, Martínez L, Tovar JA.](#) Effects of prenatal vitamins A, E, and C on the hypoplastic hearts of fetal rats with diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg. 2005; 40:1269-1274.

140. [Lee BE, Hong YC, Lee KH, Kim YJ, Kim WK, Chang NS](#) et al. Influence of maternal serum levels of vitamins C and E during the second trimester on birth weight and length. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:1365-1371.
141. [Pelsman A, Hoyo-Vadillo C, Gudasheva TA, Seredenin SB, Ostrovskaya RU, Busciglio J.](#) GVS-111 prevents oxidative damage and apoptosis in normal and Down's syndrome human cortical neurons. *Int J Dev Neurosci.* 2003;21:117-124.
142. [Turrens JF.](#) Increased superoxide dismutase and Down's syndrome. *Med Hypotheses.* 2001;56:617-619.
143. [Jenkins C, Wilson R, Roberts J, Miller H, McKillop JH, Walker JJ.](#) Antioxidants: Their role in pregnancy and miscarriage. *Antioxid Redox Signal.* 2000;2:623-628.
144. [Sugino N, Takiguchi S, Umekawa T, Heazell A, Caniggia I.](#) Oxidative stress and pregnancy outcome: a workshop report. *Placenta.* 2007;28:48-50.
145. [Hata T, Hashimoto M, Manabe A, Aoki S, Iida K, Masumura S et al.](#) Maternal and fetal nitric oxide synthesis is decreased in pregnancies with small for gestational age infants. *Hum Reprod.* 1998;13:1070-1073.