

T. C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KAHRAMANMARAŞ İLİNDE NÖRAL TÜP DEFEKTİ OLGULARININ
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

DR. E. CEM KESİLMEZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. KASIM ZAFER YÜKSEL

KAHRAMANMARAŞ - 2014

T. C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KAHRAMANMARAŞ İLİNDE NÖRAL TÜP DEFEKTİ OLGULARININ
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ**

DR. E. CEM KESİLMEZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. KASIM ZAFER YÜKSEL

KAHRAMANMARAŞ – 2014

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Araştırma Görevlisi Dr. Cem KESİLMEZ tarafından hazırlanan
“Kahramanmaraş İlinde Nöral Tüp Defekti Olgularının Demografik Özellikleri ”
adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Kasım Zafer YÜKSEL

Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi **Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalında** Tıpta Uzmanlık Tezi olarak **03. 03. 2014** tarihinde kabul edilmiştir.

| Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı | | İmza | |
|---------------------------------|----------------------------------|---|--|
| Başkan | Doç. Dr. Kasım Zafer YÜKSEL | Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı | |
| Üye | Yrd. Doç. Dr. İdiris ALTUN | Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı | |
| Üye | Yrd. Doç. Dr. Ali Erdal KARAKAYA | Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı | |

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : .. / .. / 2014

Prof. Dr. Durmuş DEVECİ

Dekan

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince, gerek akademik gerek hayata dair birikimlerini cömertçe paylaşan, saygıdeğer hocam Doç. Dr. Kasım Zafer YÜKSEL'e teşekkür ederim

Eğitimim süresince beraber çalıştığım asistan ve hemşire arkadaşlarım başta olmak üzere, servis , poliklinik ve yoğun bakım çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında daima desteğini yanımda hissettiğim; hiçbir cümlenin anlatamayacağı ölçüde varlığıma anlam katan, eşim Derya Kesilmez'e benimle olduğu için sonsuz teşekkürler.

Dr. E.Cem KESİLMEZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa Numarası

| | |
|--|-----------------|
| KABUL ve ONAY | I |
| TEŞEKKÜR | II |
| İÇİNDEKİLER | III-IV |
| KISALTMALAR | V-VI |
| ÖZET, ANAHTAR KELİMELE R..... | VII-VIII |
| ABSTRACT, KEYWORDS | IX-X |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1-2 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3-24 |
| 2. 1. Nöral Tüp Defektlerinin Tanımı | 3 |
| 2. 2. Nöral Tüpün Gelişimi | 3-5 |
| 2. 2. 1. Embriyoloji..... | 3 |
| 2. 2. 2. Embriyonik diskin oluşumu | 3-4 |
| 2. 2. 3. Nörolasyon..... | 4 |
| 2. 2. 4. Kanalizasyon..... | 4 |
| 2. 2. 5. Regresyon..... | 5 |
| 2. 2. 6. Beynin gelişimi..... | 5 |
| 2. 3. Nöral Tüp Defektlerinin Etyolojisi | 5-7 |
| 2. 3. 1. Spesifik etyolojik nedene bağlı olan veya diğer malformasyonlarla birlikte görülen NTD'ler..... | 5-6 |
| 2. 3. 2. İzole Nöral Tüp Defektleri..... | 6-7 |
| 2. 4. Nöral Tüp Defektlerinin Epidemiyolojisi | 8-9 |
| 2. 5. Nöral Tüp Defektlerinin Gelişiminde Folik Asit ve Vitamin B12 | 8-20 |
| 2. 5. 1. Folik Asit..... | 9 |
| 2. 5. 2. Günlük alınması önerilen Folik Asit miktarı..... | 9 |
| 2. 5. 3. Folik asit eksikliğinin nedenleri..... | 10-11 |
| 2. 5. 4. Folik Asit eksikliğinin kliniği..... | 11 |
| 2. 5. 6. Folik Asit ile Nöral Tüp Defekti İlişkisi..... | 11-13 |
| 2. 5. 7. Vitamin B12..... | 13 |
| 2. 5. 8. Vitamin B12 nin İşlevleri..... | 14 |
| 2. 5. 9. Vitamin B12 nin Günlük Gereksinimi..... | 14 |
| 2. 5. 10. Vitamin B12 nin Eksiklik Nedenleri..... | 14-15 |

| | |
|--|--------------|
| 2. 5. 11. Vitamin B12 Eksikliğinin Kliniği..... | 15 |
| 2. 5. 12. Vitamin B12 ve Nöral Tüp Defekti İlişkisi..... | 15 |
| 2. 6. Nöral Tüp Defektlerinin Klinik Tipleri..... | 16 |
| 2. 6. 1. Anensefali..... | 16 |
| 2. 6. 2. Ensefalosel..... | 16-17 |
| 2. 6. 3. Meningosel..... | 17-18 |
| 2. 6. 4. Meningomyelosel..... | 18-19 |
| 2. 6. 5. Spina Bifida Okkulta..... | 19 |
| 2. 6. 6. Diastematomyeli..... | 19-20 |
| 2. 6. 7. Dermal Sinüs..... | 20 |
| 2. 6. 8. Nöroenterik Kist..... | 20 |
| 2. 6. 9. Lipomeningomyelosel..... | 21 |
| 2. 7. Nöral Tüp Defektlerinin Önlenmesi..... | 24-25 |
| 2. 7. 1. Perikonsepsiyonel folik asit desteği..... | 24 |
| 2. 7. 2. Genetik Danışma..... | 24 |
| 2. 7. 3. Prenatal Tanı..... | 25-26 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 27-28 |
| 3.1. Vaka Seçimi | 27 |
| 3. 2. Vaka Takibi..... | 27 |
| 3. 3. Nöral Tüp Defektinin Sıklığının Belirlenmesi..... | 27 |
| 3. 4. Sosyodemografik Özellikler, Beslenme ve İlgili Diğer Risk Faktörleri..... | 27 |
| 3. 5. İstatiksel Analiz..... | 28 |
| 4. BULGULAR..... | 29-37 |
| 5. TARTIŞMA..... | 38-44 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 45-46 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 47-53 |
| 8. RESİMLER DİZİNİ | 54 |
| 9. ŞEKİLLER DİZİNİ | 55 |

KISALTMALAR

| | |
|--------------|---|
| NTD | : Nöral tüp defekti |
| SSS | : Santral sinir sistemi |
| C5 | : 5. Servikal vertebra |
| T2 | : 2. Torokal vertebra |
| T12 | : 12. Torokal vertebra |
| L1 | : 1. Lomber vertebra |
| L2 | : 2. Lomber vertebra |
| L5 | : 5. Lomber vertebra |
| S1 | : 1. Sakral vertebra |
| S2 | : 2. Sakral vertebra |
| shh | : Sonik ‘’hedgehog’’geni |
| PABA | : Paraaminobenzoik asit |
| g | : Gram |
| mg | : Miligram |
| ng | : Nanogram |
| pg | : Pikogram |
| µg | : Mikrogram |
| ml | : Mililitre |
| dl | : Desilitre |
| fl | : Fentolitre |
| DNA | : Deoksiribonükleik asit |
| BOS | : Beyin omirilik sıvısı |
| AFP | : Alfa fetoprotein |
| MSAFP | : Maternal serum alfa fetoprotein |
| ASAFP | : Amniotik sıvıdaki alfa fetoprotein |
| USG | : Ultrasonografi |
| KSÜ | : Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi |
| Ex | : Exitus |
| X2 | : Kikare |
| TL | : Türk Lirası |
| ABD | : Amerika Birleşik Devletleri |

MoM : Multiples of median
CT : Kompütörize tomografi

ÖZET

KAHRAMANMARAŞ İLİNDE NÖRAL TÜP DEFEKTİ OLGULARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışma da Kahramanmaraş ili sınırları içerisinde doğan bebeklerde nöral tüp defekti (NTD) sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır. NTD'li bebeğe sahip ailelerinin sosyo-demografik özellikleri, annelerin gebelikleri süresince özellikle ilk trimesterde teratojen etkenlere maruz kalıp kalmadığı (ilaç, ateşli hastalık) araştırılmıştır.

Bu çalışmada Ocak 2000-Aralık 2013 tarihleri arasındaki sürede Kahramanmaraş ili sınırları içerisindeki canlı ve ölü doğum kayıtları değerlendirilmiştir. Bu sürede Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Nöroşirurji kliniği barındıran diğer hastanelerde NTD tanısıyla takip ve tedavisi yapılan hastalar incelenmiştir.

Çalışmamızda 932 NTD'li hasta tespit edilmiş olup 25 hastanın bilgilerine ulaşamamıştır. 907 hasta değerlendirilmeye alınmıştır. 907 NTD'li hastanın 702' sinde spina bifida %77,4 [528'i (%58,2) meningomyelose, 134'ü (%14,8) meningocele, 40'ı(%4,4) dermal sinüs traktı], 107'sinde (%11,8) anensefali, 98'inde (%10,8) ensefalose tanısı mevcuttu. 907 hastanın 574'ü (%63,2) kadın 333'ü (%36,8) erkek cinsiyete sahipti.

NTD sıklığı açısından bu 907 olgu değerlendirmeye alındı. Resmi kayıtlar değerlendirildi ve çalışma süresi boyunca Kahramanmaraş ili sınırları içinde 236,442 canlı ve ölü doğum olduğu saptandı. Kahramanmaraş'ta NTD sıklığı % 3,83 olarak hesaplanmıştır.

Sosyodemografik özellikler, gebeliğin ilk trimesterinde karşılaşılan teratojen etkenler ,anne ve babaların meslekleri, aylık maddi gelirleri ve akrabalık durumları anket yöntemiyle değerlendirildi. Annelerin ateşli hastalık geçirme oranı, ilaç kullanımları değerlendirildi.

Olguların anne ve babalarının meslekleri değerlendirildiğinde işsiz olanlar veya ayda birkaç gün işçi olarak çalışanlar anlamlı oranda yüksekti ($p<0,0001$).Anne ve baba arasında akrabalık olmaması ise yine anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0,0001$). Anne babanın gelir seviyesi ve annelerin eğitim seviyesi düşüktü. ($p<0,0001$)

NTD'li bebeğe sahip annelerin folik asit preperatı kullanım oranı ise çok çok düşük olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak Kahramanmaraş ilinde NTD görölme sıklığı Türkiye'deki benzer çalışmalar içinde göreceli olarak yüksekti. Nöral tüp defektinin eğitim, gelir, meslek ve beslenme durumları itibariyle düşük seviyedeki bireylerde daha sık görüldüğü tespit edildi. Yine gebelik öncesi veya gebelik esnasında folik asit desteğinin çok önemli olduğu fakat ilimiz sınırlarında folik asit kullanım oranının ciddi olarak düşük olması sebebiyle gebelikte vitamin desteğinin öneminin yeterince bilinmediği kanısına varıldı. Ayrıca NTD hastalarında doğumda veya sonradan ortaya çıkabilecek ek patolojiler olabileceği ve bu hastaların multidisipliner yaklaşımla, deneyimli kliniklerce takip ve tedavisinin yapılması gerektiği sonucuna ulaşıldı.

Anahtar kelimeler: Nöral tüp defekti , sosyodemografik özellik, folik asit, beslenme,

Sayfa Adedi : 58

Danışman : Do. Dr.Kasım Zafer Yüksel

ABSTRACT

DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS WITH NEURAL TUBE DEFECTS IN KAHRAMANMARAŞ PROVINCE

Our objectives are to determine the frequency of neural tube defects (NTD) in Kahramanmaraş province. We investigate the sociodemographic properties of the families, teratogenic causes (drugs, febrile diseases) which are encountered in the first trimester of the pregnancy who have children with NTD.

In this study live and stillbirths records are evaluated within the province of Kahramanmaraş in the period between January 2000 and December 2013. In this period patients were examined which are made treatment in Kahramanmaraş Sütçü İmam University hospital and other hospital clinics.

In our study, 932 patients with NTD has been detected in, 25 patients could not be reached for information. 907 patients were evaluated. 702 of them were diagnosed with spina bifida, 77.4% [528 of (58.2%) myelomeningocele, 134 (14.8%) meningocele, 40 (4.4%) dermal sinus tract] and 107 (11.8%) anencephaly, 98 (10.8%) were diagnosed with encephalocele. Of these 907 patients, 574 (%63,2) of them were female and 333 (%36,8) of them were male.

907 patients were evaluated in terms of incidence of NTD. Official records were evaluated and during the study period in the province of Kahramanmaraş 236.442 live and stillbirths were found. NTD incidence was calculated as 3.83 ‰ in Kahramanmaraş. Sociodemographic characteristics, teratogenic causes which are encountered in the first trimester of the pregnancy, parents' occupations, monthly financial income, kinship status were evaluated via questionnaire method. The rate of contracting febrile diseases, the use of drugs were evaluated.

When the occupations of the parents of the patients evaluated, those who are unemployed or working as laborers for a few days a month was significantly higher ($p<0,0001$). Lack of kinship between mothers and fathers was significantly higher too ($p<0,0001$). Parents' monthly financial income level and mothers' education level was low ($p<0,0001$).

Utilization rate of folic acid preparation of the mothers which have NTD babies, was considered far too low.

Consequently, the frequency of NTD in Kahramanmaraş province is relatively quite high In similar studies in Turkey. It has been found out that NTD is more frequently seen in individuals with poor education, low income and employment and insufficient nutrition. It has been understood that decreased serum folic acid levels pose an increased risk for NTD and the importance of the vitamin supplements during pregnancy is not appreciated adequately.

Furthermore, additional pathologies that may occur in patients with NTD at birth or later. Follow-up and treatment of patients with NTD needs to multidisciplinary approach and experienced clinics.

Key words: Neural tube defects, sociodemographic properties, Folic acid, nutrition

Page Number : 58

Advisor : Assoc. Prof. Kasım Zafer YÜKSEL

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatal ölümlerin yarısından fazlasının nedeni olan santral sinir sistemi anomalilerinin yaklaşık % 60'ını teşkil eden Nöral Tüp Defektleri; intrauterin hayatta nöral tüpün tam olarak kapanmaması nedeniyle oluşur. Bu malformasyonlar, anensefali, ensefalosel, spina bifida okkulta, meningosel, meningomyelosel, nöroenterik kist, tethered cord, dermal sinüs, diyastometamyeli ve conus medullaris'i kapsar. (1, 2)

Nöral Tüp Defekti tüm dünyada %0.57 ile % 13.87 arasında bir sıklıkta görülmektedir (3). Dünyada insidansın en fazla olduğu coğrafya Doğu Asya'dır (3). Avrupa'da NTD sıklığı İngiltere ve Kuzey İrlanda'da 1980 li yıllarda % 4,5 iken bu oran yıllar içinde azalmış, 2000 yılında %1 civarına ulaşmıştır (4). En düşük Nöral Tüp Defekti sıklığı bildiren ülke %0,58 ile İsveç'tir (5). Türkiye'de yapılan çalışmaların sonuçlarına göre Nöral Tüp Defekti sıklığı %1,5-6,3 arasında değişmektedir (6). Türkiye'de yapılan çalışmalarda NTD sıklığının Kuzey ve Doğu Anadolu'da en yüksek Batı Anadolu'da en düşük olduğu saptanmıştır. Annenin eğitiminin olmadığı grupta %9.1' e kadar yükselen NTD sıklığı yüksek okul mezunları arasında %1,3'e kadar düşmesi sosyoekonomik düzeyle NTD ilişkisine bağlanmaktadır (6).

İnsanlarda NTD gelişiminde genetik faktörler ve bir o kadar da çevresel faktörlerin rolü vardır. Çevresel faktörler arasında başlıca, coğrafi yerleşim, etnik farklılık, beslenmeye ait faktörler, sosyoekonomik durum ve vitamin eksikliği bulunmaktadır.

Folik asitin hücre bölünmesinde ve gelişmesinde oynadığı rolün kesinleşmesinin ardından Nöral Tüp Defekti ve bu vitamin ilişkisini ortaya koymaya çalışan pek çok çalışma bu alanda ortaya çıkmıştır. Günümüzde Nöral Tüp Defektleri'nin önlenmesinde folik asit kullanımı oldukça etkin bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin sağlık politikalarında; doğurganlık çağındaki kadınların gebelikten üç ay önce başlayan ve gebeliğin ilk üç ayında devam eden 400mcg folik asit kullanımı, önemle uygulanmaktadır. (6)

NTD'li hastaların tedavilerinde olumlu sonuçlar oldukça sınırlıdır. Nöral tüp defektli hastaların perinatal ve neonatal bakımları oldukça zahmetlidir. NTD'li hastaların sağaltımları maliyet politikaları açısından değerlendirildiğinde kamuya ciddi bir yük getirmektedir. Hasta yakınlarının tedavi sürecinde karşılaştıkları zorluklarda

düşünüldüğünde NTD'lerin önlenmesi birçok yıkıcı sonucunda engellenmesini sağlayacaktır. (7, 8)

Nöral Tüp Defektleri tüm dünya ve ülkemizde olduğu gibi Kahramanmaraş ilinde de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Çalışmamızda Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Hastalıkları Cerrahisi kliniğinde Nöral Tüp Defekti endikasyonu ile cerrahi tedavi uygulanan olguların, demografik faktörler açısından özellikleri ortaya konmak istenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Nöral Tüp Defektlerinin Tanımı

İntrauterin hayatta 3. ve 4. haftaya kadar kapanması gereken nöral tüpün kapanmaması sonrası oluşan ve merkezi sinir sisteminin anomalilerini kapsayan bir terimdir. NTD olarak bilinen malformasyonlar, anensefali, ensefalosel, spina bifida okülta, meningosel, meningomyelosel, nöroenterik kist, tethered cord, dermal sinüs, diyastometamyeli ve conus medullaris lipomasını içerir.

Canlı doğanların % 1'i, santral sinir sisteminin (SSS) doğumsal anomalileri ile doğmakta ve fetal ölümlerin doğum öncesi % 72'sinden sorumlu tutulmaktadır (9). Bu anomalilerin % 64'ü, vücudun arka-orta hattında nöral tüpün kapanma ya da gelişim bozukluğu sonucu oluşmaktadır.(1, 2).

2. 2. Nöral Tüpün Gelişimi

2. 2. 1. Embriyolojik gelişim

Embriyonik gelişim; embriyonik dönem (0-8.5 gestasyonel hafta), fetal dönem (8.5-40. hafta), doğum sonrası dönem olarak üzere üç dönemden oluşmaktadır (1).

2. 2. 2. Embriyonik diskin oluşumu

Fertilizasyondan sonra hızlı hücre bölünmesi olur ve hücreler blastokist denen içi boş bir küme oluşturur. İç tabaka embriyoblast, dış tabaka trofoblasttır. Blastosit hücre kümelerini sürekli bölünen hücreler oluşturur.14.gebelik gününde, farklılaşmayla beraber özelleşme başlar ve oval, düz bir disk ortaya çıkar. Bu devre gastrulasyon evresidir. Gastrulasyon embriyonik diskin kaudal ucunda primitif çizgi oluşması ile başlar ve oluğun sefalik ucunda primitif nod belirginleşir (Hensen nodu). Bu aşamadaki embriyonik diskin dış tarafında ektoderm, iç tarafında ise endoderm tabakası yer alır (4). Hücreler primitif çizginin her iki tarafından, sefalik yöne ve iç kısımlara doğru göç ederek, endoderm ile ektoderm arasındaki para-aksiyel intra-embriyonik mezodermi oluştururlar (5). Hensen nodundan köken alan yüzeyel hücreler, sefalik yönde gebeliğin 17.gününde ilerleyerek, endoderm ve ektoderm arasındaki notokordu oluştururlar (1, 10).

Gebeliğin 18. gününde, notokord bir silindir halini alır ve alttaki doku olan endodermden ayrılır. Bundan sonraki nöral tüpün gelişimi nörolasyon, kanalizasyon ve regresyon şeklinde olmak üzere üç dönemde incelenir (1, 10).

2. 2. 3. Nörolasyon

18-28. gebelik günleri arasındaki dönemdir. Bu aşamada oluşan bozukluklar, kranial ve spinal disrafizm ile sonuçlanır. Bu dönem, menstrüel siklusun son 1-2 haftasına denk gelen ve kadınların bir sonraki menstrüasyonunu beklediği dönemdir. Bu sebeble, bu aşamadaki kadınlar hamile olduklarının çoğunlukla farkında değildirler. (9)

Üçüncü gebelik haftasında ektoderm kalınlaşır ve nöral plak oluşur. Nöral plak gelişirken aynı anda paraksiyal mezoderm kalınlaşır, somit denilen çiftler oluşur. 28. günde hemen hemen 30 somit oluşur ve her biri miyosöl adı verilen kaviteyi oluşturur. İlerleyen günlerde, nöral plağın dış kısımları yükselmeye başlar ve nöral kıvrımlar oluşur. Ortasında ise nöral oluk vardır. (1, 9, 10)

Nöral kıvrımlar orta hatta ise nöral tüpü meydana getirir. Nöral tüpün kapanması, servikal bölgeden başlayarak kranial ve kaudal kısma doğru devam eder. Gebeliğin 23-25. günlerinde ön ve arka bölümlerin kapanması sonlanır. Sonrasında, yüzeysel ektoderm nöral tüpten ayrılarak orta hatta birleşir (1, 9, 10)

Nöral tüp, notokord ve cilt arasına mezenkimal hücreler göç ederler ve bu hücrelerden sonrasında meninksler, paraspinal kaslar ve vertebral yapılar oluşur.

Nörolasyon ile spinal kordun L1-L2 seviyesine kadar olan kısmı meydana gelmektedir.

Nörolasyon oluştuktan sonra Hensen nodu ve primitif çizgi, sonrasında sinir, ürogenital ve sindirim sistemi elemanlarının meydana geldiği farklılaşmamış bir hücre topluluğu oluştururlar. Bu dönemdeki bozukluklar, bahsedilen sistemlerin anomalileri ile sonuçlanabilir (9).

2. 2. 4. Kanalizasyon

Spinal kanalın kaudal kısmın olduğu bu dönem; nörolasyon döneminin aksine sağlam ektoderm altında gerçekleşir. Gestasyonun 28.-40.günleri arasındadır. (1, 9)

2. 2. 5. Regresyon

Kanalizasyon dönemini takiben tüm embriyonik ve fetal yaşamı kapsar. Distal spinal korddan, pia-araknoid artık olan filum terminale gelişir. Spinal kordun uzama hızı vertebral kolonun uzama hızından daha yavaş olması sebebiyle konus medullaris doğumdan sonra L1-L2 düzeyine gelir.

2. 2. 6. Beynin gelişimi

Beyin nöral tüpün kranial kıvrımlarından gelişir. Gebeliğin 25. gününde prozensefalon, mezensefalon ve rombensefalon ayırt edilebilir. Gebeliğin 35. gününde prozensefalon, telensefalon (gelecekteki serebral hemisferler) ve diensefalona (serebellum) ayrılır.

Rombensefalon ise metensefalon (gelecekteki pons) ve miyelensefalona (gelecekteki medulla oblongata) ayrılır. Serebral malformasyonların çoğu fetal dönemde gelişen patolojik süreçlerin neticesinde meydana gelmektedir. (1, 9, 10)

2. 3. Nöral Tüp Defektlerinin Etiyolojisi

Günümüzde; NTD'nin etiolojisi tam olarak açıklığa kavuşturulabilmiş değildir. Başlangıcı bir çok yıl öncesine dayanan çalışmalar ışığında; NTD'nin gelişiminde rol alan faktörlerin çevresel ve genetik orijinli olduğu düşünülmektedir.

Etiyolojik açıdan NTD'ler üç ana grupta incelenmektedir.

2. 3. 1. Spesifik etiyojik nedene bağlı olan veya diğer malformasyonlarla birlikte görülen NTD'ler

Bu grupta tek gen mutasyonları ve kromozomal anomaliler rol almaktadır.

Her ne kadar pek çok genin nöral tüpün gelişiminde etkiliği olduğu düşünülse de çok az sayıda genin hücresel düzeydeki etkinliği ortaya konabilmiştir.

Sonik "hedgehog" geni (shh): Holoprosensefaliye sekonder hidrosefali olgularının bazılarında sonik "hedgehog" geni (shh) mutasyonu saptanmıştır. Bu gen nöral plağın gelişiminde etkili olmakla birlikte nöral plağın gelişiminde etkili olduğu ve özellikle proanasefalonun medial ve ventral büyümesini indüklediği gösterilmiştir.

Notch-1: Somitler ve segmentasyonun koordinasyonunun, bir transmembran reseptörünü kodlayan Notch-1 genine gereksinim duyduğu düşünülmektedir. Kodlanan transmembran reseptörü hücre kohezyonu ile ilgilidir.

Zinc gen ailesi: Zinc-finger proteinlerinden olan bu genlerin, notch sinyalleri aktivasyonu yolu ile NTD oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir.

Hox gen ailesi: Vertebralılarda (insanda da) somitlerin farklılaşması muhtemelen bu gen ailesinin etkinliği ile olmaktadır.

Pax-3, Pax-7 ve Pax-1: Segmentasyondaki rolleri henüz netleştirilememiş olan bu regülatuar genler de presomitik mesoderimde ya da somit sınırlarında ekspresyone olmaktadır. Waardenburg sendromunda heterozigot Pax-3 mutasyonu tanımlanmıştır. Waardenburg Sendromunda, NTD, sağırılık ve inkomplet pigment anomalileri

gelişmektedir (nöralcrest migrasyon defekti). Pax-3 geninin p53-bağımlı apoptozis ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Pax-3 yokluğu ve p53 yokluğu olan farelerde NTD'nin oluşmaması p53'ün etkisinin pax-3 ile indüklendiği sonucuna bağlanmaktadır.

PDGFRA ve BRCA1 genleri: NTD ile ilişkili olduklarına dair kanıtlar bulunan bu genler pax-1 transkripsiyon faktör tarafından aktive edilmektedir.

Shroom proteini: Yakın geçmişte tanımlanan aktin bağlayıcı bir protein olan Shroom'un, nöralcrestin apikal inşasında aktif rolü olduğu gösterilmiş ve tek bir genin ekspresyonu olayın merkezi olarak gözükmektedir (12).

Nöral tüp defektlerinin birlikte görüldüğü bazı tek gen hastalıkları

Serebrokostomandibular sendrom, Fraser sendromu, Meckel Gruber sendromu, Akrokallosal sendrom, Fankoni pansitopeni sendromu, hidrolethalus sendromu, Jarcho-Levin sendromu bu gruptadır.

NTD etyolojisinde genetik faktörlerin etkili olduğunu gösteren bir diğer kanıtta, spontan abortus olan NTD'li vakaların kromozomal aberasyonlarla anlamlı ilişkisidir. (13).

Bazı trizomilerde (9,13,18) ve triploidide, malformasyonlara ilaveten meningosel, meningomyelozel ve hidrosefali görülebilmektedir (14).

2. 3. 2. İzole Nöral Tüp Defektleri

İzole NTD'lerin etyolojisi multifaktöryel kabul edilmektedir. Bunlar çevresel faktörler ve genetik yatkınlıktır.

İzole NTD'lerde; multifaktöryel kalıtım ile geçen bozuklukların iki veya daha fazla sayıda minor mutant gen ile çevresel faktörlerin etkileşiminin sözkonusu olduğu varsayılmaktadır.

Coğrafi faktörler: Değişik coğrafi bölgeler arasındaki NTD görülme sıklıkları arasındaki fark izah edilebilmiş değildir. Birleşik Krallık'ta güneyde daha az NTD görülürken, kuzeybatıda NTD insidansı daha yüksektir. Çin Halk Cumhuriyetinin kuzeyinde NTD insidansı; güney bölgelerinden 6 kat daha fazladır (15). İskoçya'da anensefali insidansı 2,6-3,3:1000 iken, Kanada'ya göç etmiş İskoçlar'da insidansın 1,9:1000 olması oldukça dikkat çekicidir. İrlanda'da anensefali 2,1-4,7:1000 oranında görülürken, Boston'da yaşayan İrlandalıların da ise 1,2:1000 oranında görülmektedir. (16).

Teratojen faktörler: İlaçlar, viral hastalıklar, radyasyon, maternal alkol alımı, anne yaşı, annenin kronik hastalıkları gibi birçok etken nöral tüp kapanmadan önce fetusu etkileyen teratojenler faktörler olarak genel kabul görmüşlerdir.

Bazı antikonvulzan kullanan anneler NTD'li fetusa sahip olma açısından artmış riske sahiplerdir. Bu antikonvulzanlar valproik asit ve karbamazepindir. Valproik asit ve karbamazepinin tek başlarına, birlikte veya diğer antikonvulzanlarla kullanımı riski artırmaktadır. Bu antikonvulzanların oluşturduğu metabolitlere sekonder ortaya çıkan serbest radikallerin gelişen embriyoda yapısal hasar oluşturduğu düşünülmektedir. Aminopterin, metotreksat ve trimetoprim antifolik asit etkileri ile nöral tüp defektine neden olmaktadır. (17, 18, 19)

A vitamininin aşırı kullanımının da risk faktörü olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. (15, 20)

Annede obesite mevcudiyeti, gestasyon öncesi diabetes mellitus bulunması NTD için risk faktörüdür.

Hiperterminin insan embriyosu için nöroterojen olduğu savı yapılan son metanalizlerde gebeliklerinde yüksek vücut ısısı ile karşılaşan annelerin artmış NTD oranlarına sahip olması gerçekliğiyle daha da kuvvetlenmiştir. Nörolasyonda fizyolojik seviyelerin üzerindeki vücut ısısı ve antipretik ajanlarla tedavi NTD için artmış risk faktörü olarak tespit edilmiştir. (21, 22)

Gebelikle ilişkili durumlar: Anne yaşı ile NTD arasında anlamlı düzeyde bir ilişki ortaya konulabilmiş değildir. Çok genç veya yaşlı annelerde NTD riskinin artabileceğinden bahseden görüşler mevcuttur. Bu riskin çok genç ve yaşlı annelerde daha fazla olduğu görülmüştür. 3 veya daha fazla sayıda gebeliği olan ve primipar annelerin NTD'ye bir miktar yatkın olduklarını bildiren yayınlarda mevcuttur. (15)

Sosyoekonomik düzey ve beslenme: NTD'li bebek sahibi annelerin daha düşük eğitim düzeyi ve gelir düzeyine sahip olduklarını belirleyen çalışmalar mevcut.

Meksika'da anensefalili bebeklerin babaları arasında konut inşaatlarında çalışan işçilerin oranının fazla olduğu tespit edilmiş ve bu durum bu meslek grubunun sosyoekonomik düzeyinin düşüklüğüne bağlanmıştır.

Bazı mesleklere sahip annelerde, (Boyama, temizlik, hemşirelik) annelerin solventler ve pestisitlerle temas neticesinde anensefalinin diğer kadınlardan daha sık geliştiğini rapor eden yayınlar mevcuttur. (15, 23-31)

Besin öğelerinin çeşitliliği ve nitelikleri bireylerin sahip oldukları ekonomik ve coğrafi durumlar itibarı ile geniş bir yelpazede farklılık arz edebilir. Smithells ve

arkadaşları düşük sosyoekonomik düzeye sahip kadınlarda ve özellikle de bu sınıftaki NTD'li hastaların nutristonel pozisyonlarının olumsuz vaziyette olduğunu göstermişlerdir . Perikonsepsiyonel, yeterli folik asit desteği yapılmasının NTD' nin sıklığında ve rekürrensinde çok belirgin azalma sağladığına dair kesin veriler mevcuttur. (32)

Folik asit ve Vitamin B12 eksikliği: Gebelik sırasında annenin kanında folik asit düşüklüğünün NTD riskini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur. (33-35)

Bazı çalışmalarda vitamin B12 eksikliği de NTD gelişimi açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir. (36-38)

Folik asit ve vitamin B12 ile NTD'nin ilişkisine ayrı başlık altında kapsamlı bir şekilde değinilecektir.

2. 4. Nöral Tüp Defektlerinin Epidemiyolojisi

NTD'nin epidemiyolojisi ülkeler, coğrafi bölgeler ve ırklarda göre farklılık göstermektedir. NTD sıklığına dünya genelinde etnik ve demografik özelliklerden bağımsız olarak bakıldığında %0.57 ile % 13.87 arasında bir değere ulaşılmaktadır. (3, 5)

Birleşik Devletler'de yaşayan topluluklara bakıldığında, Hispanikler'de diğer ırklara göre NTD daha siktir. Afroamerikanlar ile beyaz ırk kıyaslandığında Afroamerikan'larda NTD daha az görülmektedir. (39).

Dünyada insidansın en fazla olduğu coğrafyalar, Çin Halk Cumhuriyeti'nin kuzey bölgesi % 13,87 ve Hindistan % 6,5-8,21 olarak dikkati çekmiştir.(3, 40)

Avrupa'da NTD sıklığı İngiltere ve Kuzey İrlanda'da 1980 li yıllarda % 4,5 iken bu oran yıllar içinde azalmış, 2000 yılında %1 civarına ulaşmıştır (4). En düşük NTD sıklığı bildiren ülke %0,58 İsveç'tir (5).

Türkiye'de yapılan çalışmaların sonuçlarına göre NTD sıklığı %1,5-6,3 arasında değişmektedir (6, 41-46). Bununla birlikte; ülkemizde sağlık kayıt sistemindeki olumsuzlukların düzelme hızının, gelişmiş ülkelere oranla daha yavaş olması gerçeği, bu rakamları bir nebze de olsa tartışmalı kılmaktadır.

2. 5. Nöral Tüp Defektlerinin Gelişiminde Folik asit ve Vitamin B12

2. 5. 1. Folik Asit Folik Asit

Folik asit ismi; yaprak manasına gelen 'folium' kelimesinden türetilmiştir. B grubu vitaminlerden birisi olup ilk kez 1943 yılında doğal besinlerden ayrıştırılmıştır. Yapısında bulunan pteridin halkası ve buna bağlı Paraaminobenzoik asit (PABA)

birlikte pteroik asiti oluşturur. Folik asit; pteroik aside glutamik asit gruplarının bağlanmasıyla oluşur. Diyetle alınan folik asit genel itibarı ile poliglutamat formundadır. Absorbe olabilmesi için glutamat gruplarının fazlası ayrılmalıdır. Ayrıca folik asitin absorpsiyonu için redükte olması gerekir. Redükte folik asit ince bağırsakların proksimal kısmından aktif ve emilir. Absorbe olan folik asit karaciğere ulaştıktan sonra safraya verilir ve enterohepatik dolaşım vasıtasıyla dokulara sunumu sağlanır.

Folik asit plazmada 5-metiltetrahydrofolik asit şeklinde bulunmakta iken hücre içine taşındığında birçok enzimatik reaksiyonda rolü bulunan aktif şekli tetrahydrofolik asite demetile olur. Bu dönüşüm için kobalamine ihtiyaç vardır. Kobalamin eksikliğinde folik asit, 5-metiltetrahydrofolik asit formunda kalarak biyokimyasal reaksiyonlarda yer alamaz ve megaloblastik anemi gelişir.

2. 5. 2. Günlük alınması önerilen Folik Asit miktarı

Günlük folik asit gereksinimi 50 µgr dolayındadır. Gebelikte ve emzirme dönemlerinde bu miktar birkaç kat artar.

Folik asit maya, yeşil yapraklı sebzeler karaciğer, böbrek, turunçgiller, baklagiller, yumurta sarısı, tahıl tanelerinin bütünü, fıstık ve badem de zengin olarak bulunur. Alımın yeterli olabilmesi için bu yiyeceklerin tüketimi artırılmalıdır. Pişirme, işleme, güneş ışınları, ve oksidan ajanlar besinlerdeki kullanılabilir folik asitin kaybına neden olurlar. Buzdolabında saklanmazsa, sebzelerdeki folik asitin %70'i üç gün içinde kendiliğinden, suda pişirmekle de %90'ı kaybolur.

2. 5. 3. Folik Asit eksikliğinin nedenleri

Folik asit vücutta sentezlenemez. İnsanlar; folik asiti bitkisel ve hayvansal kaynaklı besinlerle alırlar. Besinlerde bol miktarda bulunduğundan primer eksikliği nadiren görülmektedir.

Sağlıklı bir bireyde 500-20,000 µgr miktarda folik asit vardır. Günlük yıkım, idrar ve safra ile kaybedilen kaybı karşılayabilmek için 50-1000 µgr/gün folik asit alınması gerekmektedir.

Folik asit eksikliğinin başlıca nedenleri

- Yetersiz alım
- Absorpsiyonun bozuk olması
- Absorbe olan folik asitin kullanılamaması

- Gereksinimim, itrahinin ve yıkımının artmış olması

Folik asit içeren besinlerin yetersiz alımı: Folik asit ısıya duyarlı olduğundan yiyeceklerin ısı ile hazırlanması kayıplara neden olabilir. Karaciğer ve böbrek hastalıklarında; protein, fosfat ve potasyum kısıtlaması folik asit yetersizliğine katkıda bulunur.

Absorpsiyon bozukluğu: Absorpsiyon düzeyi barsak rezeksiyonlarından sonra düşer ve folik asit emilimi bozulur. Kör loop sendromunda veya jejunal divertikül oluşumunda da folik asit absorpsiyonu olumsuz etkilenir. Çöliak hastalığında villöz atrofi, aklorhidride ise optimal pH'da değişiklik olması nedeniyle emilim bozulur. Barsaklarda konjugaz aktivitesini etkileyen difenilhidantoin gibi antikonvülson ilaçlar folik asit absorpsiyonunu bozarlar. Çinko eksikliğinde folik asit emilimi; mukozal konjugaz aktivitesinin azalmasından kaynaklanır.

Metabolizmasının bozulması sonucu Folik Asitin kullanılmaması: Metotreksat ve trimetoprim kompetitif antagonizma ile folik asiti antagonize eder. Hipotiroidide hepatik dihidrofolik asit redüktaz ve metilen tetrahidrofolik asit redüktaz düzeyleri azalır. Folik asit metabolizmasında yer alan enzimlerin konjenital eksikliği de folik asit metabolizmasını bozar. Alkoliklerde aktivitesi artan alkol dehidrogenaz enzimi folik asit kullanımını engeller.

Artmış gereksinim: Süt çocukluğu ,gebelik, laktasyon, malignansi, enfeksiyonlar ve kronik hemolitik anemi folik asite olan gereksinimi attırır. Hızlı büyüme dönemi nedeniyle adolesanlar folik asit eksikliğine yatkındırlar.

İtrah/kayıp artması: Vitamin B12 eksikliği sonucu folik asitin itrahi artabilir. Alkol bağımlılarında safra yoluyla itrah artmıştır. Hemodiyaliz bir miktar folik asit kaybına neden olur.

Yıkımın artması: Sigara içimi ile düşük folik asit düzeyleri arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir

Etanol metabolizmasıyla oluşan süperoksit, folik asit molekülünü C9 ve N10 pozisyonundan ikiye böler.

2. 5. 4. Folik Asit eksikliğinini kliniği

Demir eksikliğinden sonra en sık anemi nedeni olan folik asit eksikliğinde, yorgunluk, güçsüzlük, konsantrasyon yeteneğinde azalma, irritabilite, baş ağrısı, çarpıntı ve nefes darlığı semptomları görülür. B12 eksikliğinde de benzer semptom ve bulgular olduğundan ayırıcı tanıda vitamin B12 eksikliği ekarte edilmelidir. Angüler

stomatit ve gastrointestinal bulgularda vardır. Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal görülebilir. Eşlik eden iştahsızlık kilo kaybına neden olabilir. Bütün bu belirtiler altta yatan bir malabsorpsiyona sekonder olarak da ortaya çıkabilir. Parmakların ekstensör yüzeylerinde, avuç içleri ve ayak tabanlarındaki çizgilerde koyulaşma görülür.

Gebelikte folik asit eksikliği spontan abortus, abruptio plasenta ve nöral tüp defektlerine neden olabilir. Replasmanı yapıldığı takdirde nöral tüp defektlerinin görülme sıklığını azaltabilmesi, folik asitin önemini daha da artırmaktadır.

2. 5. 6. Folik Asit ile nöral tüp defekti ilişkisi

Folik asit eksikliğinin nöral tüp defektlerine neden olacağı hipotezi 1960'lı yıllarda öne sürülmüştür. Folik asitin hücre bölünmesinde ve gelişmesinde oynadığı rol kesinleşmesinin ardından NTD ve bu vitamin ilişkisini ortaya koymaya çalışan pek çok çalışma ortaya çıkmıştır.

İngilterede 1991'de yapılan bir araştırmada, daha önce NTD'li bebek doğuran kadınlara perikonsepsiyonel dönemde günde 4 mg folik asit verildiğinde tekrar NTD'li fetusa gebe kalma riskinin % 60-72, doğurganlık çağındaki kadınlara günde 0,4 mg folik asit verildiğinde ise, ilk kez ortaya çıkacak NTD'li gebelik riskinin % 50 azaldığı sonucuna ulaşılmıştır.

Folik asit, vücutta özellikle tek karbon birimlerinin transferinde rol alır. Folik asitin metabolizmasını etkileyen genetik faktörler veya folik asitin yetersiz alımı tek karbon metabolizmasında azalmaya yol açar.

Plazmada artmış homosistein ve DNA urasil içeriği folik asit eksikliğinin göstergesidir. Hücrel homosistein artışının sitotoksikite özelliği ortaya konmuştur. Diğer taraftan artmış homosistein hücrel metilasyonda negatif regülasyona neden olmaktadır.

Folik asit metabolizmasındaki azalmadan kaynaklanan DNA hipometilasyonu, sitozin metilasyonunu düzenleyen genlerin %30'unun ekspresyonunu değiştirebilir. Histonları içeren proteinler metillenemediği takdirde kromatin yapısında yetersizliğe meydana gelir.

DNA replikasyonu için gerekli timidilatın yapılamaması sonucu DNA'da urasil içeriği artar. De novo purin ya da timidilat sentezi için gerekli tek karbon ünitelerinin noksanlığı, mitoz oranını ve DNA onarımını azaltarak replikasyonunu yavaşlamasına yol açmaktadır. Neticede azalmış hücre proliferasyon kapasitesi ve genomik instabilite ortaya çıkar.

Nöral tüpün gelişimini tamamlaması için hücre proliferasyonu, vitalite, differiasyon ve migrasyon olaylarında hassas koordinasyon gerekmektedir. Bu olaylardan herhangi biri folik asit metabolizmasındaki bir yetersizlikten dolayı aksayabilir.

Nöral tüpün kapanmasında yetersizliğe neden olabilecek, spesifik hücrel hadiseler işaret eden folik asit metabolizmasındaki yetersizlik bazı muhtemel mekanizmalara bağlanmaktadır.

Bu muhtemel mekanizmalar aşağıda sıralanmıştır.

Homosistein Birikimi: Yüksek homosistein seviyeleri metilasyon aktivitesini zayıflatmakta, trombojenik ve aterojenik süreçlere yol açmaktadır.

Literatürde NTD'li gebeliklerde homosistein seviyesinin arttığını tespit eden çalışmalar mevcuttur (47). Diabetik farelerde oksidatif stresin nöral tüpün kapanmamasına yol açtığı ve artmış homositeinin damar endotelinde oksidatif hasar meydana getirdiği bu yolla nöral tüpün kapanmasını engelleyebileceği ileri sürülmektedir (48).

Hücrel Metilasyon: Methionin, poliamin ve çeşitli transmetilasyon reaksiyonlarında yer alan adenosinmethionin için prekürsördür. Metionin folik asit varlığında homosisteinden oluşur. Kromatinin metilasyonunda değişiklik olması, hücre diferansiyasyonunu ve hücrel migrasyonu etkileyerek embriyonik gelişimi değiştirebilir. DNA metilasyonundaki azalma hücre difersiyasyonunda değişikliklere yol açmaktadır. Hücre migrasyonunun epigenetik regülasyonu nöral tüpün gelişiminde kritik bir role sahip gözükmektedir.

Nöral tüpün kapanması için nöroepitelyuma bitişik nöral krest hücrelerinin göçünde olumsuzluk olmaması gereklidir. Genom metilasyonu ile meydana gelen hücre diferansiyasyonu ve migrasyonu nöral tübün kapanmasında son derece çok önemli görülmektedir. (49, 50)

Nükleotid Biyosentezi: Nükleotid biyosentezinin yetersizliği; DNA replikasyonu ve çiftleşmesinde kritik morfogenetik dönemde mitoz oranını azaltır veya mutasyon oranlarını artırır. Bu hadiseler ikiside nöral tübün kapanmasında yetersizliğe yol açabilir.

Nöral tüpün kapanması sırasında; nöroepitelyumun hızlı büyümesi, hücre bölünme hızının sürekliliği için de novo nükleotit biyosentezinin artırılmasına ihtiyaç vardır. Urasilin yanlış biçimde katılımının verdiği genomik instabilite aynı zamanda

nöral tübün kapanmasını etkileyebilir. Genomik instabilitenin sentromerik ve telomerik instabilite gibi durumlarının NTD'ye yol açabileceği gösterilmiştir.

Yaygın olarak bilinmektedir ki; folik asit gelişme esnasında yeterli nükleotid havuzunun sentezini sağlar. Bununla beraber urasilin DNA yapımına uygunsuz katılımı ve genomik instabilite varlığının, nöral tüpün kapanmasında yetersizliğe neden olabileceğine ait deliller bulunmaktadır (49).

2. 5. 7. Vitamin B12

Vitamin B12'nin yapısında karmaşık tetrapirrol halkası (korrin halkası) ve merkezde kobalt iyonu vardır. Bu nedenle kobalamin adı verilmiştir. Başlıca mikroorganizmalar tarafından sentezlenir. Hayvanların karaciğerinde proteine bağlı olarak metilkobalamin veya 5'-deoksiadenozilkobalamin şeklinde bulunur. Vücutta depolanabilen B grubundan tek vitamindir.

Hayvansal besinler alındıktan sonra mide asiditesi veya barsaklarda tripsin aktivitesi ile vitamin B12 serbest hale getirilir. R proteinine bağlanarak barsaklara geçen vitamin B12 daha sonra midenin parietal hücrelerince salınan intrinsik faktöre bağlanır, ileuma taşınır ve buradan absorbe edilir. Dolaşımında transkobalamin I, II veya III'e bağlanarak taşınır. Çoğu safra ile olmak üzere safra ve idrarla itrah edilir.

2. 5. 8. Vitamin B12 nin İşlevleri

Folik asite bağımlı bir enzim olan metionin sentaz için vitamin B12'ye gereksinim vardır. Bu enzimin katalizlediği reaksiyonla, homosisteinden metionin sentezlenir. Birçok reaksiyonda metil donörü olan S-adenozilmetionin sentezi için de metionin gereklidir.

Karaciğerde depolandığından bu vitaminin eksikliği nadirdir. Midede intrinsik faktör yokluğuna bağlı olarak vitamin B12 eksikliği ve megaloblastik anemi gelişir. Aneminin nedeni pürin ve timidin biyosentezindeki bloğa bağlı olarak DNA yapımının durmasıdır. Nükleotid sentezindeki blok vitamin B12 eksikliğinin folik asit metabolizması üzerindeki etkisindedir.

Vitamin B12 eksikliği varsa folik asitin tümü N5-metiltetrahidrofolik asit türevi şeklinde tutulur, metionin sentetaz aktivitesi azalır. Pürin ve timidin nükleotid biyosentez yolu için gerekli tetrahidrofolik asit sentezlenemez. Dolayısıyla Vitamin B12 eksikliğinde folik asit kullanımı yeterli olamaz. Folik asit eksikliği olanlarda B12 eksikliğide varsa folik asitle beraber Vit B12 de verilmelidir.

2. 5. 9. Vitamin B12 nin Günlük Gereksinimi

Vitamin B12 hayvansal besinlerde bulunmaktadır. Balık, süt ve süt ürünleri, yumurta, et, kümes hayvanlarının etleri vitamin B12'den zengindir. Günlük gereksinimi çok küçük olan vitamin B12'nin eksikliğinin sonuçları oldukça büyüktür. Bir miligram vitamin B12 ile organizma en az iki sene idare edebilir. Genellikle sağlıklı kişilerde 5 sene yetecek kadar vitamin B 12 depoları vardır. On dokuz yaşın üzerinde günlük olarak alınması önerilen miktar erkeklerde ve kadınlarda 2,4 µgr'dır. Gebeler için önerilen miktar 2,6 µgr, emzikli anneler için önerilen miktar 2,8 µgr'dır. Çocuklarda günlük gereksinim 0,4 ile 2,4 µgr arasında değişmektedir.

2. 5. 10. Vitamin B12'nin Eksiklik Nedenleri

Hayvansal besinleri diyetinden çıkarmış olanlarda vitamin B12 eksikliği gelişir. Mide ve barsak hastalığı olanlarda da vitamin B12'nin absorpsiyonu etkilenmiştir. Vitamin B12 eksikliğinin başlıca nedenleri pernisiyöz anemi ve besinlerde bulunan bağlı haldeki vitamin B12'nin malabsorpsiyonudur. Yüksek dozlarda vitamin B12 oral yolla kullanılabilir. Vitamin B12 1000 µgr dozunda oral yolla verildiğinde 10 µgr'ı pasif diffüzyonla alınabilir. (50)

2. 5. 11. Vitamin B12 Eksikliğinin Kliniği

Anemi genellikle sinsi gelişir ve karaciğerdeki B12 depoları tükendikçe ilerler. Yavaş geliştiği için fizyolojik uyum gerçekleştirebileceğinden, aneminin miktarı genellikle semptomlarının gösterdiğinden daha ağırdır. Bazen splenomegali ve hepatomegali meydana gelebilir. İştahsızlık, aralıklı kabızlık ve diyare ve iyi lokalize edilemeyen karın ağrısı gibi çeşitli gastrointestinal sistem belirtileri olabilir. Sıklıkla dilde yanma olarak tarif edilen glossit erken semptomlardan biri olabilir. Genellikle önemli ölçüde kilo kaybı vardır. Nadir görülen bir belirti B12 tedavisine hemen yanıt veren nedeni bilinmeyen ateştir. Anemi olmadığı zaman bile, nörolojik tutulum olabilir. Bu özellikle >60 yaşlı hastalarda geçerlidir. En sık periferik sinirler, ardından da omurilik tutulur. Erken evrelerinde, kol ve bacaklarda pozisyon ve titreşim duyusunun kaybına hafif-orta şiddette güçsüzlük ve refleks kaybı eşlik eder. Daha sonraki evrelerde spastisite, babinski yanıtları, bacaklarda daha ciddi proprioseptif ve vibrasyon duyusu kaybı ile ataksi belirir. Daha sonra, bacaklardan daha seyrek olmak üzere, kollar da tutulur. İlerlemiş vakalarda paranoya, deliryum, konfüzyon, spastik ataksi ve bazen postüral hipotansiyon artaya çıkabilir (51).

2. 5. 12. Vitamin B12 ve Nöral Tüp Defekti İlişkisi

Vitamin B12'nin metil kobalamin formu metilasyon için elzemdir. Bunun eksikliğinde metionin sentezi yetersiz olur. Vitamin B12 eksikliğinde plazma metilmalonik asit ve homosistein düzeyinin yükseldiğine dikkat çekilmektedir. NTD'li gebeliği olan annelerde hafif artmış açlık plazma ve amniotik sıvı homosistein düzeyi daha önceki çalışmalarda ortaya konmuştur. Böylece folik asit ve B12 yetersizliğinde artan homosisteinin, embriyotoksik olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. (48, 52)

Metilasyon döngüsünde folik asitle birlikte yer alan vitamin B12 eksikliğinin de folik asit eksikliğinden bağımsız olarak NTD riskini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur, ancak artmış NTD riski ile vitamin B12 ilişkisi tartışmalıdır. (37, 53-55)

2. 6. Nöral Tüp Defektlerinin Klinik Tipleri

2. 6. 1. Anensefali

En ağır serebral gelişme bozukluğu olan anensefali anterior nöroporun kapanma defekti sonucu meydana gelmektedir. Geniş kalvarium defektinin içinde rudimenter bir beyin bulunmaktadır. Beyin sapı, bağ dokusu ve damarlar bulunmaktadır. Mamafih, serebrum ve serebellum yok gibidir. Kalp-damar malformasyonları, kulak ve maksillofasial anomaliler eşlik edebilir. Canlı doğan vaka oranı %50'den azdır ve bunlar nadiren bir aya kadar yaşayabilirler. Bu yenidoğanlarda primitif reflekslerin birçoğu olabilir. Son zamanlarda Amerika Birleşik Devletler'inde; pediatrik organ transplantasyonlarında donör havuzu vazifesi görebilecekleri ihtimaliyle, anensefalik yenidoğanların yaşatılmasına yönelik bir görüş popülerite kazanmıştır. (45, 56, 57)

2. 6. 2. Ensefalosel

Kranial orta hat gelişim defektlerinden olan ensefalosel beyin ve zarlarının kraniumdaki kemik defektinden dışarıya çıkmasıdır. Nadiren görülür. Kranium bifidum kranial bölgedeki nöral tüp defektlerine verilen genel isimdir. Ensefaloselde meninks ve nöral doku, kranial meningeselde ise sadece meninks herniasyonu söz konusudur. Oksipital bölgede sık olmak üzere parietal, frontal ve nazofarengal bölgelerde oluşur.

Anterior ensefalosel görece olarak Asya ülkelerinde sık görülür. Yalnızca beyin zarları çıkabileceği gibi bazen de dışarı çıkan kısımda BOS ve displastisiteye sahip sinir dokusu bulunabilir. Serebellum, serebral korteks, hatta beyin sapının bir bölümünün dışarı çıkmış olduğu vakalar vardır. (45, 56, 57)

Ensefalosele ilaveten hidrosefali mevcut ise prognoz oldukça kötüdür. Kitlenin büyüklüğü ile kapsamı arasında korelasyon yoktur. İnfantın kraniumu büyüklüğüne ulaşan dev lezyonlar bile sadece serebrospinal sıvı içerebilir. Dikat çekici bir biçimde; küçük lezyonlar büyük bir olasılıkla beyin dokusu içerirler ve vital intrakranial yapılardaki büyük malformasyonlar ile beraberlik meyilindedir. Büyük ensefalosellerde kranium normalden küçükse normal beyin morfolojisinin ve fonksiyonlarının bozuk olma ihtimali yüksektir. (58)

Ensefalselli bir infantta nörolojik muayene sıklıkla doğaldır. Ender olarak kranial sinir paralizileri, motor ve sfinkter fonksiyonlarına ait bozukluklar olduğu görülür. Kitlenin konumu ve görünümü itibarıyla doğumda tanı kesin bir şekilde konur. Ayırıcı tanıda dermoit kist, skalpa ait vasküler malformasyon ve nadiren kistik higroma, ancak radyolojik çalışmalar veya operasyon sonrasında ekarte edilebilir. Orbital ensefaloseller, unilateral egzoftalmi etyolojisini açığa çıkaran çalışmalarda ortaya çıkarlar. Nazal ve nazofarengeal lezyonlar; nazal polipler veya üst hava yolu obstrüksiyonu meydana getiren diğer ekstrakranial tümörler ile karıştırılabilir.

Ensefaloseli olan hastaların hemen hepsinde cerrahi tedavi endikasyonu vardır. İstisna olarak ileri beyin hasarlı vakalar bu kapsamın dışındadır. Cerrahi girişimin zamanlamasını, lezyon üzerindeki ülserasyon, serebrospinal sıvı sızıntısı, ve lezyonun üzerindeki örtü belirler. Üzeri tamamen epitelize lezyonlar semielektif değerlendirilirken, lezyon üzerinde ince bir membran varsa acil cerrahi endikasyon vardır. (58)

Meckel-Dieker sendromunda ensefalosel ile birlikte polikistik böbrek, mikrosefali, mikroftalmi, polidaktili, yarık dudak, yarık damak ve genital anomaliler vardır (58).

Nöral doku içeren ve hidrosefalus gelişen hastalarda haricinde ensefaloselde iyidir. Görme problemleri, mikrosefali, mental retardasyon gelişebilir. Frontal ensefaloseller parietal ve oksipital lezyonlara kıyasla daha iyi bir prognoza sahiptirler (28).



Resim 1: Servikal Ensefalosel

(KSÜ Nöroşirurji arşivinden)

2. 6. 3. Meningosel

Meninks, yarık omur cisimciğinden bir kist gibi dışarı çıkmıştır. Serebrospinal sıvı sızıntısı yoktur ve dışı bakan meninks duvarı epidermis ve araknoid tabakadan oluşur.

Meningosel açık spina bifida vakalarının %10'unu teşkil eder. Nörolojik muayene, normal sınırlar içerisindedir. Sıklıkla lomber ve lumbosakral segmentlerde görülmekle birlikte vertebral kolonun herhangi bir segmentinde de görülebilir.

Olguların %10'u; önde, pelvis veya posterior mediastinumda yumuşak doku içinde bulunur. Spinal kanal genelde normaldir. Tethered kord (Gerilmiş spinal kord), diastometamiyeli ya da sirengomiyeli eşlik edebilir. Vakaların birçoğunda, cerrahi düzeltmenin geciktirilebilmesine imkan veren özellik, kesenin deri ile örtülü olmasıdır.

Komorbid anomali varlığı; ayrıntılı nörolojik muayene, ultrasonografi ve kraniyal MRI ile tespit edilebilir. Cerrahi girişim öncesi yapılacak görüntüleme

çalışmaları kesenin nöral doku ile ilişkisi tam olarak ortaya koyabilir. Kistin üzerindeki epidermis çok ince ise ya da beyin omurilik sıvısı (BOS) sızıntısı varsa cerrahi girişim ertelenmez. Postoperatif nörolojik muayenenin normal olması beklenir. Nadir olarak bazı vakalarda hidrosefali olaya eşlik edebilir veya ameliyat sonrasında gelişebilir. Bundan dolayı meningeselli hastalarda kranial bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme önerilmektedir. (17, 57)



Resim 2: Lomber Meningosel

(KSÜ Nöroşirurji arşivinden)



Resim 3: Lomber Meningosel lateral görünüm

(KSÜ Nöroşirurji arşivinden)

2. 6. 4. Meningomyelosel

Meningomyelosel önemli bir gelişim bozukluğu olup; sıklıkla spinal kord olmak üzere, nöral yapıların bir vertebral defektten, meninkslerle kaplanmış bir keseye doğru protrude olması ile karakterizedir.

Vakaların % 75'i lumbosakral bölgede meydana görülmektedir. Daha az oranda torakal, en az oranda ise servikal bölgede yerleşir. Açık ve kapalı olmak üzere iki tipi mevcuttur. Açık tipte spinal kord dışarıyla temas halindedir. Kapalı tipte ise spinal kord deri ile örtülüdür.

Bu vakalın büyük bir kısmında sağkalım yüksektir. Ancak, ancak yaşam kalitesini oldukça azaltan bir çok patolojiye maruz kalırlar.

Nörolojik, ürolojik ve ortopedik komplikasyonlar sözkonusudur. Nörolojik komplikasyonların başında hidrosefali gelir. %40-50 olguda olaya hidrosefali eşlik eder. Lezyon ne kadar üst seviyede ise hidrosefali olasılığı o kadar fazladır. Hidrosefali oluşumunun ana nedeni Chiari anomalisinin olaya eşlik etmesi ve bu küçük beyin

prolapsının BOS dolaşımında tıkamaya yol açmasıdır. Bazı vakalarda da hidrosefalinin sekonder nedenlerden dolayı oluştuğu görülür. Sakral bölgeye yakın olgularda üriner inkontinans ve pareteziler olabilir. T12 seviyesindeki myelomeningosellerde alt ekstremitelerde flask pareziler saptanır. L1-L5 ile S1-S2 seviyelerindeki lezyonlarda değişik ortopedik problemler görülür. Pes equino varus ve kalça displazisi sıklıkla vardır. Ürolojik patolojiler, konjenital böbrek ektopisi, atnalı böbrek ya da primer böbrek anomalileri şeklindedir. Miyelomeningosel vakalarının önemli bölümünde idrar ve gaita inkontinansı vardır.

Meningomyeloselde tedavi multidisiplinerdir. Nöroşirürjik, ortopedik, ürolojik sorunları düzeltmek ve rehabilitasyon süresi için çok uzun sürelere ihtiyaç vardır. Belirgin hidrosefalisi, alt ekstremitte paralizisi, inkontinansı olan ağır vakalarda her ne kadar cerrahi tedavi önerilmesede; agresif tedavi denemeleri yaygın bir şekilde yapılmaya devam edilmektedir.

Olgular genellikle ilk dekatta, özellikle ilk 4 yaşta kaybedilirler. Mortalite oranı %10-14 dolayındadır. En sık mortalite nedenleri menenjit, ventrikülit gibi merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ve hidrosefalidir. Hastaların büyük kısmında mental düzey normal seviyededir. (57)



Resim 4: Kapalı Lombosakral Meningomyelosel üstten görünüm

(KSÜ Nöroşirürji arşivinden)



Resim 5: Kapalı Lombosakral Meningomyelosele lateral görünüm

(KSÜ Nöroşirurji arşivinden)



Resim 6: Açık Lomber Meningomyelosele + Ensefalosele

(KSÜ Nöroşirurji arşivinden)

2. 6. 5. Spina Bifida Okkulta

Posterior nöral arkusların, inkomplet veya hatalı bir şekilde kapanması ile karakterize olan spina bifida okkulta genel populasyonun %5-10'unda görülür. %80'i lomber seviyede veya daha alt seviyede görülmektedir.

İnsidental tanı oranı (Farklı nedenle çekilen lumbosakral grafi ile) spina bifida okkültada oldukça yüksektir. Spina bifida okkültada defekt; spinöz proçesdeki küçük bir lezyondan, birbirinden geniş bir şekilde ayrılmış olan pediküller arasındaki kemiğin komplet olarak yokluğuna kadar varan geniş bir spektrumdadır. Lezyon üzerindeki deri ile subkutan doku normal olabilir; anormal saç kümesi, telenjektazi, nevüs, veya lipom bulundurulabilir. Spinal kord veya spinal köklerin fonksiyonel bozuklukları ender görülür. Kas iskelet sisteminde bozukluk olan olgularda yürümeye başladıklarında kas güçsüzlüğü, ayaklarda deformiteler (valgus, varus ve kavus deformitesi) ve yürüme bozukluğu fark edilir. Hemivertebralar gibi vertebra anomalileri, dermal sinus olan hastalarda tekrarlayan menenjitler gelişebilir. Mesane sfinkter bozukluğu, üriner inkontinans ve üriner enfeksiyonlar meydana gelebilir.

Ciddi nörolojik defisitlerle doğan olgularda cerrahi tedavi ile sağlanacak kazanımlar oldukça sınırlıdır. Ancak nörolojik defisitler doğumdan sonra belirli bir zaman sonra ortaya çıkarsa, zamanla defisitlerin artacağı kabul edilmelidir. Takipteki bir hastada kas iskelet yapısındaki anomalilerde veya sfinkter bozukluğunda bir progresyon ortaya çıkarsa cerrahi eksplorasyon yapılmalıdır.

Spina Bifida Okkültada nörolojik bulgu yoksa cerrahitedavi gerekmez. Genelde prognoz iyidir. (45, 58)

2. 6. 6. Diastematomyeli

Diastematomyeli; spinal kord veya kauda equinanın, kemik, kartilaj veya fibröz dokudan oluşan ve dural bir kılıf ile sarılı septum vasıtasıyla iki farklı kompartmana bölünmesidir. Görülme sıklığı oldukça azdır. T10 seviyesi veya daha alt düzeyde yerleşme eğilimindedir. Septum bölgesinde fiske haldeki spinal kord; çocuğun kemik gelişimi ve büyümesi ile progresif nörolojik defisitlere yol açılacak şekilde hasara maruz kalır. Bu olgularda sıkça görülen bulgular progresif spastik paraparezi, sfinkter bozuklukları, ayak deformiteleri ve kas atrofileri şeklinde ortaya çıkar. Esas itibariyle; alt ekstremitelerdeki ve sfinkterlerdeki fonksiyon bozuklukları hastayı tıbbi bakıma muhtaç hale getirir. En yaygın yakınma, yürümeyle ilgili problemlerdir.

Tanı sıklıkla direkt grafide, spinal kanalda bir kemik spikül görülmesiyle konur. Tanı infant veya erken çocuklukta konursa cerrahi ile fibröz veya kemik septumun rezeksiyonu yapılır. Erken cerrahi girişim, muhtemel nörolojik defisitleri engellemede etkindir. (58)

2. 6. 7. Dermal Sinüs

Nöroektodermin kendi üzerinde uzanan epitelial ektodermden hatalı bir şekilde ayrılması sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. Skuamöz epitel ile döşeli traktus cilt yüzeyinden dorsal orta hat boyunca içerilere doğru uzanır. Çoğunlukla lumbosakral ve oksipital yerleşimlidir. Yumuşak doku içinde kör bir cep olarak sonlanabildiği gibi intraspinal veya intrakranial olarak uzanan ve efeksiyon için bir portantre teşkil eden traktus halinde olabilir. Tekrarlayan menenjit ataklarına sebep olabilir. Genellikle sonlanma yerinde, traktusun uzunluğu boyunca bir veya daha fazla noktada dermal sinüs bir epidermoid veya dermoit kiste açılabilir.

Konjenital dermal sinüsler çoğunlukla bir adetten daha fazla sayıdadırlar. Bu duruma istinaden diğer dermal sinüslerde tespit edilmelidirler. Tanı, genellikle klinik olarak konulur. Tedavisinde konservatif cerrahi eksplorasyon ve eksizyon yapılır. Prognoz oldukça iyidir. (58)

2. 6. 8. Nöroenterik Kist

Erken embriolojik gelişim evresinde, endodermin vertebra korpuslarını meydana getiren mesoderm boyunca dorsal yönde nöral dokunun içine girmesi ile oluşan, spinal kanal içine uzanan, kuboidal veya kolumnar epitel ile döşeli kanal ve kistlerdir. Sıklıkla C5-T2 segmentleri düzeyindedir. Semptom ve bulgular; spinal kord kompresyonu, araknoidit ve mediastinal kitle basısına bağlı solunum problemlerine bağlıdır. Direkt grafilerde ve tomografilerde; posterior mediastinal kitle ile birlikte vertebra korpusunun ön yüzünde defekt ve hemivertebra veya vertebral füzyon gibi anomaliler görülebilir. Cerrahi tedavisi intraspinal kistin total eksizyonu ve eğer mevcut ise anterior dural defektin çıkarılmasıdır. (58)

2. 6. 9. Lipomeningomyelose

Nöral tüp gelişimini tamamlamadan, nöroektoderm ve kutaneus ektodermin zamanından önce ayrılmaları yağ dokusunun prekürsörleri olan bazı mezoderm hücrelerinin nöral oluk içerisine implantasyonuna ve nöral doku ile cilt altını birleştiren bir lipom oluşmasına yol açar. Ortaya çıkan bu patoloji lipomeningomyelose olarak adlandırılır. Nörolojik defisit potansiyeli nedeniyle cerrahi olarak çıkarılmalıdır.

2. 7. Nöral Tüp Defektlerinin Önlenmesi

NTD'li hastaların sağaltımlarında elde edilen olumlu sonuçlar oldukça sınırlı olup; nöroşirurjik, ürolojik, ortopedik ve dahili yaklaşımlar hastaların mortalite ve morbidite oranları üzerinde kaydadeğer azalma sağlayamamaktadır. Ayrıca NTD'li hastaların sağaltımları maliyet etkin politikalar açısından değerlendirildiğinde kamuya ciddi bir yük getirmektedir. Hasta yakınlarının tedavi sürecinde karşılaştıkları zorluklarda düşünüldüğünde NTD'lerin önlenmesi birçok katastrofik sonucun engellenmesinde çok büyük öneme haizdir. (7, 58)

Perikonsepsiyonel folik asit desteği, genetik danışma ve prenatal tanı NTD'lerin önlenmesinde üç önemli komponenttir.

2.7. 1. Perikonsepsiyonel folik asit desteği

Nöral tüp defektlerinin önlenmesinde gerek konsepsiyon öncesi gerek ilk trimestrda folik asit kullanımının etkinliği tartışma kabul etmeyecek bir mutlaklıktır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin sağlık politikalarında doğurganlık çağındaki kadınların gebelikten üç ay önce başlayan ve gebeliğin ilk üç ayında devam eden 400 mcg folik asit kullanımı rutin bir hal almıştır. (6)

Yüksek risk grubu olarak değerlendirilen kadınlara konsepsiyondan en az iki üç ay önce ve konsepsiyondan 12 hafta sonrasına kadar 5mg/gün folik asit almaları önerilmektedir. (6, 14, 58)

Önceden NTD'li fetus veya çocuk hikayesi olanlar veya birinci, ikinci ya da üçüncü derece yakınlarında NTD hikayesi olanlar, insülin bağımlı diabeti olanlar, valproat ve karbamezepin, aminopterin, methotreksat kullanan kadınlar yüksek risk gurubuna girmektedirler.

Folik asit preparatlarının kullanım oranlarının düşüklüğü ve planlı olmayan gebeliklerin oranının yüksekliğine istinaden Birleşik Devletler'de besinlerin folik asit yönünden zenginleştirilmesi programı ülkedeki NTD görülme sıklığını %19 azaltmıştır. Bununla beraber besinlerin folik asit yönünden zenginleştirilmesinin folik asit alımında günlük 100 mcg kadar artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu rakam günlük 400 mcg olan gereksinimi karşılamaktan oldukça uzaktır. Besinlerin zenginleştirilmesine ilaveten folik asit tabletlerinin kullanımı kuvvetle muhtemel daha iyi sonuçlar ortaya çıkaracaktır.

NTD etyolojisinde vitamin B12'yle ilgili faktörlerin etkili olabileceğine dair görüş bildiren otörler folik asit replasmanının yanında vitamin B12'inde replase edilmesi gerekliliğini gündeme getirmektedirler. (31)

2. 7. 2. Genetik Danışma

Bu komponent ailenin NTD'nin nedenleri, tekrarlama riskleri, prognozu, perikonsepsiyonel folik asit desteğinin koruyuculuğu ve prenatal tanı olanakları hususlarında bilgilendirilmesi esasına dayanır. Farklı sosyoekonomik bölgelere sahip olma açısından çeşitlilik gösteren ülkemizde, koruyucu sağlık hizmetleri uygulamaları bir çok tıbbi durumun ortaya çıkmasının engellenmesinde olduğu gibi, NTD'nin de engellenmesinde hayati önem taşımaktadır.

2. 7. 3. Prenatal Tanı

Prenatal tanıda NTD için başlıca iki yöntem uygulanmaktadır.

1. Anne serumunda veya amniotik sıvıda alfa fetoprotein (AFP) ölçümü

2. Fetusun konjenital anomali açısından ultrasound yöntemi ile incelenmesi

1972 yılında Brock ve Sutcliffe amnion sıvısında yüksek AFP seviyesiyle NTD ilişkisini saptadılar (60). Daha sonraları bu ilişki maternal serum AFP'si için de gösterildi (61).

AFP, fetal hayat için özgün bir proteindir. Karaciğer ve yolk kesesinden salınır. Fetüsün idrarı ile amnion sıvısına geçer. İlk amniotik sıvı AFP konsantrasyonu gestasyonun 12. hafta civarında olur. İkinci trimester süresinde ortalama haftada %10 azalır.

Gebe olmayan kadının serum AFP düzeyleri yaklaşık 1-2 ng/ml olup güçlükle saptanabilir. Gebeliğin 7. haftasından itibaren düzgün olarak artarak 28.-32.haftalar arası en yüksek düzeylere (32.Gebelik haftası 500-550 ng/ml) ulaşır. Bundan sonra terme kadar düzgün bir şekilde azalır. Maternal serum AFP (MSAFP), NTD taraması için en iyi dönem olarak kabul edilen ikinci trimesterde, 16.haftada 28 ng/ml iken, haftalık yaklaşık %15'lik bir artışla 18.haftada 40 ng/ml'ye ulaşır. AFP nin bu konsantrasyon değişimlerinden dolayı her gestasyonel haftaya göre ayrı hesaplanması gerekir (62).

Gerek değişik laboratuvarlar arasında uyum sağlayabilmek, gerekse her gebelik haftası için sabit AFP değerlerinden söz edebilmek için AFP sonuçlarının MoM olarak ifade edilmesi geniş kabul görmüştür. Bunun için her laboratuvar 16.-20. Gebelik haftalarında her hafta için yaklaşık 100 normal sonuçlanmış gebelikte MSAFP ve

ASAFP bakmakta, bunların medyan değerini bulup bu değeri 1.0 MoM olarak kabul etmektedir. Bu değer o hafta için o laboratuvarın normal değerini teşkil etmektedir.

NTD'li fetüste açıktaki membranlar ve yüzeyel damarlar yolu ile AFP amniotik sıvıya geçer ve daha sonrada maternal seruma geçer. Bu geçiş, defektin açık olan kısmı ile kabaca orantılıdır. Spina bifida sağlıklı deriyle kaplanmışsa maternal ve amniotik sıvı AFP konsantrasyonu genellikle normaldir. Bu durumda sağlıklı gebelerle NTD'li bireylerin değerleri çakışacağından maternal serum AFP'si tanı amaçlı değil tarama amaçlı kullanılır. Tarama 16-18. haftalarda yapılır. NTD için kabul edilen, MSAFP 2-2,5 MoM've üstüdür (62).

Anensefalilerin MSAFP ile %90'ına, ASAFP ile %99'una tanı konabilmektedir. Spina bifidaların ise %75-85 ine, ASAFP ile %97'ine tanı konmaktadır. (63)

Tarama sırasında MSAFP düzeyleri yüksek çıkarsa konjenital anomali için detaylı USG yapılır. Fetusun USG ile incelenmesi gestasyonel yaş, fetustaki anomaliler, amnion sıvısının miktarı, plasenta ve fetüsün durumunun tayini açısından güvenli bir inceleme aracıdır.

NTD'ler genellikle gebeliğin 2.trimesterinde tanınabilmektedir. Anensefali, ultrason ile prenatal tanısı koyulan ilk anomalidir. Genellikle 11.-12. haftalarda tanı konulabilmektedir. Kapalı spina bifidalar, büyük cilt altı lipomların varlığı dışında genellikle prenatal USG ile görüntülenemezler. Açık spina bifidalarda ise genellikle ikinci trimesterden itibaren tanı konulabilir. Zor olabilen açık spina bifida tanısında fetal başa ait kolaylıkla saptanabilecek bulgulardan yararlanılması tanıya kolaylık sağlar. Vakaların önemli bir kısmında Chiari tip 2 malformasyonu bulunur. Değişen derecelerde hidrosefali doğumdaki vakaların hemen hemen tümünde, ikinci trimesterdaki fetüslerin %50 sinden azında görülür. Kranial bulguların spina bifidayı yakalamadaki sensitivitesinin deneyimli referans merkezlerinde %99'u aştığı belirtilmektedir. Ayrıca prenatal USG de, pes equinovarus ve alt ekstremitelerde hareketsizlik saptanabilir. Tarama sırasında MSAFP düzeyleri yüksek çıkıp, USG taraması ile bir anormallik tespit edilmediyse, ASAFP ve amnion sıvısı asetil kolin esteraz tayini ve karyotip analizi için amniosentez kararının düşünülmesi önerilmektedir. (63, 64)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Kahramanmaraş ilinde NTD tanısı ile doğan olgularda folik asit ile NTD ilişkisini, NTD'li olguların ailelerinin sosyo-demografik özellikleri ile NTD etyolojisindeki muhtemel diğer faktörleri inceledik.

3. 1. Vaka Seçimi

Bu çalışmaya, Ocak 2000-Aralık 2013 döneminde nöral tüp defekti tanısıyla Kahramanmaraş ili sınırları içinde doğan ve Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin Cerrahisi Kliniğinde cerrahi tedavi uygulanan ve takip edilen hastalar dahil edilmiştir.

3. 2.Vaka Takibi

Kahramanmaraş il sınırları içinde doğum gerçekleştirilen tüm hastaneler doğum kayıtları NTD li vaka tespiti için incelendi. Kahramanmaraş ili sınırları içinde NTD takip ve tedavisi KSÜ Hastanesi dışında yapılmamakta olduğu için doğum dışında başka hastane kayıtlarında NTD takip ve tedavisine ilişkin kayıtlara rastlanmadı.

3. 3. Nöral Tüp Defektinin Sıklığının Belirlenmesi

İlimizde NTD'li hasta sıklığının belirlenmesinde Kahramanmaraş il sınırları içerisinde yaşayan annelerden doğan NTD'li bebek sayısının hastane kayıtlarından elde edilen tüm canlı, ölü doğum ve abortus sayısına oranı kullanıldı.

3. 4. Sosyodemografik Özellikler, Beslenme ve İlgili Diğer Risk Faktörleri

Nöral tüp defekti takip ve tedavisi yapılan hastaların sosyodemografik özellikleri hastanemizdeki hasta kayıtlarından, kayıtlarda olmayan bilgiler ise kontrol sırasında yüz yüze görüşülerek elde edilmiştir. Kontrole devam etmeyen veya ex olmuş hastalara ait bilgiler ise telefonda ebeveynlerle görüşülerek değerlendirilmiştir. Bir kısım hastaya ise ulaşılamamıştır.

Anne yaşı, eğitim düzeyi,anne ve babanın hangi meslek sahibi olduğu, ailenin gelir düzeyi, anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı, nöral tüp defektli kardeş öyküsü, annenin gebelik sayısı, abort öyküsü olup olmadığı, ilk defa hamileliğin kaçınıcı ayında doktora başvurdukları, hamileliğin ilk trimesterinde ateşli hastalık geçirip geçirmediği ve ilaç kullanımı soruldu.

NTD ile doğan bebeklerde ek anomalilerde sınıflandırıldı. Ortopedik problemler, hidrosefali ve ürolojik problemlerde varlığı ve yokluğu şeklinde kayıt edildi.

NTD gelişimi folik asit kullanımını arasındaki ilişkinin araştırılması anneye folik asit kullanıp kullanmadığı ve kullandıysa gebelik öncesi ve gebelik sonrası olmak üzere hangi aylarda kullanmaya başladığı ve ne kadar süre ile kullandığı soruldu

Anne eğitim durumu, okuryazar değil, okuryazar, ilkokul, ortaokul, lise ve yüksekokul mezunu şeklinde sınıflandırıldı.

Ailenin gelir düzeyi değerlendirilmesinde 2014 yılı asgari ücret esas alındı.

Gelirdüzeyle asgari ücretin altı ya da üstü şeklinde gruplandırıldı.

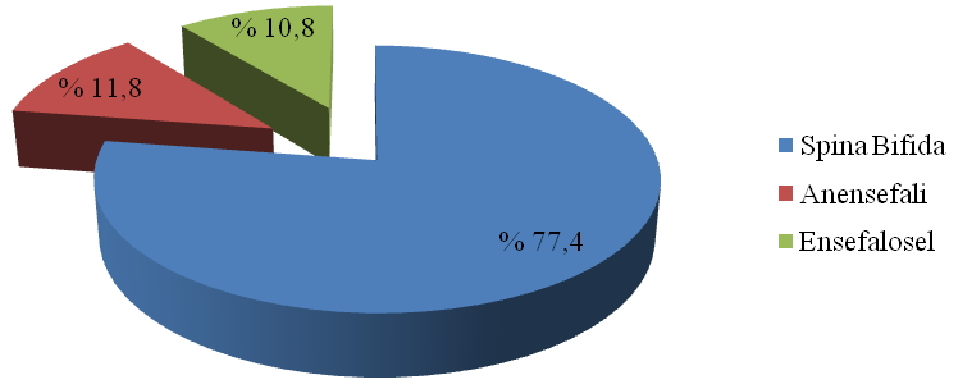
3. 5. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 20.0 programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin analizinde frekans, yüzde olarak(%), ortalama ve standart sapma(SD) değerleri kullanıldı. NTD'li olguların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılmasında X² ve Anova testi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p <0.05 olarak kabul edildi.

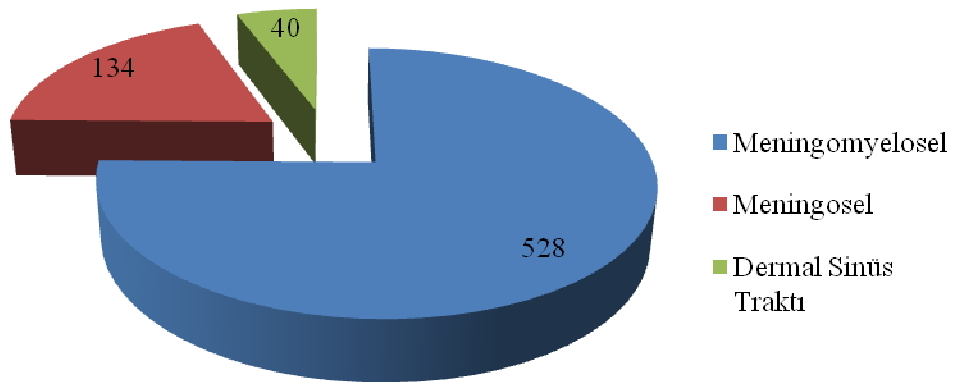
4. BULGULAR

13 yıllık dönemde Kahramanmaraş ili sınırları içinde 236,442 canlı doğum, ölü doğum ve abortus olduğu öğrenildi. Bu süre içinde toplam 932 NTD'li vaka tespit edildi. 25 NTD olgusuna ulaşılamadı ve değerlendirme dışında tutuldu. Kahramanmaraş ilinde NTD görülme sıklığı % 3,83 olarak hesaplandı. Bilgilerine ulaşılabilen toplam 907 hastanın 702' si spina bifida %77,4 [528'i (%58,2) meningomyelose, 134'ü (%14,8) meningesel, 40'ı(%4,4) dermal sinüs traktı], 107'si (%11,8) anensefali, 98'i (%10,8) ensefalose tanısı aldı. 907 NTD li hastaların 574'ü (%63,2) kız 333'ü (%36,8) erkek bebektir.

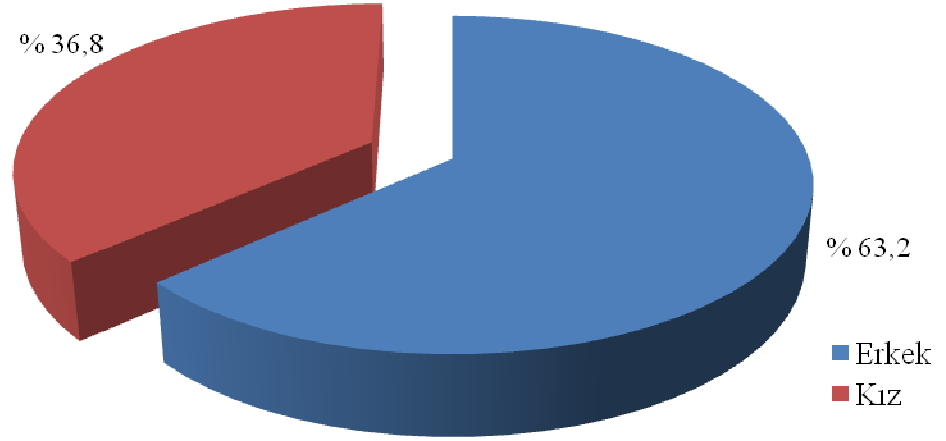
Şekil 1: Nöral Tüp Defektlerinin Dağılımı 1.



Şekil 2: Spina Bifida Olgularının Kendi İçerisinde Dağılımı



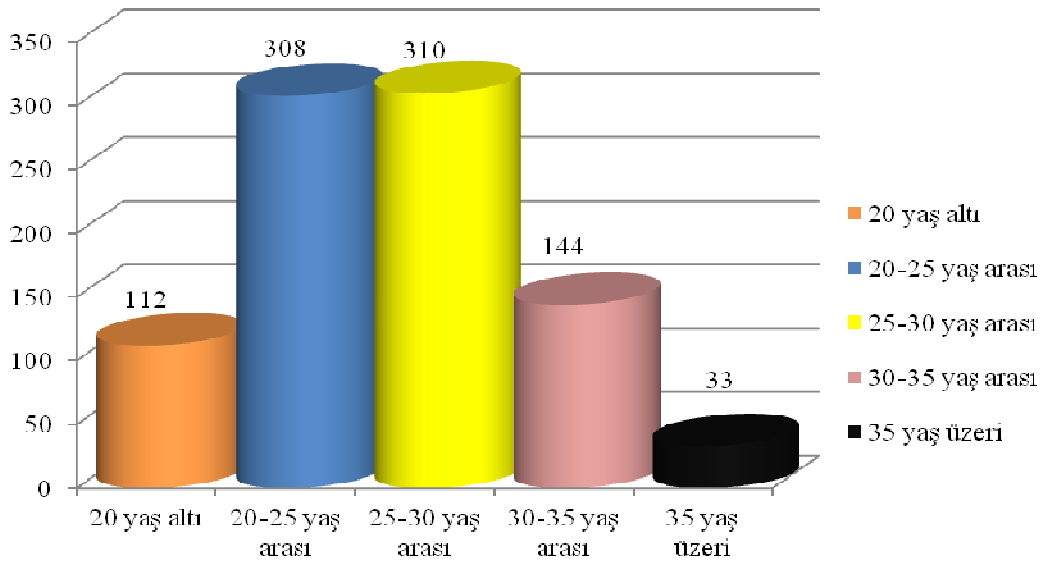
Şekil 3: Olguların Cinsiyete Göre Dağılımları



4. 1. Hasta Grubunun Genel Demografik Özellikleri

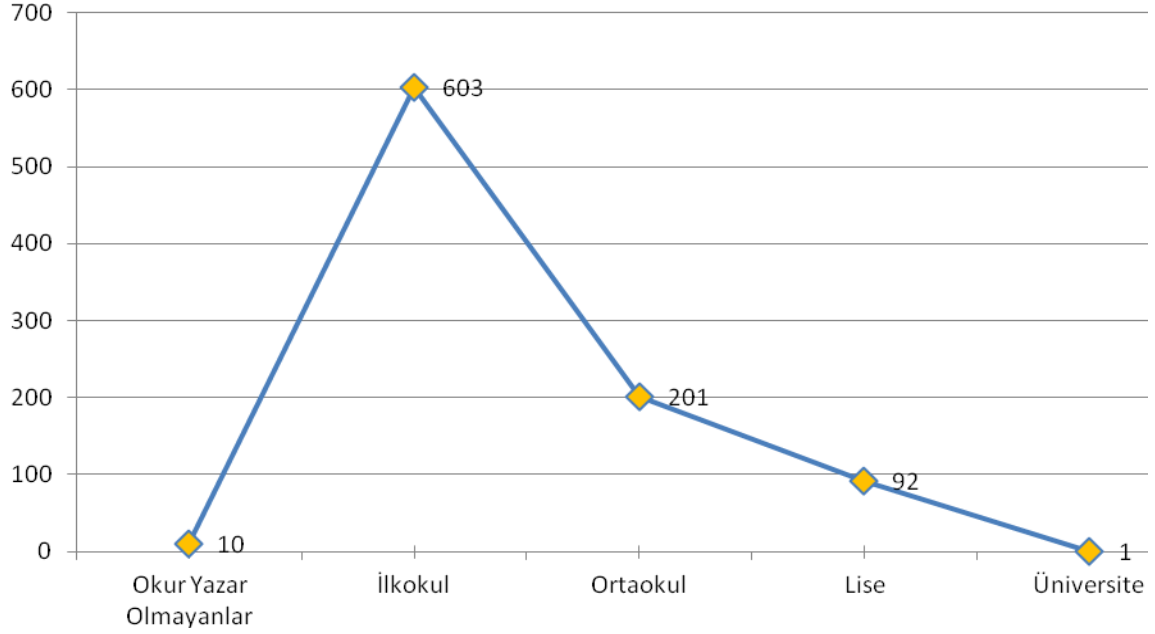
NTD li bebeklerin annelerinin yaş ortalaması 27.9 idi. Anneler yaş dağılımı yönünden gruplar arasında değerlendirildiğinde 20 yaş altı 112 kişi(%12,3) , 20-25 yaş arası 308 kişi (%34,0), 25-30 yaş arası 310 kişi (%34,1), 30-35 yaş arası 144 kişi (%15,9), 35 yaş üzeri 33 kişi (%3,7) olarak tespit edildi.

Şekil 4: Olguların Annelerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı



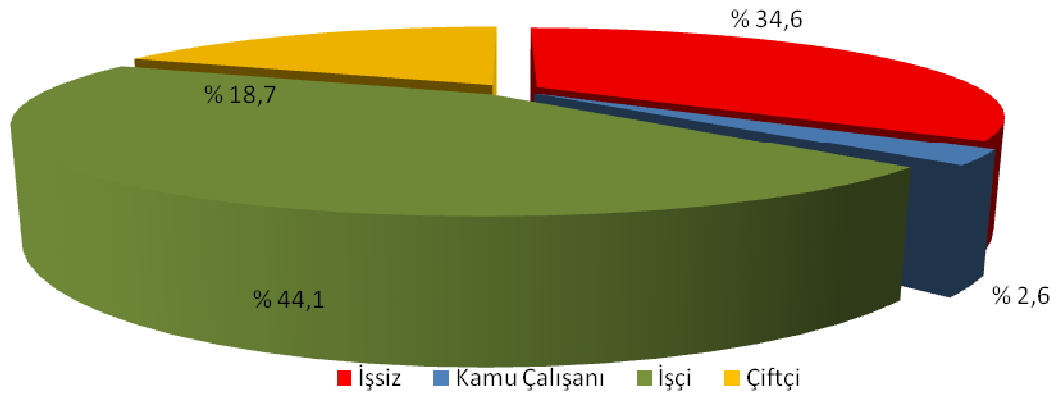
Annelerin eğitim düzeyleri incelendiğinde; Kahramanmaraş ilindeki NTD li çocuk sahibi annelerin 10 tanesi (%1,1) okur yazar değildi. 603'ü (%66,5) ilkokul, 201'i (%22,2) ortaokul, 92'si lise (%10,1) ve 1 tanesi de (%0,1) üniversite mezunuydu.

Şekil 5: Olguların Annelerinin Eğitim Durumlarına Göre Sayıları



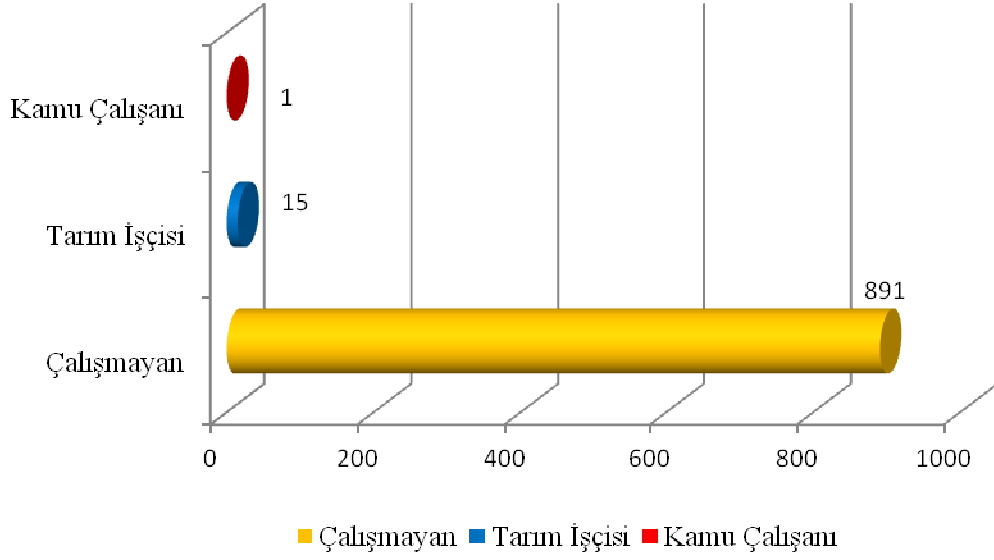
Hastaların babaları meslekleri yönünden değerlendirildiğinde, 314 tanesi (%34,6) işsizdi. 170 tanesi (%18,7) serbest meslek sahibi, 23 tanesi (%2,6) kamu çalışanı, 400 baba (%44,1) ise işçi olarak tespit edildi.

Şekil 6: Olguların Babalarının Meslek Durumlarına Göre Dağılımları



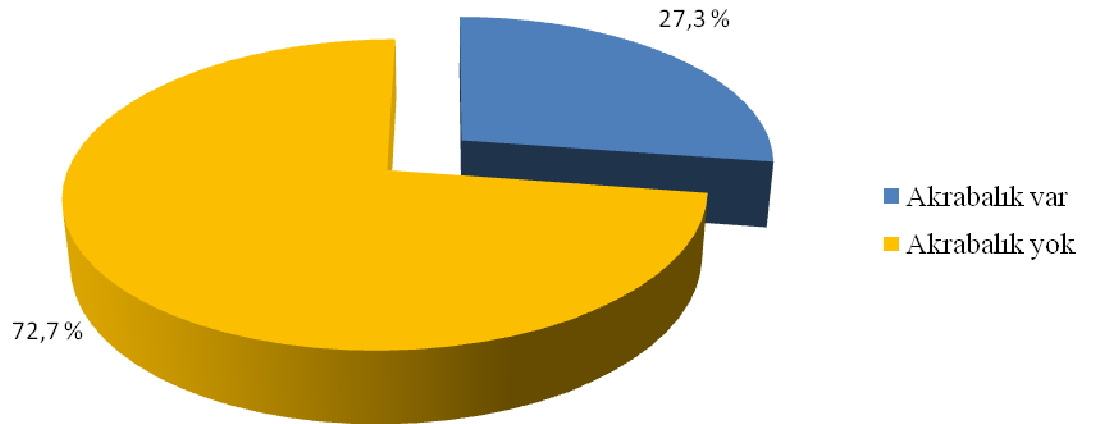
Annelerin çalışma durumlarına göre dağılımları aşağıda yer almaktadır . İncelenen NTD li çocukların annelerinin 891'i(% 98,2) herhangi bir işte çalışmazken, 15'i(%1,7) işçi, 1 tanesi ise (%0,1) kamu çalışanıydı.

Şekil 7: Olguların Annelerinin Çalışma Durumlarına Göre Dağılımları



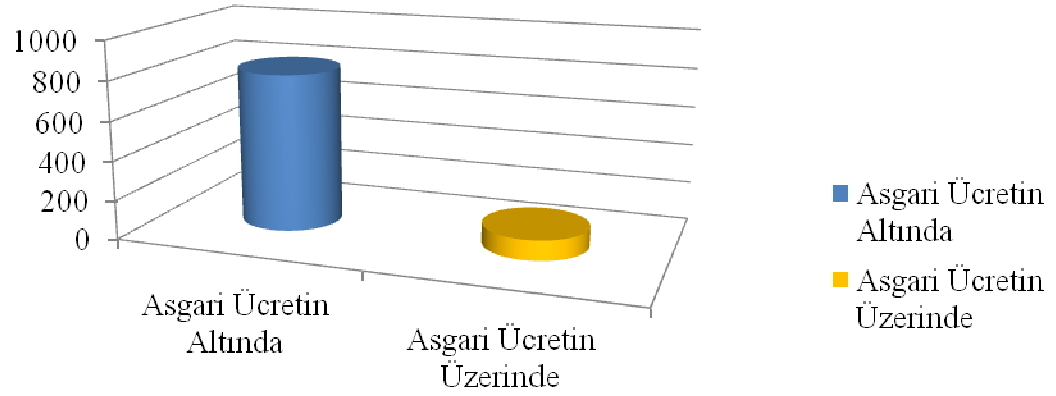
Anne-baba arasındaki akrabalık durumu incelendiğinde 248 (%27,3) çiftte akrabalık olduğu, 659(%72,7) çiftte ise akrabalık olmadığı tesbit edilmiştir. Anne-baba arasındaki akrabalık durumuna ait oranlar aşağıda yer almaktadır.

Şekil 8: Olguların Ebeveynlerinin Birbirleriyle Yakınlık Oranları



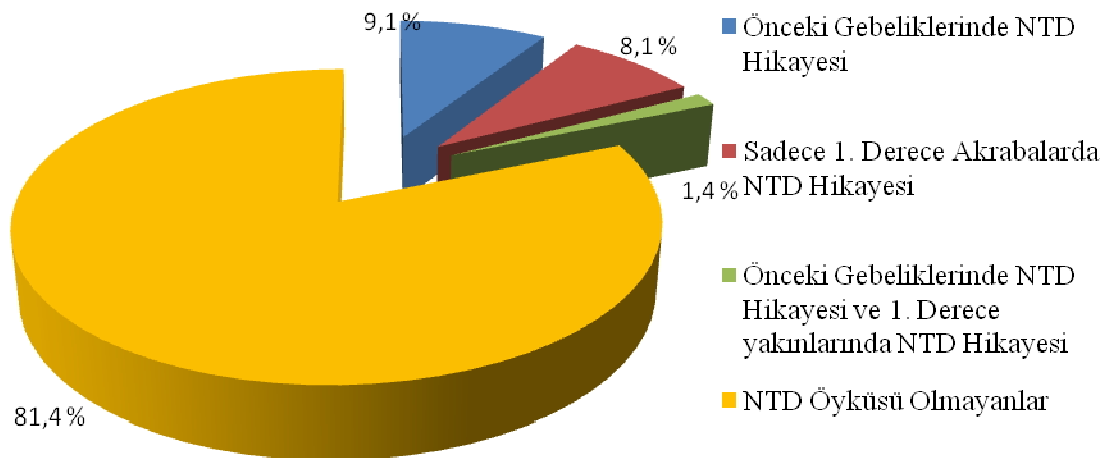
Aylık gelir düzeyleri değerlendirilmesinde 2014 yılı net asgari ücret olan 846 lira baz alındı. Asgari ücret altında ve asgari ücret ve üzeri şeklinde iki grup olarak değerlendirme yapıldı. 102 aile (%11,2) 846 Türk Lirasının (TL) üstünde , 805 aile ise (%88,8) 846 Türk Lirası (TL) ve üzeri aylık gelire sahipti.

Şekil 9: Olguların Aile Gelir Düzeylerinin Dağılımı



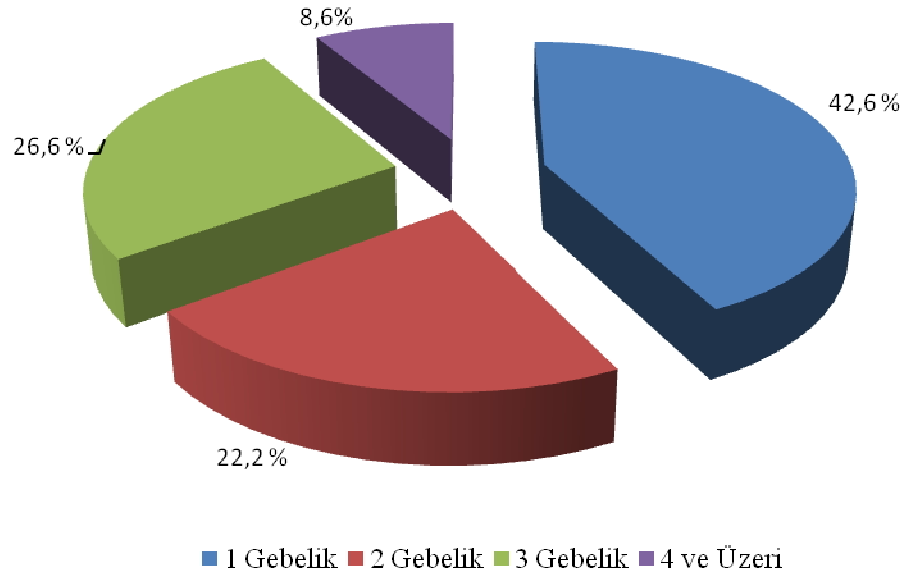
Araştırılan ailelerin daha önce kendilerinin veya 1.derece akrabalarının NTD'li çocuk sahibi olma durumları incelendi. Annelerin 82'si (%9,1) daha önce NTD'li gebeliğe sahipti ama 1.derece akrabalarda NTD'li olgu öyküsü mevcut değildi. 74 (%8,1) ailede sadece 1.derece akrabalarda NTD'li olgu öyküsü bulunmaktaydı. 13 (%1,4) ailede ise hem kendilerinde hemde 1. derece akrabalarında NTD'li olgu öyküsü tespit edildi. 738 (%81,4) ailede ise NTD'li olgu öyküsü bulunmamaktaydı.

Şekil 10: Ailede NTD Öyküsü



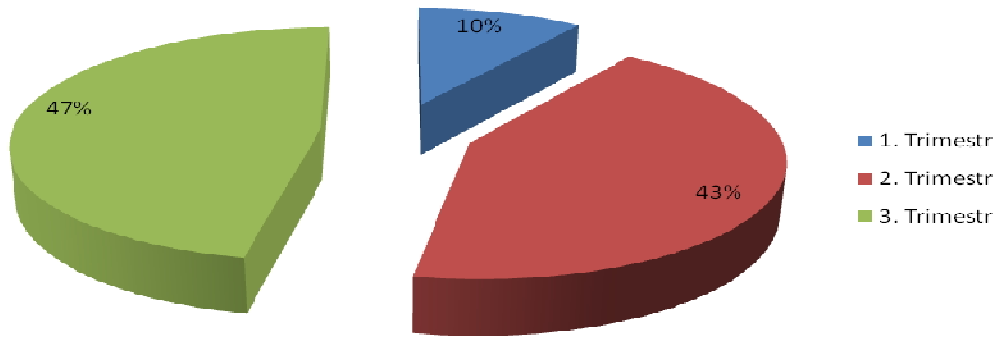
Olguların annelerin gebelik sayılarına göre dağılımları değerlendirildiğinde 386'sının (%42,6) tek gebeliğe, 201'nin(%22,2) 2 gebeliğe , 242 'sinin (%26,6) 3 gebeliğe , 78'inin (%8,6) ise 4 ve daha fazla gebeliğe sahip oldukları sonucuna ulaşıldı.

Şekil 11: Olguların Annelerinin Gebelik Sayıları



Hastaların doktora ilk başvuru dönemleri değerlendirildiğinde annelerin 392 'si (%43,3) ilk trimestirde, 424'ü (%46,7) ikinci trimestirde, 91 tanesi ise (%10,0) üçüncü trimestirde doktora başvurmuşlardı.

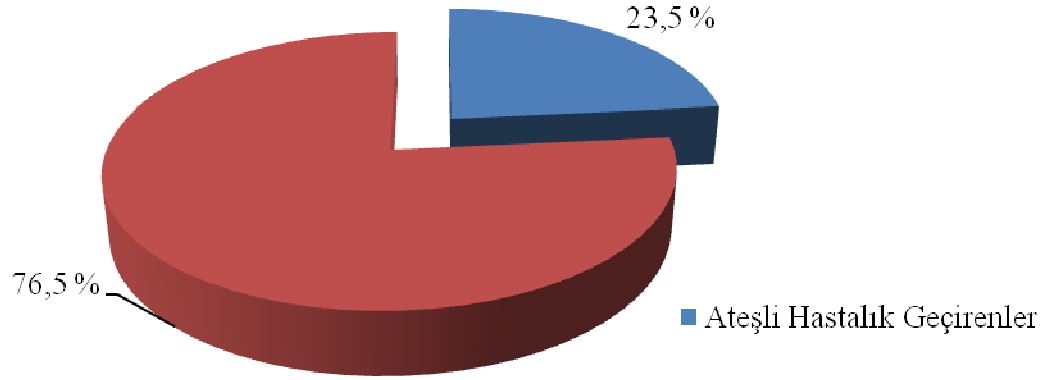
Şekil 12: Olguların Tespit Zamanlarına Göre Dağılımları



4. 2. Teratojen Etkilerin Değerlendirilmesi

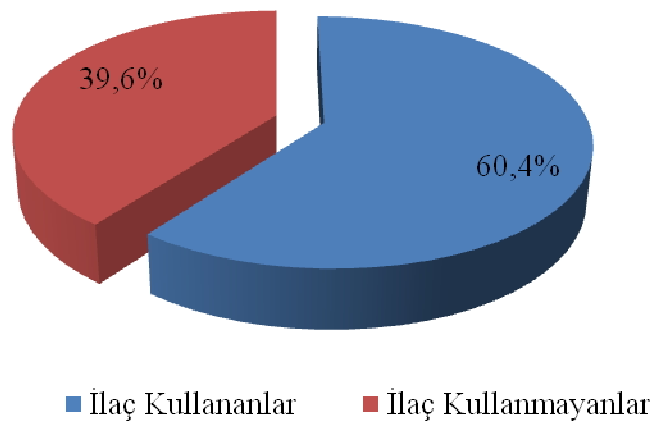
Gebeliğin ilk trimestirinde ateşli hastalık geçirme yönünden anneleri incelendi. Annelerin 213'ü (%23,5) prenatal dönemde ateşli hastalık geçirmişti. 694 (%76,5) gebede ise böyle bir öykü yoktu.

Şekil 13: Annede Ateşli Hastalık Geçirme Oranları



Anneleri gebeliğin ilk 3 ayında herhangi bir ilaç kullanımı açısından sorguladığımızda ise 548 (%60,4) kişi ilaç kullanmıştı. 359 (%39,6) anne ise ilaç kullanmamıştı.

Şekil 14: İlk Trimestrda İlaç Kullanma Oranları

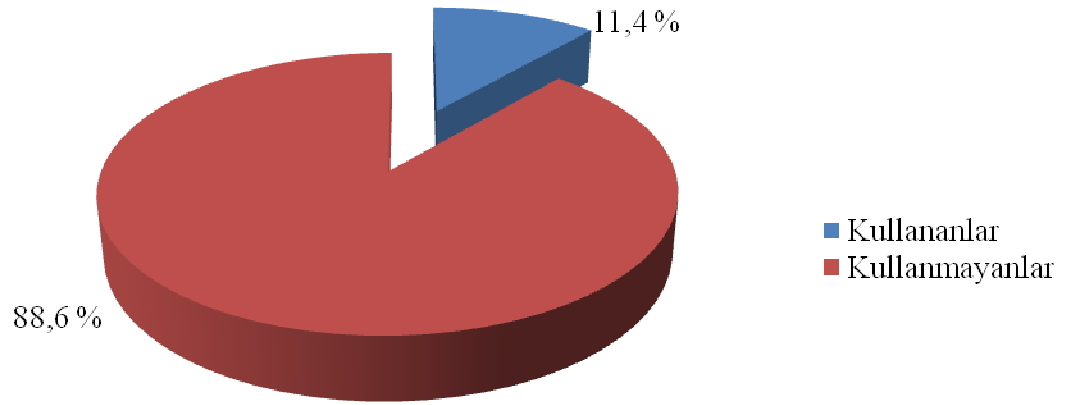


4. 3. Folik Asit Kullanımı

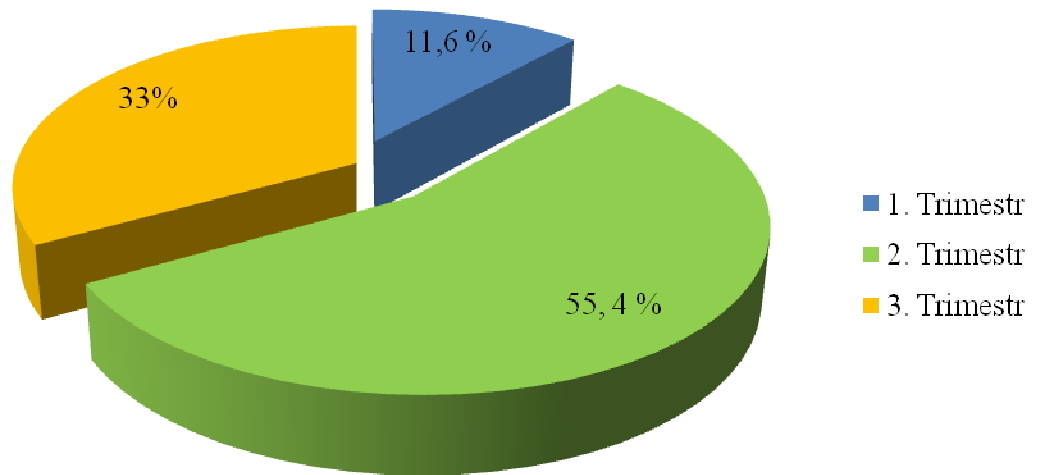
Toplam 804 (88,6) annenin gebelikleri boyunca folik asit kullanmadığı sonucuna ulaşıldı. Folik asit kullanan annelerin sayısı ise 103 (%11,4) olarak tespit edildi.

Olguların hiçbirinin annesi konsepsiyon öncesi folik asit replasmanına başlamamış iken 103 anne konsepsiyon sonrası folik asit replasmanına başlamışlar. Folik asit kullanan bu 103 kişiden 12 ' si (tüm annelerin %1,3'ü, folik asit kullananların %11,6'sı) ilk trimestrde kullanmaya başlamış. 57 kişi (tüm annelerin %6,3'ü folik asit kullananların ise %55,4'ü) 2. trimestrde, 34 anne ise (tüm annelerin %3,8'i, folik asit kullananların %33,0'ı) son trimestrde folik asit kullanmaya başlamışlar.

Şekil 15: Olguların Annelerinin Folik Asit Kullanımı Oranları



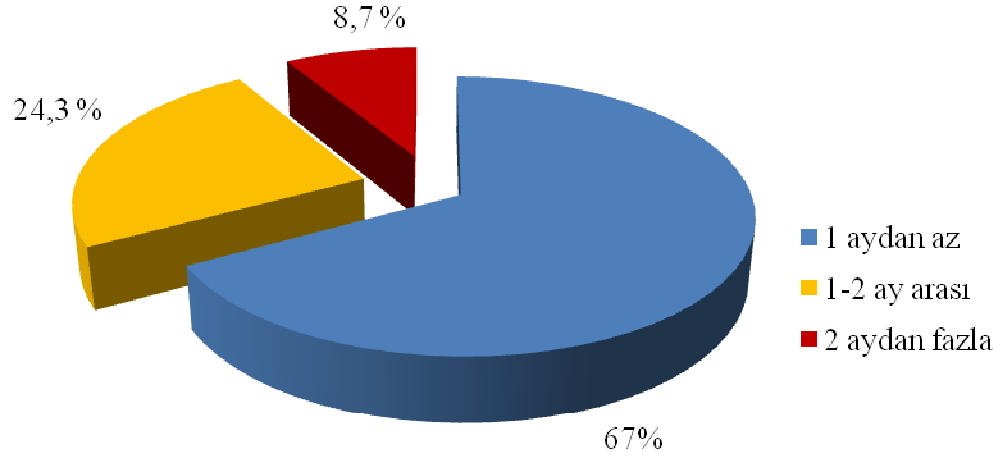
Şekil 16: Annelerin Folik Asit Replasmanına Başlama Zamanları



Bu 103 folik asit kullanan annenin 69 tanesinin (tüm annelerin %7,6'sı, folik asit kullananların %67,0'ı) 1 aydan daha az sürede folik asit kullandığı sonucu elde edildi. 25 annede ise sonuç (tüm annelerin %2,8'i, folik asit kullananların %24,3'ü) 1-2 ay

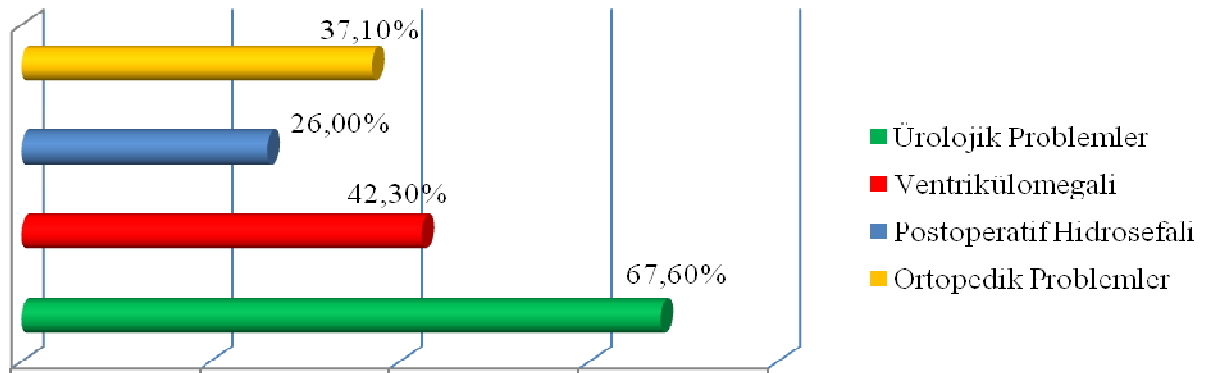
arası sürede kullanılm olduğu şeklindeydi. Sadece 9 annede (tüm annelerin %1'i , folik asit kullananların %8,7'si) 2 aydan daha uzun sürede folik asit kullanımı söz konusuydu.

Şekil 17: Folik Asit Kullanan Annelerin Replasman Sürelerinin Oranları



907 NTD'li bebeğin 742 si (%81,8) yaşamını sürdürmektedir. NTD ile doğan bebeklerden 613 (%67,6) tanesinde yapılan takiplerde ürolojik problemler (Hidronefroz, VUR, Nörojen mesane vb.) tespit edilmiştir. Yine bu bebeklerin 384 (%42,3) tanesinde doğduğunda ventrikülomegali tespit edilmiş ve operasyon sonrasında ise 236(%26,0) tane NTD' li bebekte hidrosefali gelişmiştir. Toplamda; doğduğunda ventrikülomegali oranı ve sonradan gelişen hidrosefali oranı%68,3 olarak not edilmiştir. 309 (%34,1) bebekte ise ortopedik problemler (kifoza, pes ekinavrus, parmak anomalileri vb.) olduğu görülmüştür.

Şekil 18: Olgularda Görülen Çeşitli Patolojilerin Görülme Sıklıkları



5. TARTIŞMA

Nöral tüp defektleri en ağır konjenital anomalilerdendir. Görülme sıklığı bölgesel ve demografik özelliklere göre değişim göstermektedir (6, 65). Bebek ölümlerinin yaklaşık %3,5'i NTD yüzünden olmaktadır.

Ülkemizde sağlık kayıt sisteminin yetersiz olması çeşitli konjenital malformasyonların sıklığı hakkındaki bilgileri öğrenmemizde ve yeni yapılacak araştırmaları yürütmede de zorluklara sebep olmaktadır. Türkiye'de NTD olarak sonlandırılan gebeliklerin kayıtlara sadece konjenital anomali olarak geçtiğini görmekteyiz. Bu yüzden NTD'li bebeklerin ne kadarında medikal abortus uygulandığı ülkemizde net olarak bilinmemektedir.

Ülkemizde farklı zamanlarda ve farklı şehirlerde yapılan çalışmalarda NTD sıklığı %0,15-0,63 arasında saptanmıştır (6, 41-44, 67, 68). Bu sonuçlar Türkiye'de NTD görülme oranının Avrupa ve ABD'den fazla olduğunu göstermektedir. İlimiz sınırları içerisinde yaptığımız çalışma sonrasında NTD sıklığını %0,38 olarak hesapladık.

1986 yılında NTD için tipik olan ultrasonografik intrakranial bulgular tanımlanmıştır. Bu şekilde NTD'lerde erken prenatal tanı imkanları artmıştır (5).

Kahramanmaraş ilinde daha önceki dönemlerde böyle bir çalışma yapılmamıştır. Bunun sebebi ise 2000 yılı öncesi dönemde ilimizde üniversite hastanesinin olmaması ve NTD takip ve tedavisinin sıklıkla komşu illerde yapılması, hastaların bu illere sevk edilmesi olabilir.

Günümüzde prenatal tanı imkanlarının artması, sağlık hizmetlerine ve hekime ulaşımın önceki yıllara kıyasla daha kolay olması, ayrıca üniversite hastanemizde NTD tanı ve tedavi süreci boyunca tüm imkanların bulunması çalışmamızı gerçekleştirebilmemize olanak tanımıştır.

Türkiye'de 2004 yılında 18 yaş üstü bayanlarda yapılan bir çalışmada folik asitin doğum defektlerini önlediğini, çalışmaya katılanların sadece %13'ünün bildiği tespit edilmiş. Bu kişilerin de daha çok üniversite mezunları olduğu görülmüştür (69).

Yaptığımız çalışmada annelerin hiçbirinin önerildiği şekilde gebelik öncesi folik asit kullanmadığı tesbit edilmiştir. Gebeliğin ilk bir ayında folik asit kullanan az sayıda anne ise yeterli miktarda folik asit kullanmamıştır. Bu sonuçlar ilimizde NTD sıklığının ülke ortalamasının üzerinde olmasının sebebini açıklayabilir.

NTD ile ilgili dünyada yapılan çalışmalarını incelediğimizde kız cinsiyetinin daha baskın olduğunu görmekteyiz (3). Yeşilipek ve ark. yaptıkları çalışmada NTD'lerde erkek/kadın oranı 0,78 olarak bulunmuştur (44). Himmetoğlu ve ark.(1996) çalışmalarında erkek/kadın oranını 0,56 olarak bulmuştur (69). Yaptığımız çalışmamızda Kahramanmaraş ilinde erkek/kadın oranı 0,58 olarak bulunmuş olup kadın cinsiyetinin baskın olduğu görülmüştür.

Uluslararası doğum defektlerini izleme biriminin sonuçlarına göre (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, ICBDMs) dünyanın bir çok ülkesinde en sık spina bifida , ikinci sıklıkta anensefali ve ensafalosele üçüncü sıklıkta görülen NTD tipi olarak bildirilmiştir (70). Kendi çalışmamızda da spina bifida %77,4 ile en sık NTD tipini oluşturmuştur. İkinci sıklıkta anensefali % 11,8 ve üçüncü sıklıkta ensafalosele % 10,8 tespit edilmiştir. Bununla birlikte anensefaliyi en sık NTD tipi olarak bulan veya NTD tipleri arasında farklılık bulmayan çalışmalar da mevcuttur (3, 71). NTD tiplerinin dağılımındaki bu çeşitlilikler değişik bölgelerde epidemiyolojik farklılıkların olduğunu ve NTD için değişik risk faktörleri olabileceğini düşündürmektedir (3).

Anne ve doğacak olan bebeğinin sağlıklı olabilmesi için gebelik öncesi ve gebelik esnasında annenin ekonomik durumu, yaşı, sağlık hizmetlerine ulaşabilme imkanı ,beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı önemli görülmektedir (72, 73). Annenin eğitim düzeyinin düşük olması, ileri anne yaşı veya Türkiye'nin doğusunda ya da kuzeyinde yaşaması Tunçbilek ve ark. (1999) tarafından NTD için risk faktörü olarak bildirilmiştir (74).

Farley ve ark. (2002) düşük maternal eğitim seviyesinin NTD'li bir çocuk sahibi olma açısından önemli bir gösterge olabileceğini belirtmişlerdir (31). Mandıracıoğlu ve ark. (2004) İzmir'de yaptıkları çalışmada NTD'li bebek sahibi annelerin eğitim düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulmuşlardır (75).Bizim çalışmamızda da NTD'li bebekleri olan annelerin eğitim seviyesinin düşük olduğu görülmüştür.

Bazı çalışmalarda NTD gelişiminde baba mesleğinin de önemli olabileceği vurgulanmıştır. Mutchinic ve ark.(1996) NTD'li çocukların babaları arasında, sağlıklı çocukların babalarına oranla duvar örme işinde çalışanların daha sık olduğunu tespit etmişler ve bunun düşük sosyoekonomik seviye ile alakalı olduğunu belirtmişlerdir (76). Aynı şekilde bizim çalışmamızda da NTD'li bebeklerin babaları arasında işsizlerin ve sadece ayın belli günlerinde çalışma imkanı bulabilen ve kendini işçi olarak

sınıflandıran babaların oranının fazla olması ve ekonomik durumlarının kötü olması anlamlıydı.

Wasserman ve ark. (1988) düşük sosyoekonomik seviyeye sahip olmakla beraber, düşük sosyoekonomik çevrede yaşamının da NTD'li gebelik riskini artırdığını, özellikle düşük sosyoekonomik çevrede oturmanın NTD riski için daha güçlü bir gösterge olabileceğini tespit etmişlerdir (24). Tunçbilek ve ark. (1999) Hacettepe Üniversitesi'nde yaptıkları çalışmada NTD prevalansının sırasıyla Batı Anadolu, Güney Anadolu, İç Anadolu, Kuzey Anadolu ve Doğu Anadolu'ya doğru arttığını tespit etmişler ve Türkiye'de NTD'nin belirtilen bu coğrafik dağılımını, NTD gelişimiyle sosyoekonomik düzey arasındaki ilişkiyle izah etmişlerdir (74). Bizim çalışmamızda da NTD li bebek sahibi ailelerin aylık gelirlerinin büyük çoğunluğunun asgari ücret veya altında olması genel kanıyı destekler niteliktedir. Bölgemizde de NTD oranının yüksek olduğu görülmektedir.

Akraba evlilikleri bebek mortalite ve morbiditesini önemli oranda etkileyebilmektedir ve ülkemizde akraba evliliği yaygındır. Akraba evliliklerinin oranı ülkemizde %25 dolayındadır (77). Akraba evliliğinin NTD gelişiminde etkisi belirlenmiştir (78). Kendi çalışmamızda eşler arasında %72,7 oranında akrabalık olmadığı tesbit edilmiştir.

İleri anne yaşı fetal kayıp, prematür doğum, çeşitli konjenital anomaliler, fetal kayıp ve infant mortalitesi için yüksek risk oluşturmaktadır (79, 80).

Bazı yapılan çalışmalarda çok genç ve yaşlı anneler arasında NTD riskinin çok yüksek olduğu belirtilmekle beraber Mandıracıoğlu ve ark. (2004) NTD'li bebeği olan annelerin yaşları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulmamışlar ve her iki grupta annelerin genç yaş grubunda olduğu görülmüşlerdir (75).

Kendi çalışmamızda da NTD'li bebek sahibi anneler çoğunluğu genç yaş grubunda yer alıyordu.

Gebelikte prenatal bakım, fetüste meydana gelebilecek anomalileri önleme açısından önemli bir konudur. Genellikle prenatal bakımın gebeliğin ilk üç ayında başlaması önerilmekle beraber Amerikan Halk Sağlığı Örgütü prenatal bakımın gebelikten önce başlamasını önermektedir. Böylece diabetes mellitus, hipertansiyon gibi hastalıklara yönelik önlemlerin alınabilmesi ve genetik danışma için fırsat oluşturulabileceği belirtilmektedir.

Perikonsepsiyonel folik asit alınmasının sağlanması ile NTD'nin önlenebileceği belirtilmektedir (81).

Çalışmamızda NTD'li bebek sahibi annelerin % 43,3 ü ilk trimesterde hekime başvurmuştu ve hiçbiri perikonsepsiyonel dönemde folat desteği almamıştı. Kahramanmaraş bölgesinde NTD sıklığının ülke ortalamasının üzerinde seyretmesinin sebeplerinden biri de perikonsepsiyonel dönemde folat desteği almaması olabilir.

Nöral tüp defektlerinin meydana gelmesinde, özellikle nöral tüpün oluşum periyodunda karşılaşılabilecek teratojen etkenlerde araştırılmıştır. Gebelikte geçirilen ve yüksek ateşe neden olabilecek hastalıklar ve gebelikte kullanılan ilaçlar sorgulanmıştır. Gebelikte kullanılan anti epileptik ilaçların (valproik asit, karbamazepinin) ve folik asit antagonistlerinin (metotreksat, aminopterin, trimetoprim) NTD'ye yol açtığı belirlenmiştir (17-19, 82).

İlaçların yanında gebelikte vücut ısısının yükselmesine sebep olan enfeksiyon hastalıklarının hayvanlarda fetal kayıp ve çeşitli anomalilere sebep olduğu belirtilmiştir. Shaw ve arkadaşları (1998) 538 NTD'li ve 539 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada gebeliğin ilk trimesterinde geçirilen enfeksiyon hastalıklarının NTD riskinde iki kat artışa sebep olabileceğini belirtmişlerdir. Shaw aynı zamanda antipiretik ilaç kullanımının vücut ısısını düşürerek NTD gelişimini önlediğini belirlemiştir (83).

Lynberg ve ark. (1994) ise çalışmalarında hamilelikte geçirilen gripal enfeksiyonlar ve yüksek ateşle birlikte kullanılan antipiretik ilaçlarında NTD riskini artırdığını belirlemişlerdir (82). Li ve ark. (2007) 363 NTD'li çocuk sahibi anne ve 523 sağlıklı bebek annesinde yaptıkları çalışmada ateşli hastalık geçirmenin ve antipiretik ilaç kullanmanın NTD için risk oluşturduğunu saptamışlardır (84). Kendi çalışmamızda NTD'li bebek sahibi annelerin gebelik esnasında ateşli hastalık geçirme sıklığı, ateşli hastalık geçirmeyenlere oranla düşüktü fakat gebeliğin ilk üç ayında herhangi bir ilaç kullanan anne sayısı kullanmayana oranla anlamlı yüksekti.

Antenatal olarak nöral tüp defektleri gebelik döneminden yapılan ultrasonografi ve maternal serum alfa-feto protein düzeyi ile saptanabilmektedir. Bazı araştırmalar ile folik asitin nöral tüp defektlerini önleyici etkisinin gösterilmesinin sonucu olarak birçok ülkede gebe kadınlara folik asit içeren gıdaları almaları tavsiye edilmektedir. Gebelikten en az bir ay öncesinden başlayarak konsepsiyon sonrası 3 aya kadar 400µgr/gün folik asit preparatı almaları önerilmektedir. Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde uzun besinlerin folik asit eklenerek zenginleştirilmesi yöntemiyle NTD sıklığında Amerika'da %19, Kanada'da %46 oranında azalma gerçekleştirilmiştir (6, 66). Ülkemizde de ayrıntılı bölgesel NTD demografik çalışmaları son derece yetersiz olduğundan azalma olup olmadığı bilinmemektedir.

Nöral tüp defektlerinin oluşumunda en önemli çevresel faktörlerden biri gebelikten önce ve gebelik boyunca olan beslenme durumudur. Dünya Sağlık Örgütü gebelikte günlük 370- 470 µgr folik asit alınmasını önermektedir. Ülkemizde günlük tüketilen besin miktarı ele alınarak besinlerle 353 µgr folik asit alınabileceği hesaplanmıştır. Ancak pişirme esnasında oluşan folik asit kaybı düşüldüğünde bu miktar 250 µgr civarına inmektedir. Bu yüzden kadınların gebelik öncesi ve gebelikte karaciğer, böbrek, maya, yeşil yapraklı sebzeler (ıspanak, brokkoli) , turunçgiller, baklagiller, yumurta sarısı, tahıl tanelerinin bütünü, fıstık ve badem gibi folik asitten zengin besinlerle beslenmeleri ve yedikleri besinlerdeki folik asitten maksimum yararlanabilmeleri için folik asit kayıplarını en aza indiren doğru hazırlama ve pişirme yöntemlerini öğretecek bir beslenme eğitimi almaları folik asit gereksinmesinin doğal yollardan karşılanmasına katkı sağlayacaktır (85).

Kramer ve ark. artmış sosyoekonomik yetersizlikten dolayı gebelikte kötü sonuçların artabileceğini, fakirliğin ortadan kaldırılmadıkça gebeliklerin kötü sonuçlarının ortadan kaldırılamayacağını belirtmişlerdir (86). Sosyoekonomik eşitsizliği ifade eden gelir düzeyinin ve eğitim seviyesinin düşük olması gebelikteki beslenme kalitesinin de düşük olmasına sebep olmakta, beslenen şeylerin ekme ve şekerden zengin; meyve, sebze ve etten fakir olmasına neden olmaktadır (75).

Mandıracıoğlu ve ark. (2004) İzmir’de yaptıkları çalışmalarında NTD’li hastaların annelerinin sosyoekonomik düzeylerinin düşük olduğunu ve kontrol grubuna göre süt ürünlerini, meyve, sebze, et ve ekmeği daha az tükettiklerini saptamışlardır (75).

Kendi çalışmamızda da NTD’li gebeliğe sahip annelerin eğitim düzeylerinin ve gelir durumlarının düşük, bu sebeple de folik asitten zengin gıdalarla beslenme imkanlarının az olduğunun saptanması diğer çalışmalarla benzer sonuçlardır. Yine Zhang ve ark. (2008) NTD’li gebeliğe sahip bayanlarda yaptıkları çalışmada bu bayanların diyetlerinde kontrol grubuna göre daha az oranda et, yumurta, taze sebze, meyve ve taze patatesi tükettiklerini saptamışlardır. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre folik asitin bol bulunduğu sebzelerin ve vitamin B12’nin daha çok bulunduğu et ve diğer hayvansal gıdaların daha az tüketildiği belirtilmiştir (34).

Grainger ve ark. (1954) vitamin B12 den fakir diyetle beslenmenin hamile hayvanlarda hidrosefalus ve diğer doğumsal anomalilere yol açtığını bildirmişlerdir (34). Beslenme ve NTD arasındaki ilişkide, folik asitle birlikte vitamin B12 eksikliği üzerinde en çok durulan konu olmuştur. Çeşitli çalışmalarda vitamin B12 eksikliğinin NTD için bir risk faktörü olabileceğini belirten sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalarda

amniyon ve serum vitamin B12 düzeyinin düşük, homosistein düzeylerinin ise yüksek olması vitamin B12 nin NTD etiyolojisinden sorumlu olabileceğini göstermiştir. Folik asit ve B12 düzeylerindeki eksiklik meydana geldiğinde homosistein metabolizmasının bozulduğu ve neticesinde de DNA sentez ve transkripsiyonunu etkilendiği ve bunun da embriyogenez sırasındaki hücre proliferasyonunu bozduğu belirtilmiştir (34). Rosenquist ve ark. homosisteinin gelişmekte olan tavuk embriyosunda kalp ve nöral tüp defektlerine yol açtığını belirlemişlerdir. (87).

Wilson 1971 yılında nöral tüp defektlerinin sosyoekonomik düzeyi düşük kesimlerde daha sık görüldüğünü saptamıştır (88). Smithells ve Rogozinski folik asiti de içeren birçok vitaminin serum düzeylerinin sosyoekonomik düzeyi düşük olan bayanlarda sosyoekonomik düzeyi yüksek bayanlara göre daha düşük olduğunu saptamışlardır (88). Smithells ve ark. (1976) NTD'li gebeliğe sahip annelerde folik asit eksikliğini göstermiştir (54). Kirke ve ark. (1993) düşük folik asit ve vitamin B12 düzeylerinin NTD için bağımsız risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. (35)

Günümüzde son zamanlardaki çalışmalarla NTD etiyolojisinde folik asit ve vitamin B12 önemli hale gelmiştir. Groenen ve ark.(2004) NTD'li çocuğu olan 445 kadını içeren çalışmalarında vitamin B12 seviyesini kontrol grubuna göre düşük bulmuş ve bunun NTD için 3,5 kat artmış riske neden olduğunu belirtmişlerdir.(54)

Ratan ve ark. (2008) ise 35 NTD'li, 31 NTD dışı anomalili yenidoğan ve 25 normal yenidoğanla birlikte her üç grubun da anne ve babasını inceledikleri çalışmalarında NTD'li bebeklerin annelerinde folik asit seviyesini kontrollere göre düşük; serum homosistein, vitamin B12 düzeylerini normal olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada ilginç olarak NTD'li çocukların babalarında diğer kontrollerdeki babalara göre RBC, serum folik asit, vitamin B12 seviyelerini düşük, homosistein seviyelerini yüksek bulmuşlardır (89).

Günümüze kadar ki vitamin B12 ve folik asitle ilgili çoğu çalışmada değişik sonuçlar ortaya konmuş olmakla birlikte genelde folik asitle birlikte vitamin B12 nin NTD etiyolojisinde rol aldığı düşünülmekte ve gebelikte folik asit desteğinin yanında vitamin B12 takviyesinin yapılması da gündeme gelmeye başlanmıştır. (34, 37, 90-93)

NTD'li doğan bebeklerde ekstra başka anomalilerde eşlik etmektedir. Bunlar genellikle ventrikülo megali, hidrosefaligibi kranial anomaliler veya kifoz, pes ekinovarus, parmak anomalileri gibi ortopedik problemler olabilmektedir. Bu bebeklerin takiplerinde ise büyük oranlarda hidronefroz, VUR, nörojen mesane gibi ürolojik

problemler meydana gelmektedir. Bizim çalışmamızda da bebeklerin büyük çoğunluğunda doğduğunda ventrikülomegali vardı veya sonrasında hidrosefali gelişti ve opere olmak zorunda kaldı. Yine büyük çoğunluğunda ürolojik problemler gelişti ve ilgili kliniklerde tedavisi ve takibi yapılmaktadır.

Nöral tüp defektli gebelik riskinin azaltılması için perikonsepsiyonel dönemde kullanılan folik asitin etkinliği bugün için tartışılmaz durumdadır. Bu bilgi pek çok ülkenin sağlık politikası haline dönüştürülmüştür. Bazı ülkeler sosyoekonomik düzeyi düşük ve folik asitten fakir gıdalarla beslenen insanlara temel ihtiyaçları olan ekmeğe belirli oranlarda folik asit takviyesi yaparak bu sorunu belirli oranda azaltmıştır. Kahramanmaraş ilinde de azımsanamayacak oranda görülen ve ciddi maddi ve manevi kayıba neden olan NTD defektleri de önlenabilir bir hastalık olması yönüyle önemle üzerinde durulması gerekli bir halk sağlığı sorunudur. Geliştirilebilecek projelerle bu sorunun üzerine gidilmesi hem halkımız hem de ülkemiz için gerekmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Kahramanmaraş ilinde nöral tüp defektli hastaların demografik özelliklerini incelediğimiz bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

1. Kahramanmaraş ilinde Nöral tüp defektlerinin sıklığı % 3,83 olarak saptandı. Bu oran ülke ortalamasının üzerindeydi.
2. Nöral tüp defektli gebeliğe sahip annelerin yaş ortalaması 27,9 idi.
3. Nöral tüp defektli gebelik geçiren annelerin eğitim düzeylerinin düşük olduğu saptandı.
4. Nöral tüp defektli çocukların babalarının büyük bir kısmını işsiz yada düzenli bir işyeri olmayan ve ayda belirli günler çalışma imkanı olan işçiler oluşturduğu belirlendi.
5. Nöral tüp defektli çocuğa sahip ailelerin evlerine giren aylık gelirlerinin anlamlı oranda asgari ücret veya altında olduğu saptandı. Bu da folik asitten zengin gıdalarla beslenme ihtimallerinin düşük olduğunu göstermekteydi.
6. Çalışmamızdaki annelerin büyük çoğunluğu ev hanımıydı ve eşleriyle akrabalık oranı düşüktü.
7. Çalışma grubundaki annelerin daha önce NTD li gebelik geçirme oranı anlamlı olarak düşük bulundu.
8. Çalışmamızda NTD li gebeliklerin annelerin çoğunluğunun ilk gebeliği idi.
9. Nöral tüp defektli hamileliğe sahip anneler arasında gebeliğin ilk trimestirinde ateşli hastalık geçirme oranı düşüktü ve herhangi bir ilaç kullanım oranı ise yüksekti.
10. Nöral tüp defektli hamilelik öyküsü olan büyük çoğunluğu anlamlı oranda folik asit preparatı kullanmamıştı.
11. Nöral tüp defektli olgular arasında en sık NTD tipi Spina Bifida (meningomyelosele+meningosele), anensefalinin ikinci sıklıkta olduğu ve üçüncü sıklıkta ise ensefaloselin görüldüğü saptanmıştır.
12. Kadın cinsiyette NTD'nin daha fazla görüldüğü tespit edildi.
13. NTD'li olguların büyük oranda yaşatıldığı ve bu olguların doğumunda ve sonrasında ekstra birçok anomali olabildiği saptanmıştır.
14. NTD'li olguların takip ve tedavisinin çok önemli olduğu ve gelişebilecek problemlere donanımlı bir merkezde tecrübeli bir ekip tarafından multidisipliner yaklaşımla müdahale edilmesi gerektiği saptanmıştır.

15. NTD'li olgular dünyada ve ülkemizde birçok hastalıktan fazla oranda görülmekte ve maddi ve manevi önemli kayıplara sebep olmaktadır. Ülkemizde bu konuda yeterli kayıt sistemi oluşturulmamış olup verilere ulaşım zor olmaktadır. Bu sebeble ülkemizde en kısa zamanda NTD'li olguların önlenmesi ve sonrasında takipleri ve tedavileri için bir strateji belirlenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Fuchs HE. Congenital abnormalities. Sabiston DC (ed). Textbook of Surgery, 15. th edition, W.B. Saunders Company, Philedelphia, 1997: 1374-1381
2. French BN. Midline fusion defects and defects of formation. Youmans JR (ed) Neurological Surgery, 3. th edition, W.B. Saunders Company, Philedelphia, 1990: 1081-1095
3. Northrup H, Volcik KA. Spina bifida and other neural tube defects. Curr Probl Pediatr 2000; 30: 313-332.
4. Larsen WJ. The third week. Gastrulation, formation of the trilaminar germ disc and initial development of the somites and neural tube. Larsen WJ (ed). Human Embriology kitabından, 2. baskı, Churchill Livingstone Inc, United Kingdom, 1997: 49-72
5. Grossman RG, Loftus CM. Principles of neurosurgery, 2th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia 1999;60-75
6. Oğur G. Nöral tüp kapanma defektleri-Embriyolojik gelişim ve genetik yönleri. 48.Milli Pediatri Kongresi. Samsun, 2004. Özet kitabı. s. 200-203
7. Padmanabhan R, Etiology, pathonenesis and prevention of neural tube defects. Congenital Anomalies 2006; 46: 55-67
8. Wilson RD, Wyatt P, Langlois S, et al. Pre-conceptional vitamin/folic acid in combination with a multivitamin supplement fort he prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. Joint SOGC-Motherisk clinical practice guideline. 2007; 201: 1003-1011
9. Frey L, Hauser AW. Epidemiology of Neural Tube Defects. Epilepsia 2003; 44(3):4-13
10. Rhoads GG, Mills JL: Can vitamin supplements prevent neural tube defects. Current Evidence an Ongoing investigations. Clin Obstetrics and Gynecology 1986; 29:569-576
11. Behrman ER, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics, 17 thEdition 2004: 1983-1987
12. Mitchell LE, Adzick SN, Melchionne J, et al. Spina bifida. Lancet 2004; 364:1885-95

13. Berg KF, Oppen ACCV, Holthe W, Schielen PCJI, et al. Neural tube defects associated with prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Reproductive Toxicology* 2007; 24 :57–80
14. Rothman KJ, Moore L, Singer RM, et al. Teratogenicity of high vitamin a intake, *The New England Journal of Medicine* 1993;333(21): 1369-1373
15. Moretti ME, Bar-Oz B, Fried Set all. Maternal hypertermia and the risk for neural tube defects in offspring. *Epidemiology* 2005;16: 216-219
16. Suarez L, Felkner M, Hendricks K The effect of fever, febrile illnesses, and heat exposures on the risk of neural tube defects in a Texas-Mexico border population. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2004, 70(10): 815-819
17. Elwood JM, Little J, Elwood JH. *Epidemiology and control of neural tube defects.* Oxford (UK): Oxford University Press; 1992: 442-444
18. Wasserman CR, Shaw GM, Selvin S, et al. Socioeconomic status, neighborhood social conditions, and neural tube defects. *Am J Public Health* 1998; 88:1674-80
19. Feldman JG, Stein SC, Klein RJ, et al. The prevalence of neural tube defects among ethnic groups in Brooklyn, New York. *J Chron Dis* 1982; 35:53 60
20. Hemminki K, Mutanen P, Saloniemi I, et al. Congenital malformations and maternal occupation in Finland: multivariate analysis. *J Epidemiol Community Health* 1981; 35:5-10
21. Nevin NC, Johnston WP, Merrett JD. Influence of social class on the risk of recurrence of anencephalus and spina bifida. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23:155-159
22. Munoz BJ, Lacasana M, Aburto BHV, et al. Socioeconomic Factors and The Risk of Anencephaly in a mexican population: A Case-control study. *Public Health Rep* 2005;120(1): 39–45.
23. Velie EM, Shaw MG, Malcoe HLet al. Understanding the increased risk of neural tube defect-affected pregnancies among Mexico-born women in California: immigration and antropomeri factgors. *Pediatric and Perinatal Epidemiology* 2006; 20:219-230.
24. Hauser AW. *Epidemiology of Neural Tube Defects.* *Epilepsia* 2003; 44(3): 4-13
25. Farley TF, Hambidge SJ, Daley MF. Association of low maternal education with neural tube defects in Colorado, 1989-1998. *Public Health.*2002;116(2): 89-94
26. Yang J, Carmichael S L, Canfield M, et al. Socioeconomic status in relaion to selected birth defects in a large multicentered US case-control study. *AM J Epidemiol.* 2008; 167(2): 145-45

27. Gupta P. Neural tube defects and Folic Acid Indian Pediatrics 2004; 41:5.
28. Vander put NM, Thomas CMG, Eskes TKAB, et al. Altered folate and vitamin B12 metabolism in families with spina bifida offspring. Q J Med 1997; 90: 505-510
29. Zhang L, Ren AG, Li ZW, et al. Plasma and red blood cell folate levels among women in their first trimester of pregnancy from rural areas with high or low prevalence of neural tube defects, China. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2006; 27(8): 659-6369
30. Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, et al. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. Q J Med 1993; 86(11): 703-8
31. Ray JG, Blom HJ. Vitamin B12 insufficiency and the risk of fetal neural tube defects. Q J Med 2003; 96: 289-295
32. Candito M, Houcher B, Boisson C, et al. Neural tube defects and vitamin B12: a report of three cases. Ann Biol Clin 2004; 62(2): 235-8
33. Elwood JM, Little J, Elwood JH. Epidemiology and control of neural tube defects. Oxford (UK): Oxford University Press; 1992: 442-444
34. Nikkila A, Rydhström H, Kallen B. The incidence of spina bifida in Sweden 1973-2003: The effect of prenatal diagnosis. European Journal of Public Health 2006; 16(6):660-662
35. Li Z, Ren A, Zhang L, Ye R, Li S, Zheng J, Hong S, Wang T, Li Z. Extremely high prevalence of neural tube defects in a 4-county area in Shanxi province, China. Birth Defects Research 2006; 76 (Part A): 237-240
36. Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A et al. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995-2002. Pediatrics 2005; 116(3): 580-586
37. Cherian A., Seena S. Bullock RK., Antony AC. Incidence of neural tube defects in the least-developed area of India: a population-based study. The Lancet 2005; 366: 930-931
38. Busby A, Abramsky L, Dolk H, Armstrong B. Preventing neural tube defect in Europe: population based study. BMJ 2005; 330(12): 574-575
39. Akar N, Çavdar A and Arcasoy A: High Incidence of Neural Tube Defects in Bursa, Turkey. Pediatric and Perinatal Epidemiology 1998; 2: 89-92
40. Say B, Tunçbilek E, Balcı S, et al. Incidence of congenital malformations in a sample of the Turkish population. Hum Hered 1973; 23: 434-441

41. Güvenc H, Uslu MA, Güvenç M, Ozekici U, Kocabay K, Bektaş S. Changing trend of neural tube defects in eastern Turkey. *J Epidemiol Community Health* 1993; 47(1): 40-1
42. Yeşilipek M.A, Melikoğlu M, Anlar B, Balcı S.Samsun yöresinde konjenital anomali sıklığı: Yirmibeşninaltıyüzelliyeedi yenidoğan bebeğin değerlendirilmesi. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları Dergisi* 1989; 31: 253-263
43. Tunçbilek E. Türkiye'deki yüksek nöral tüp defekti sıklığını ve önlemek için yapılabilecekler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları* 2004; 47: 79-84.
44. Hacımustafaoğlu K M, Nöral tüp defektlerinde anne ve çocukta serum folatı, eritrosit folatı ve serum B12 vitamin değerleri ve karşılıklı ilişkileri. *Uzmanlık Tezi* 1989
45. Kadanalı. S. Uzmanlık Tezi. Türkiye’de Nöral Tüp Defekti İnsidansı. 1992
46. MRC, Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet*1991;338:131-7.
47. Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Blom HJ et al. Neural tube defects and elevated homocysteine levels in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1436-41.
48. Beaudin AE, Stover JP. Folate-mediated one-karbon metabolism and neural tube defects: Balancing genome synthesis and gene expression. *Birth defects research* 2007;81 (Part C): 183-203
49. Refsum H. Folate, vitamin B12 and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome. *British Journal of Nutrition* 2001; 85, 2:109-S113
50. Sadler TW. Langman’s medikal embriloloji. Santral sinir sistemi. Palme yayıncılık. 7.baskı 1996; 358-396.
51. Berkow R, Beers HM. The Merck Manual Tanı /Tedavi El Kitabı 2002; 17.Edisyon: 865-868
52. Akan N. Nöral Tüp defektli bebek doğurma riski azaltılabilir. *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2002; 6(1): 42-48
53. Groenen PMW, Rooij IALMV, Peer PGM, et al. Marginal maternal vitamin B12 status increases the risk of offspring with spina bifida *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004; 191; 11-7
54. Gaber KR, Farag MK, Soliman SE, et al. Maternal vitamin B12 and the risk of fetal neural tube defects in Egyptian patients. *Clin Lab* 2007; 53(1-2): 69 75
55. Fenichel MG. Disorders of cranial volume and shape. *Clinical Pediatric Neurology* 5th Edition 2005; 364-367

56. Neyzi O, Ertuğrul T. Merkezi sinir sisteminin gelişim bozuklukları. *Pediatrici* cilt 2. 2002 3.Baskı (Ed): Apak S. s.1338-1341
57. Gökalp H.Z, Erongun U. Spinal disrafizm. *Nöroşirürji ders kitabı* 1988. s.295-313.
58. Turan JM, Say L, Bulut A. Nöral tüp defektlerinin folik asit kullanımı. *Sürekli tıp eğitim dergisi* 2000; Ağustos:1-6
59. Honein AM, Paulozzi JL, Mathews JT, et al. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; 285(23): 2981-2986
60. Brock DJH, Sutcliffe RG Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 1972; 2(7770): 197-199
61. Brock DJ, Bolton AE, Scimgeour JB. Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly through maternal plasma alpha-fetoprotein measurement. *Lancet* 1974;303: 767-769
62. Muller F. Prenatal biochemical screening for neural tube defects, *Childs Nerv Syst* 2003; 19: 433-435
63. Beksaç MS, Demir N, Koç A, et al. Prenatal tanıda biyokimyasal yöntemler. *Maternal-FetalTıp & Perinatoloji Ders Kitabı* 2001, s.202-206
64. Yüksel A. Obstetrik ve jinekolojide sonografi. *Prensipeler ve Klinik Uygulamalar* 2000, s.379-381
65. Wen SW, Liu S, Joseph KS, Rouleau J, Allen A. Patterns of infant mortality caused by major congenital anomalies. *Teratology* 2000; 61: 342-346
66. Walls PD, Tairou F, Allen VIM, et al. Reduction in neural –tube defects after folic acid fortification in Canada. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357: 135-42
67. Mocan H, Bozkaya H, Özbay G, et al. Neural Tube Defects in eastern Black Sea region in1990. *Pediatr Perinat Epidemiol* 1992; 6: 465
68. Himmetoğlu O, Tiras MB. The incidence of congenital malformation in a Turkishpopulation. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 55: 117-121
69. Unusan N. Assesment of Turkish women’s knowledge concerning folic acid and prevention of birth defects. *Public Health Nutrition* 2004; 7(7): 851-855).
70. Liu J, Yang G Z, Zhou L J, et al. Prevalance of neural tube defects in economically and socially deprived area of china. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 1119-1124
71. EORACAT Working group. Prevalance of neural tube defects in 20 regions of Europe and impact of prenatal diagnosis, 1980-1986. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1991; 45: 52-58

72. Suitor CW. Nutrition for women in their childbearing years: a review of the literature and a summary of expert recommendations. *Nutr Clin Care* 1999; 2: 11-45.
73. Bussel G, Marlow N. The dietary beliefs and attitudes of women who have had a low –birthweight baby : a retrospective preconception study. *J Hum Nutr Dietet* 2000;13: 29-39)
74. Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikashişoğlu M. Neural tube defects in Turkey:Prevalance, distrubiton and risk factors. *Turk J Pediatr* 1999; 41: 299-305
75. Mandiracıoğlu A, Ulman İ, Lüleci E, Ulman C. The incidence and risk factors of neural tube defects in İzmir, Turkey: a nested case-control study. *The Turkish of Pediatrics* 2004; 46: 214-220
76. Muthinick O, Orozco E, Lisker R, et al. Risk factors associated with neural tube defects: exposure during the first trimester of gestation. *Gaceta Medica de Mexico* 1996;126: 227-34
77. Tunçbilek E. Genetik hastalıklardan korunma. *Katkı pediatri dergisi* 2003; 25(5-6):744-758
78. Nussbaum R, McInnes R, Willard HF, Boerkoel FC. Thompson&Thompson. *Genetics in medicine Sixth Edition*. Neural tube defects: 304-307
79. Ziadeh SM. Maternal and perinatal outcome in nulliparous women aged 35 and older. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54(1): 6-10
80. Hollier ML, Leveno KJ, Kelly MA. Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 701– 6
81. Nili F, Jahangiri M. Risk factors for neural tube defects: A study at universityaffiliated hospitals in Tehran. *Arch İranian Med* 2006; 9(1): 20-25.
82. Lynberg MC, Khoury MJ, Lu X, et al. Maternal flu, fever, and the risk of tube defects: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 244-255
83. Shaw G, Todorof K, Velie ME, Lammer JE. Maternal illness, including fever and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology* 1998; 57: 1-7
84. Li Z, Ren A, Liu J, et al. Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects: A population-based case –control study in northen China. *Birth Defects Research (Part A)* 2007; 79: 295-300
85. Budak N. Folik asitin kadın ve çocuk sağlığında önemi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2002;24(4): 209-214

86. Kramer MS, Sequin L, Lydon J, Goulet L. Socioeconomic disparities in pregnancy outcomes: why do the poor fare so poorly. *Paediatric&Perinatal Epidemiology* 2000;14(3): 194-210
87. Rosenquist TH, Ratashak SA, Selhub J.1996. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid. *Proc Natl Acad Sci USA Developmental Biology* 1996; 93: 15227–15232
88. Yates WRJ, Ferguson-Smith MA, Shenkin A, et al. Is disordered folate metabolism the genetic predisposition to neural tube defects. *Clinical Genetics* 1987; 31: 279-287
89. Ratan KS, Rattan NK, Pandey MR, et al. Evaluation of the levels of folate, vitamin B12, homocysteine and fluoride in the parents and the affected neonates with neural tube defect and their matched controls. *Pediatr surg int* 2008; 24(7): 803-8
90. Adams MJ, Houry MJ, Scanlon KS, et al. Elevated midtrimester serum methylmalonic acid levels as a risk factor for neural tube defects. *Teratology* 1995;51(5): 311-7
91. Vander put NM, Thomas CMG, Eskes TKAB, et al. Altered folate and vitamin B12 metabolism in families with spina bifida offspring. *Q J Med* 1997; 90: 505-510
92. Schorah C J, Smithells RW, Scott J. Vitamin B12 and anencephaly. *Lancet* 1980;19:880
93. Ray J G, Wyatt P R, Miles D T, Marian J V, Cris M, Pui-Yuen W, Sandra A F,David ECC. Vitamin B12 and the risk of neural tube defects in a folic-acid –fortified population. *Epidemiology* 2003; 18(3): 362-366

8. RESİMLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Resim 1: Servikal ensefalosel..... | 17 |
| Resim 2: Lomber Meningosel üstten görünüm..... | 18 |
| Resim 3: Lomber Meningosel lateral görünüm..... | 19 |
| Resim 4: Kapalı Lombosakral meningomyelosel üstten görünüm..... | 20 |
| Resim 5: Kapalı Lombosakral meningomyelosel lateral görünüm..... | 21 |
| Resim 6: Açık Lomber meningomyelosel ile servikal ensefalosel..... | 21 |

9. ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1: Nöral Tüp Defektlerinin Dağılımı | 29 |
| Şekil 2: Spina Bifida Olgularının Kendi İçerisinde Dağılımı..... | 29 |
| Şekil 3: Olguların Cinsiyete Göre Dağılımları..... | 30 |
| Şekil 4: Olguların Annelerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı..... | 30 |
| Şekil 5: Olguların Annelerinin Eğitim Durumlarına Göre Sayıları..... | 31 |
| Şekil 6: Olguların Babalarının Çalışma Durumlarına Göre Dağılımları..... | 31 |
| Şekil 7: Olguların Annelerinin Çalışma Durumlarına Göre Dağılımları..... | 32 |
| Şekil 8: Olguların Ebeveynlerinin Yakınlık Oranları..... | 32 |
| Şekil 9: Olguların Aile Gelir Düzeylerinin Dağılımı..... | 33 |
| Şekil 10: Ailede NTD Öyküsü..... | 33 |
| Şekil 11: Olguların Annelerinin Gebelik Sayıları..... | 34 |
| Şekil 12: Olguların Tespit Zamanlarına Göre Dağılımları..... | 34 |
| Şekil 13: Annede Ateşli Hastalık Geçirme Oranları..... | 35 |
| Şekil 14: İlk Trimestrda İlaç Kullanma Oranları..... | 35 |
| Şekil 15: Olguların Annelerinin Folik Asit Kullanımı Oranları..... | 36 |
| Şekil 16: Annelerin Folik Asit Replasmanına Başlama Zamanları..... | 36 |
| Şekil 17: Folik Asit Kullanan Annelerin Replasman Sürelerinin Oranları..... | 37 |
| Şekil 18: Olgularda Görülen Çeşitli Patolojilerin Görülme Sıklıkları..... | 37 |