

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**GEBELİKTE FOLİK ASİT KULLANIMI VE NÖRAL TÜP
DEFEKTİ İLİŞKİSİ FARKINDALIĞININ DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.M.Bertan Demir

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet Bilge ÇETİNKAYA

SAMSUN – 2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan, yetişmemde büyük emekleri geçen değerli hocalarıma, bana hiçbir konuda desteğini esirgemeyen eşime, asistan arkadaşlarıma ve bu tezin hazırlanmasında desteklerini esirgemeyen herkese sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TABLolar	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tanım ve Sınıflama	3
2.2 Nöral tüpün normal gelişimi ve NTD oluşumu	4
2.3 NTD'lerinin etyolojisi	5
2.4.NTD'lerde Epidemiyoloji ve insidans	10
2.5. NTD'lerin Önlenmesi	12
2.6. Gebelikte Beslenme ve NTD ile İlişkisi Olan Vitaminler	14
2.6.1. A Vitamini	14
2.6.2. Folik Asit	15
2.6.3 Vitamin B12	18
3.MATERYAL VE METOD	20
4.BULGULAR	21
5.TARTIŞMA	29
6.SONUÇLAR	38
7.KAYNAKLAR	39

TABLULAR LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: NTD'lerin anatomik sınıflandırılması	4
Tablo 2: Dünyada NTD insidansı	7
Tablo 3: Türkiye'de NTD insidansı	11
Tablo 4: : Türkiye'de Anensefali insidansı	11
Tablo 5: Olguların demografik özellikleri	21
Tablo 6: Olguların folik asit kullanım oranları	22
Tablo 7: Grupların kendi içindeki folik asit kullanım sayısı ve yüzdesi	23
Tablo 8: Folik asite gebelik öncesi ve sonrası başlayan olguların demografik özellikleri	24
Tablo 9: Grupların gebelik öncesi ve sonrası folik asit kullanım sayı ve yüzdeleri	25
Tablo 10: Olguların folik asite başlama ve ilk trimesterde doktora başvuru zamanı	26
Tablo 11: Olguların demir, kalsiyum, multivitamin kullanımı ve folik asit kullanan ve kullanmayan grup içindeki sayı ve oranları	26
Tablo 12: Ankete katılan gebelerin folik asit ve NTD ile ilişkisi ile ilgili sorulara doğru yanıt verme oranlarının dağılımı	28

ÖZET

Çalışmanın Amacı:

Bu çalışmanın amacı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ve Samsun Doğumevi'ne başvuran gebelerin, gebelik öncesi ve gebeliğin ilk trimesterinde folik asit kullanım oranlarını, öğrenim durumları ile ilişkisini, folik asitin önemi ile ilgili bilgilerini ve farkındalıklarını, gebelik boyunca demir, multivitamin ve kalsiyum preparatı kullanım oranlarını araştırmaktır.

Yöntem:

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ve Samsun Doğumevi'ne antenatal takip için başvuran 1500 gebe gönüllü olarak çalışmaya dahil edildi. Gebelerin demografik özellikleri ile folik asit, demir, multivitamin ve kalsiyum kullanımı, folik asit ve Nöral Tüp Defekti (NTD) ilişkisi farkındalığı bilgilerini değerlendirmek için özel olarak oluşturulan bilgi formları kullanıldı.

Bulgular:

Çalışmaya katılan tüm gebeliklerin %73'ü planlı olduğu halde %9,4'ü folik asit kullanmaya gebelik öncesi dönemde başlamıştı. Gebelik öncesi dönemde folik asite başlama oranı en fazla öğrenim durumu üniversite olanlar (%21) ve sağlık çalışanları (%27) ile öğretmenler (%23) arasında idi. Çalışmaya katılan tüm gebelerin %62'sinde prekonsepsiyonel ve/veya gebeliğin ilk trimesterinde folik asit kullanımı saptandı. Bilgi formundaki folik asit ve NTD ile ilgili sorulara doğru cevap verme ve folik asit kullanım gerekçesinin farkındalık oranları eğitim durumu daha iyi olanlarda yüksek oranda bulunmuştur.

Sonuç:

Bölgemizde folik asit ve NTD ile ilgili bilgiler ve folik asitin NTD'ni önlemek için doğru zamanda özellikle de gebelik öncesi kullanımı oranları ülkemizin diğer bölgeleriyle benzer olmakla beraber gelişmiş ülkelere göre oldukça azdır. Eğitim düzeyi arttıkça kullanım ve bilgi düzeyi oranları da artmaktadır. Ülkemizdeki NTD sıklığı ve kadınların eğitim düzeylerinin düşüklüğü göz önüne alınırsa doğurganlık dönemindeki tüm kadınların folik asit ile ilgili farkındalıkları ve folik asitin gebelik öncesi kullanımı artırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Folik asit, Perikonsepsiyonel kullanım, NTD.

ABSTRACT

Objective:

The objectives of this study were to determine folic acid usage rate of women in periconceptional period and first trimester of pregnancy, to assess the importance and awareness of folic acid, iron, calcium and other multivitamin supplementation and to examine association between folic acid use and education among the pregnant women attending to Ondokuz Mayıs University Obstetrics and Gynecology Department and Samsun Women's Health and Obstetrics Hospital.

Methods:

An inquiry form that was included the demographic properties such as the women's age, parity, education, occupational status. There were also specific questions about whether they used folic acid, iron, calcium and multivitamin supplements and whether they knew something about folic acid, NTD's (Neural Tube Defects) and relationship between folic acid and NTD's. These questions were administered to 1500 pregnant women who attended Ondokuz Mayıs University Obstetrics and Gynecology Department clinic and Samsun Women's Health and Obstetric Hospital for antenatal care between August 2007 and August 2008.

Results:

Although 73% of all the pregnant women who we interviewed to this study, were planned pregnancies only 9,4% of these patients had started folic acid before conception. The percentage of folic acid usage before conception was higher among health workers (27%), teachers (23%) and educated patients (21% of educated university). 63% of responders took folic acid in the preconceptional period and/or in the first trimester of pregnancy. The percentage of folic acid awareness and right answers to questions about folic acid and NTDs were higher in the patients with higher educational status.

Conclusions:

The percentage of knowledge about folic acid, NTDs and folic acid usage in the right time for prevention of NTDs seems to be insufficient as compared with developed country. When the educational status is increased, the usage and awareness of folic acid are rising. In our country, NTDs frequency is high and the women's educational status

is low, so we must increase the folic acid usage and awareness in women before conception.

Key Words: Folic Acid, Periconceptional use, NTDs

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin ve omuriliğin geliştiği nöral tüp, fetal yaşamın ilk dört haftasında oluşur. Henüz tam olarak nedeni bilinmeyen ancak genetik ve çevresel etmenlerin birlikte rol oynadığı düşünölen bazı durumlarda nöral tüp, oluşumunu tamamlayamaz ve anensefali, ensefalosel, meningesel, miyelosel, spina bifida, gibi nöral tüp defektleri (NTD) olarak adlandırılan ciddi doğumsal anomaliler oluşur. Anensefalili bebekler doğumdan kısa bir süre sonra ölürlür. Diğer NTD' ler, yaşam boyu sürecek ciddi sakatlıkların nedenidir. Getirdiği manevi yükün yanı sıra, NTD'li bir çocuğun tüm yaşam boyu bakımının topluma maliyetinin ABD'de yaklaşık 532.000 dolar olduğu hesaplanmıştır.

NTD, en sık rastlanan doğumsal anomalilerdendir. Türkiye'de yapılan bir araştırmada görölme sıklığı binde 3 olarak bulunmuştur (1). Bu oranın Avrupa genelinde binde 1, ABD'de ise binde 2 olduğu belirtilmektedir. Bölgelere göre incelendiğinde NTD'nin, Kuzey ve Doğu Anadolu' da en yüksek, Batı Anadolu' da en düşük sıklığa sahip olduğu görölmektedir.

Daha önce NTD' li çocuğu olan çiftlerin ikinci çocuklarında NTD görölme olasılığı %2-3 olarak belirtilmektedir. Ayrıca bilinmeyen sayıda gebeliğin de NTD nedeniyle düşükle sonuçlandığı düşünölmektedir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, NTD' lerin annenin gebelik öncesinden başlayarak gebeliğinin ilk üç ayında kullanacağı günde 0,4 mg folik asit ile %85 oranında önlenebileceğini göstermektedir. (2) Bu birincil koruma, prenatal tanı sonrası gebeliğin sonlandırılabilmesi biçimindeki ikincil korumaya karşı, sonlandırma kararının getireceği duygusal travma ile klinik emek ve mali yük düşünöldüğünde daha iyi bir seçenek olarak önem kazanmaktadır. (3)

Nöral Tüp Defektleri; fetal gelişimin ilk 4 haftasında oluştuğu için ve henüz daha hastalar gebe kaldıklarının farkında olmadıkları için NTD önlemek açısından son derece kıymetli olan bu zaman boşa geçmektedir. Ülkemizde gebeliklerin çoğunun plansız olduğu da göz önüne alınırsa, gebe kalma şansı olan her kadının günlük yeteri kadar folik asit alması sağlanmalıdır. Gebelikte folik asitin öneminin daha fazla bilindiği batı toplumalarında bile folik asit kullanım oranları istenilen düzeyde olmadığı için ve plansız gebelik oranlarının yüksekliği nedeniyle besinlerin (tahılların) folik

asitle mecburi zenginleştirilmesine başlanmıştır. Pek çok ülkede yapılan çalışmalarla bunun olumlu sonuçları görülmüştür. Yapılan tahminlere göre 19 yaş üzeri nüfus bu şekilde günde 80-130 µg ek folik asit almaktadır. Dolayısıyla folik asit içeren besinlerle veya tabletlerle desteklemek gerekmektedir.

Ülkemizde de etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte NTD'lerin folik asit kullanımı ile önlenmesi konusunda girişimlerin başlaması çok yenidir. Sağlık Bakanlığı 1999 yılında programa aldığı Genetik Hastalıklardan Korunma Programı' na NTD'lerden korunmayı da almıştır. Programın amaçları arasında gebe kalma döneminde folik asit kullanımının yaygınlaştırılması yer almakta ve tüm 15-49 yaş kadın grubunun her gün 0,4 mg folik asit kullanmasının önerilmesine ilave olarak gıdaların folik asitten zenginleştirilmesi çalışmalarının yapılması gerektiği belirtilmektedir. Doğum oranlarının ve doğum hızının yüksekliği ile NTD sıklığının yüksek oluşu göz önüne alınırsa prekonsepsiyonel veya en azından ilk 4 haftada folik asit kullanımının önemi tartışılmazdır. Ülkemizde gebelik öncesi ve gebelikte folik asit ve diğer vitaminlerin kullanım oranları ile ilgili çalışmalar, diğer ülkelere göre oldukça geride olduğumuzu göstermektedir. NTD tedavisi olmayan, çok kötü prognozlu bir hastalık olmasına rağmen, çoğu çalışma neticesinde düzgün beslenme ve folik asit kullanımı ile görülme oranları oldukça anlamlı bir şekilde azalmaktadır. Ülkemizdeki kötü sosyoekonomik durum nedeniyle kötü beslenme sonucu, vitaminlerin besinlerden yeterince alınmadığı göz önüne alınırsa gebelikte özellikle bu vitaminlerin ilaç olarak alınmasının önemi diğer ülkelerden daha fazladır. Bu nedenle çok düşük olan folik asit ve multivitamin kullanımını artırmak ülkemiz için daha da gereklidir. Biz çalışmamızda hastanemizde kliniğimize ve Samsun Doğumevi' ne başvuran gebelerin folik asit veya folik asit içeren multivitamin kullanım oranlarını, kullanım ile öğrenim durumu ve meslek ilişkisini ve gebelerin folik asitle ilgili bilgilerinin ve farkındalıklarının araştırılmasını ve bu sonuçlardan yola çıkarak yöremizdeki durumu tespit edip, durumu iyileştirmek yönünde yapılabilecekler için fikir vermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım ve Sınıflama:

NTD, Merkezi Sinir Sistemi'nin oluşumu süresince embriyolojik yaşamın ilk ayında, ektodermden gelişen nöral tüpün kapanmasındaki defektler sonucu oluşan ve Merkezi Sinir Sistemi ile onu örten dokuların (meninks, kemik, deri) anomalilerini kapsayan bir terimdir.

NTD olarak kabul edilen başlıca malformasyonlar; anensefali, ensefalosel, meningosel (MS), myelomeningosel (MMS) , spina bifida okkulta, dermal sinüs, nöroenterik kist, diyastematomyeli'dir. NTD'lerin anatomik bir sınıflaması Tablo 1'de görülmektedir (4,5,6,7,8).

NTD, gestasyon süresince değişik zamanlarda oluşan beyin ve spinal kordun konjenital malformasyonlarıdır. İnsanda nöral doku, embriyonal dönemde 20. gün civarında embriyonun dorsal ektoderminden gelişen nöral oluk ve ardından nöral tüp şeklinde biçimlenmeye başladığı bu sürece nörolasyon denir. Nöral tüp gelişimi sırasında oluşan kapanma defektleri nörolasyon defektleri, daha sonra oluşanlar ise postnörolasyon defektleri olarak sınıflandırılırlar.

NTD, nöral tüpün oluşumu ve kapanma dönemi olan embriyonal yaşamın ilk dört haftası yani ilk bir ayı içinde embriyoyu etkileyen faktörlerle oluşur. Anterior nöroporun kapanma defektleri anensefali ve ensefalosele, posterior nöroporun kapanma defektleri ise spina bifida ve meningomyelosele neden olur (9,10,11,12).

Tablo 1: NTD'lerin anatomik sınıflandırılması

NTD'LERİN ANATOMİK SINIFLAMASI

1-Anensefali

2-Kranium bifidum:sefalosel

- a-Kranial meningosel
- b-Ensefalomeningosel:Ensefalosel
- c-Okült kranium bifidum

3-Spina Bifidum

- a-Spina bifida aperta
- b-Spina bifida sistika
 - Meningosel
 - Myelomeningosel
- c-Spina bifida okülta
 - Dermal sinüs
 - Nöroenterik kist
 - Diastemetamyeli

2.2Nöral Tüpün Normal Gelişimi ve NTD'lerin Oluşumu:

Normal tüpün gelişimi embriyonel hayatın ilk ayını ilgilendiren bir süreçtir. İnsanda embriyonun 18. gününde dorsal bölge ektoderminde bir kalınlaşma olur. 20. günde bu bölge ektoderminde lokalize bir çöküklük görülür, ardından birkaç gün içinde longitudinal bir oluk oluşur ve hızla derinleşir. Derinleşen bu oluğun her iki tarafı yükselerek üstten birleşir. Bu olaylarda her iki kenardaki hücrelerin yüzeyel bölgelerindeki kontraktıl proteinler rol oynar. Bu olaylar gelişirken, aynı sıralarda, oluğun her iki tarafında ilerde myotom ve sklerotomlara dönüşecek olan kübik mezodermal somit çiftleri gelişir ve oksipitoservikal bölgeden başlayarak aşağıya doğru 42 çifte tamamlanır (13,14). Nöral katlantılar birleşerek nöral tüpü oluştururken ektoderm ikiye ayrılır. Alttaki nöral tüpü oluşturan kısım nöral ektodermi, üstteki ileride deri ve elemanlarını oluşturacak kısım ise süperfisyal ektodermi yapar. İşte bu iki ektoderm arasındaki boşluğa gelen mezenkimal hücreler ilerde vertebral nöral ark ve paraspinal kasları oluşturacaktır. Nöral tüpün kapanması embriyonun dorsalinde merkezi bölge civarındaki 4-7. somitler civarında başlar, yukarı ve aşağı doğru devam

eder, 23. gün civarında her iki uçtaki açıklıklar (anterior ve posterior nöroporlar) dışında tamamlanır. Anterior veya rostral nöropor 24. günde, posterior veya kaudal nöropor ise 28. günde kapanır. İnsanda embriyonel dönem ovulasyon sonrasında toplam 54-60 günü içeren 23 evreye ayrılır (O' Rahilly) . Bu evrelerin her biri 2-3 gün sürer ve anatomik ayrımları yapılabilir. Buna göre NTD'ler embriyolojik yaşamın 17-30. günleri arasına rastlayan 8-12. evreler arasında oluşur. Bu safhalarda embriyonun boyu 1-5 mm arasında değişir. Embriyonun anatomik büyüklüğü ve nöral gelişim karşılaştırılacak olursa, nöral oluk ve nöral tüpün oluşmaya başlama aşaması olan 18. günde embriyo, 1,5mm, anterior nöroporun kapandığı dönemlere denk düşen 26. günde, 3mm, posterior nöroporun kapandığı 27. günde 3,3 mm kadardır. Nöral tüp gelişimi sırasında primitif sinir hücreleri dakikada 250.000 gibi büyük bir hızla çoğalmaktadır (15, 16, 17, 18, 19). İzole NTD'ye sekonder olarak gelişen anomaliler ile (pes ekinovarus, kalça çıkığı, yarık damak, servikal veya torakal vertebra anomalileri, diafragma, akciğer, kalp gelişim bozuklukları, hidrosefali gibi) ile birlikte görülebilir. Ayrıca anensefalide açıkta kalan beyin dokusunda dejenerasyona eğilim görülür (20,21,22,23).

2.3 NTD'lerinin etyolojisi;

Etyolojik açıdan NTD'ler iki grupta incelenebilir;

1.Spesifik bir etyolojiye bağlı ve genelde başka malformasyonlarla birlikte görülen NTD'ler (multiple NTD):

Bu grupta NTD'ye bağlı olmaksızın değişik sistemleri tutan malformasyonlarla birlikte görülen NTD'ler bulunur ve total NTD'lerin %10'dan azını oluşturur (24). Bu tip NTD'ler multifaktöriyel kalıtım göstermeyip etyolojide rol oynayan spesifik faktörler şunlardır;

a. Tek gen mutasyonları: (Meckel Sendromu, median cleft face Sendromu, Roberts Sendromu, Jarcho-Levin Sendromu ve HARD [hydrocephalus, agyria, retinal dysplasia] Sendromu)

Meckel-Gruber Sendromu, mikroftalmi, polidaktili, polikistik böbrek, yarık damak, yarık dudak, genital anomalilerle birlikte sıklıkla posterior ensefalosel bulunan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (25,27).

b. Kromozom anomalileri:

Trizomi 18, trizomi 13, triploidi, trizomi 9, trizomi 2, trizomi 21, trizomi 7, trizomi 8, trizomi 14, trizomi 15, trizomi 16, trizomi 5 mosaizm, trizomi 11 mosaizm, trizomi 20 mosaizm, monozomi X ve tetraploidi gibi kromozomal anomaliler ile birlikte meningosel, meningomyelose ve hidrosefali görülebilir (27,28,29).

c. Diğer durumlar:

Gebeliğin üçüncü haftasından önce oluşan amniyon rüptürü durumlarında amniyotik bantlar MS, MMS, anensefaliye neden olabilir. Vakaların büyük kısmının sporadik olduğu belirtilmekle beraber, maternal genetik predispozisyonla da olabileceği gösterilmiştir. Etyolojide; intra amniotik direk mekanik basınç veya amniotik bantların etkisi ile oluşan tipik defektler vardır (30,31).

2. İzole(Gelişimsel) NTD'ler:

İzole NTD'lerin multifaktöriyel olduğu yani genetik eğilim ve çevresel faktörlerin etkisiyle oluştuğu gösterilmiştir. Multifaktöriyel/poligenik kalıtım ile geçen bozuklukların iki veya daha fazla sayıda minor mutant gen ile çevresel etmenlerin birlikte etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tek gen kalıtımı ile Mendel kurallarına uygun bir şekilde geçen hastalıklardan farklı olarak, poligenik kalıtımda çok sayıda mutant genin etkisi söz konusudur. Ancak hastalığın ortaya çıkması için çevresel etmenlerin de katkısı gerekir (32,33). İnsanlarda NTD oluşumunda birçok çevresel faktörün rolü olduğu bilinmektedir. En çok üzerinde durulan çevresel faktörler şunlardır:

a.Coğrafi Faktörler:

NTD insidansı, dünyanın değişik coğrafi bölgelerine göre farklılık göstermektedir. Bununla birlikte, bir coğrafi bölgeden başka bölgelere göç eden topluluklarda bir süre sonra insidans farklılıkları gözlenmiştir. Bazı bölgelerin çevresel ve coğrafi yönünü araştıran çalışmaların hemen hiç birisi bu farklılıkları belli bir nedene bağlayamamışlardır. Örneğin, İrlanda ve Galler bölgesinde NTD insidansı 7-8/1000 ve etkilenen bir çocuktan sonra tekrarlama oranı %5'dir. İngiltere'de NTD'nin populasyon prevalansı her 1000 doğumda 1,55 ve etkilenen bir çocuktan sonra tekrarlama oranı %2,4'dür. Amerika'da, genel toplumda NTD insidansı 1-2 ve tekrarlama oranı %1,7-4,6 olarak tahmin edilmiştir (34,35).

NTD'deki coğrafi farklılıklar arasında göçler ve etnik ayrıcalıklarda rol oynamaktadır. İrlanda'dan Amerika'nın doğu kesimine göç eden ailelerin çocuklarında prevalans, göç etmeyen ailelerin çocuklarından daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda, Amerika'daki beyazlara kıyasla(1/1000 doğumda) zencilerde prevalans daha düşüktür(0,1-0,4/1000) (14). Türkiye'de ve dünyada NTD insidansı Tablo 2'de görülmektedir (36,37).

Tablo 2:Dünyada NTD insidansı

ÜLKELER	NTD (Anensefali ve MMS)(%)	Anensefali (%)	MMS (%)
Tüm Dünya	1-3	0,1-1	0,2-4
Zenci	0,06		
Yahudi	0,08		
ABD			
Zenci	0,1-0,4	0,1-1	
Beyaz	1	0,1-1	
Fransa,Norveç	0,1-0,6		
Japonya	0,1-0,6	0,65	
Singapur			
Çinli	0,62		
Avrupa'lı	2,15		
Sih	6,5		
Finlandiya	0,4		
Almanya	1-15		
Macaristan	1,48-2,80		
Avustralya	1,28-1,46		
İngiltere	1,5		
Güneydoğu	1,5		
Güney Galler	6-8,12	3,05-6,79	4,3
Liverpool	6		
İskoçya	5,6	2,6-3,3	
İrlanda	2,1-6,7		
Toplam	4,7	2-3,5	
Türkiye	1,4-9,7		

b.Teratojen Faktörler:

Gebeliğin ilk bir ayında, nöral tüp kapanmadan önce fetüsü etkileyen teratojenler NTD oluşturabilirler. Bu grupta bazı ilaçlar, viral hastalıklar, x-ray, maternal alkol alımı, anne yaşı, konsepsiyon zamanı, annenin kronik hastalıkları, trofoblastik artıklar gibi birçok etken üzerinde durulmaktadır.

Birçok ilacın NTD oluşumundaki etkisine dikkat çekilmese de, güçlü bir antifolik ajan olan aminopterin, klomifensitrat ve valproat sodyum dışında etkisi tam olarak kanıtlanmış ilaç olmamıştır (38, 39, 40). Aminopterin, methotrexate dihidrofolat redüktazı inhibe ederek hücre ölümüne yol açar. Hidrosefali, yarı damak, meningomyelose, intrauterin büyüme geriliği gibi konjenital anomalilere neden olur. Steroidler, antiepileptikler, salisilatlar, bazı antineoplastik ilaçlar ve bazı anestetikler zaman zaman suçlanmaktadır (41,42,43,44). Arsenik, kadmiyum gibi ağır metallerin de hayvan çalışmalarıyla NTD'ye neden olabildiği gösterilmiştir (17,45,46). Viral hastalıklardan kızamık ve influenza salgınları sırasında NTD insidansında artma dikkati çekmiştir (17,46,47).

Erken gebelikte alkol alımının NTD ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. Alkolün fetus üzerine doğrudan sitotoksik etkisi vardır, dolaylı olarak kötü beslenmeye de yol açar, böylece bazı vitamin ve mineral eksikliklerine zemin hazırlar. Kronik alkol alanlarda kanda, karaciğer ve eritrositlerde çinko düzeyi düşük bulunurken; tiamin, folik asit, B12 vitamini eksikliklerinin de sık olduğu bildirilmiştir (48).

Fetal alkol sendromlu çocuklarda NTD görülmesi, bir embriyonun nörolasyon esnasında alkole maruz kalmasının NTD oluşturabileceğini ortaya koymaktadır. Kafein ve nikotinin aşırı dozda tüketilmesinin maternal ve plösentel komplikasyonlara yol açabileceği; Intrauterin Büyüme Geriliği, fetal ölüm ve postnatal morbiditede artışa neden olacağı ileri sürülmüşse de sigara ve spesifik malformasyonlar arasında kanıtlanmış bir ilişki yoktur (42, 49, 50).

Gestasyonun erken dönemlerinde ülkeyi etkileyen kıtlık prenatal ve neonatal mortaliteyi, aynı zamanda spina bifida ve hidrosefali gibi santral sinir sistemi malformasyonları ve prematürel insidansında arttırmıştır. Annede fenilketonüri, diabetes mellitus gibi hastalıkların varlığında insidansın arttığı bildirilmiştir (4,50,51).

Annede gelişen hipertermi NTD'ne neden olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, annede bir önceki gebelikten kalan trofoblastik artıkların NTD oluşturabileceği ve çok genç (20 yaşından küçük) ile orta yaş(35 yaşından büyük) annelerde NTD'li bebek doğurma eğiliminin daha fazla olduğu bildirilmiştir (51, 52, 53, 54).

Radyasyon, hücre ölümü ve mitotik gecikmeye yol açar. Gebelikte radyasyona maruz kalan kadınların bebeklerinde büyüme geriliği ve santral sinir sistemi malformasyonları bildirilmiştir. Hiroşima' da radyasyondan etkilenen fetuslarda

mikrosefali, büyüme geriliği ve mental retardasyon görülmüştür (46). Bursa’da yapılan bir araştırmada, 1987 yılının ilk ayında NTD insidansında 20/1000’ ye çıkan bir artış saptanmıştır. Bu artışta muhtemelen 1986 Mayıs ayında gerçekleşen Çernobil Faciasının etkili olduğu düşünülmektedir (55).

c.Sosyo-Ekonomik durum ve beslenme:

Sosyo-ekonomik düzeyi (SED) düşük ailelerin çocuklarında NTD insidans ve rekürrensının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Britanya’da alt gelir düzeyindeki ailelerde NTD’li çocuk oranı, üst gelir düzeyli ailelerden 2 kat daha fazladır. Yine beslenme yetersizliklerinin NTD insidansını arttırdığı bazı karşılaştırmalı çalışmalarda gösterilmiş; daha önemlisi, bu gruplarda tüm rekürrenslerin kötü beslenenlerde olduğu saptanmıştır (54,56).

Sosyoekonomik düzeyi düşük gruptan gelen kadınlarda NTD insidansının daha yüksek olması, olanakları daha az olan kadınların muhtemelen daha yetersiz beslendiğini düşündürmektedir. Alım gücünün azalmasının seçilen besinin kalite ve kantitesini etkileyeceğine şüphe yoktur. Smithells ile Laurence ve arkadaşları yaptıkları pek çok çalışmada yetersiz beslenme ile NTD arasında bir ilişki olduğunu, aynı zamanda diyetel alışkanlıkların düzeltilmesi halinde NTD rekürrens riskinin azaldığını göstermişlerdir (57).

Retrospektif pek çok çalışma, etkilenen bebeklerin annelerinin daha düşük kaliteli diyetle beslendiklerini göstermiştir. Ayrıca konsepsiyon zamanı kış veya erken ilkbahar aylarına tesadüf eden bayanlarda NTD’nin daha sık görülmesi, bu mevsim taze yiyeceklerdeki dengesizliği ve turfanda yiyeceklerin pahalılığını akla getirdiğinden, SED ile beslenmenin ilişkisini tekrar ortaya koymaktadır (18). Son yıllarda bazı vitamin eksikliklerinin üzerinde durulmakta, özellikle folik asit eksikliği vurgulanmaktadır. Diyetel folat alınımındaki yetersizlik yanında folat ve B12 vitamini metabolizmasındaki bozukluğunda NTD oluşumunda rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Laurence ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, diyetleri orta veya iyi bir düzeyde olanlarda hiç NTD tekrarı yokken, yetersiz diyetle beslenen 45 gebe kadın arasında 8 rekürrens görülmüştür. Bu 8 rekürrensın 5’ine diyetel danışmanlık verilmemiştir. Böylece, folik asit takviyesine NTD tekrarlama riskinin azalmasında oldukça etkili olduğu onaylanmıştır (57).

NTD'nin DNA (Deoksiribonükleik asit) biyosentezindeki temel bir metabolik bozukluğa bağlı olduğu düşünülmektedir. Folat, B12 vitamini, çinko ve diğer vitaminler doğrudan ya da dolaylı olarak bu yolda rol oynamaktadır (58,59).

Folat ve B12 vitamini dışında, E vitamini, tiamin, riboflavin, pantotenik asit ve C vitamini eksikliği ile A vitamini ve retinoik asit fazlalığının NTD oluşturabileceği deneysel olarak gösterilmiştir. Sitotoksik bir ajan olan retinoik asidin protein sentezini ve DNA oluşumunu yavaşlatarak veya bozarak teratojen etki gösterdiği düşünülmektedir (60).

Eser elementlerden iyot eksikliği, çinko ve kadmiyum eksikliği veya fazlalığı, demir ve manganez eksikliği, bakır ve krom fazlalığı üzerinde durulmuştur. Özellikle çinko eksikliğinin rolü olabileceği ileri sürülmüştür (61).

Diyetsel faktörler arasında küflü patates, sert su, pişmiş konserve et, nitritlenmiş et, aşırı çay tüketimi, dondurma, beyaz ekmek gibi birçok besin maddesi sayılmaktadır. Bununla beraber, vitamin takviyesinin bazı diyetel toksinlerin teratojenik etkisini önleyebileceği öne sürülmüştür (17,62).

2.4.NTD'lerde Epidemiyoloji ve İnsidans

NTD'nin epidemiyolojisi çeşitli ülkelerde, coğrafi bölgelerde ve değişik ırklarda farklı bulunmuştur. Dünya genelinde 1-3/1000 olan insidans Londra'da 3/1000, Avrupa da 2/1000'dir. En yüksek oranlar İngiliz Adalarında, başlıca İrlanda ve Galler bölgesinde bildirilmiştir. Bu bölgede anensefali prevalansı 3,05-6,79/1000, meningomyelose prevalansı ise 3,33- 4,13/1000 olarak bulunmuştur. Mısır ve Lübnan'da da anensefali prevalansı yüksektir. Fransa, Norveç, Macaristan, Çekoslovakya, Yugoslavya ve Japonya'da prevalans düşüktür (0,1-0,6/1000) (17). Doğu batı gradienti söz konusudur. İngiliz Adalarında prevalans en üst düzeyde iken, Japonya'da en düşüktür. Amerika'nın kendi içinde bile, doğu yakasında prevalans batı yakasından daha yüksektir (63). NTD insidansı ırklara ve cinsiyete göre de farklılık göstermektedir. Siyah ve sarı ırkta, özellikle anensefali insidansı beyaz ırka göre düşük bulunmuştur. Amerikalı zencilerde insidans 0,1-0,4/1000 iken beyazlarda 1/1000'dir (37).

Türkiye, NTD insidansı yüksek olan ülkeler arasındadır. Toplam NTD insidansı 1,4-9,7/1000 arasında bulunmuştur. Ancak, ülkemizde bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalar oldukça az sayıda ve yetersizdir (Tablo 3) (Tablo 4).

Tablo 3: Türkiye’de NTD insidansı

Tarih	NTD %0	Referans
1960-73 (İstanbul)	2,8	İlter ve ark.
1976-86 (İstanbul)	1,6	Yüksel ve ark.
1980-84 (İstanbul)	3,4	Dağoğlu ve ark.
1981-85 (İstanbul)	6,3	Yalın ve ark.
1983 (İstanbul)	3,0	Altınok ve ark.
1985 (Adana)	9,7	Yücesoy ve ark.
1988 (Bursa)	5,8	Akar ve ark.
1990 (Elazığ)	5,6	Güvenç ve ark.
1988-95 (Ankara)	2,7	Himmetoğlu ve ark.
1990-94 (Türkiye)	3,0	Tunçbilek ve ark.
2000-04 (İzmir)	1,5	Mandıracı ve ark.

Tablo 4: Türkiye’de Anensefali insidansı

Tarih	Anensefali %0	Referans
1969	1,8	Say ve ark.
1976	1,9	Buckley ve Erten
1978	2,2	İlter ve ark.
1981	2,5	Çacdar ve ark.

1970’lerde NTD insidansının birçok ülkede azaldığı dikkati çekmiştir. Örneğin; İskoçya’da spina bifida insidansı 1974- 82 yılları arasında 3/1000’den 1,8/1000’e, anensefali insidansı ise 2,2/1000’den 1,4/1000’e düşmüştür. Aynı eğilim Kuzey İrlanda, ABD, Avustralya ve Galler’de de görülmüştür. Nedeni tam olarak bilinmemekte birlikte prenatal tanı yöntemlerinin gelişmesi, beslenme koşullarının düzeltilmesi, riskli annelere vitamin ilave edilmesinin bu düşüşte etkili faktörler olabileceği düşünülmektedir.

2.5. NTD'lerin Önlenmesi:

NTD'lerde uzun dönem sonuçları incelendiğinde tablonun oldukça ciddi olduğu görülmektedir. Cerrahi tedaviye rağmen mortalite ve morbiditesi yüksektir. Erken cerrahi tedavi gören vakaların bir kısmı minimal handikaplarla yaşarken, diğerleri çeşitli derecelerle çevreye bağlı olarak yaşamlarını sürdürebilmektedir. Şüphesiz sonucu belirleyen birçok faktör vardır. Bunlar defektin yeri, boyutları, hidrosefali gelişim hızı, enfeksiyon, Arnold Chiari varlığı, cerrahi yaklaşım ve yöntem, rehabilitasyon ve ailenin motivasyonu gibi geniş bir alana yayılmaktadır. Tablo tümüyle göz önüne alındığında bu tür anomalilerden korunmanın önemi daha da artmaktadır (64).

Nöral tüp defektlerinin önlenmesine yönelik yaklaşımlar iki grupta toplanabilir:

1. Genetik danışma ve prenatal tanı
2. Çevresel faktörlerin iyileştirilmesi

1. Genetik Danışma ve Prenatal Tanı:

Genetik danışma, aileye NTD'lerin nedenlerinin, prognozunun, tekrarlama risklerinin, korunma yöntemlerinin ve prenatal tanı olanaklarının anlatılmasını içerir. Prenatal tanı yöntemleri arasında amniosentez ve ultrasonografi önemli yer tutar. Maternal serumda α -feto protein (AFP) tayini gebeliğin 16-18. haftalarında yararlıdır; değerler yükseldiği zaman ultrasonografi ve amniosentez ile hasta takip edilmelidir.

Amniosentez, gebeliğin ilk 4 ayında amnion sıvısı alınarak α -fetoprotein düzeyinin tesbit edilmesini sağlar. Fetusta NTD varsa amnion sıvıda α -fetoprotein düzeyi yüksek çıkacaktır. Anne serumunda α -fetoprotein ölçümü rutin bir işlem değildir. Ancak NTD yönünden riskin yüksek olduğu hallerde bir tarama testi veya ön inceleme için kullanılır. Major NTD olan gebe kadınlarda 16. haftada normal değerlerin 2- 10 katı bir yükseklik saptanmıştır.

Amniotik sıvıda asetilkolin esteraz tayini, NTD'lerin tespitinde kullanılan bir diğer yöntemdir. Asetil kolin esteraz fetal merkezi sinir sistemi (MSS) ve serumda bulunur, maternal serumda yoktur, normal amniotik sıvıda düşük düzeylerde bulunur. NTD'li fetusları yalancı (+) AFP'den ayırmada yardımcıdır. Fetusun ultrasonografi (USG) ile incelenmesi, gebelik haftasını, plasenta ve fetusun pozisyonunu, fetustaki majör anomalileri, amnion sıvısının miktarını tayin etmeye yarayan güvenilir bir yöntemdir. Gebeliğin 2. trimesterinde NTD'ler USG ile tanınabilmektedir. Gebelikte rutin USG ile bütün konjenital anomalileri olmasa bile bir kısmını saptamak önemlidir.

Günümüzde USG, yalnızca bir teşhis aracı olmakla kalmamakta, bunun yanı sıra diğer yöntemlerin etkinliğini arttıran, onların tehlikesini azaltan bir teknik olarak kullanılmaktadır. Örneğin, amniosentez için yol gösterici bir yöntemdir (17,65,66).

2.Çevresel Faktörlerin İyileştirilmesi: NTD gelişiminde etkili olan çevresel faktörlerden en çok üzerinde durulanlar; beslenme yetersizliği, çinko eksikliği, vitaminler özellikle folik asit eksikliğidir.

Yapılan pek çok çalışmada düşük sosyoekonomik gruptan gelen kadınlarda NTD'li çocuk doğurma riskinin, yüksek sosyoekonomik gruptan gelenlere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Sosyal sınıf farklılıkları diyetle alınanlar yanında kan vitamin düzeylerini de etkilemektedir. Smithells ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, gebeliğin ilk trimesterinde diyetle alınan besin öğeleri ile eritrosit folat, lökosit askorbik asit, eritrosit riboflavin ve serum A vitamini değerleri incelenmiş; diyetel ve biyokimyasal değerler I. ve II. sosyal sınıfta, III. IV. ve V. sınıftaki değerlerden daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca NTD'li bebeği olan 6 kadının ilk trimester eritrosit folat ve lökosit askorbik asit ortalama değerlerinin, kontrollerden önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır. Yine Laurence, İngiliz Adaları'nda yaptığı çalışmada sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde NTD prevalansını en yüksek bulmuştur. Bu ve diğer bazı çalışmalarda sosyal sınıf IV ve V'deki annelerin beslenme düzeyinin, I. ve II. sınıftaki annelerden daha düşük olduğu belirlenmiştir (67).

Konsepsiyon zamanı kış sonu veya ilkbahar aylarında olan kadınlarda NTD'ne daha sık rastlanması, sosyoekonomik durumun beslenmeye etkisinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir (68).

NTD'lerin oluşumunda vitaminlerin rolünü inceleyen birçok çalışmada, NTD'li gebeliklerde protein, C vitamini ve folik asit düzeylerinin düşük olduğu ve vitamin suplemantasyonu ile NTD insidansında belirgin bir azalma olduğu belirlenmiştir. Ayrıca maternal diyetin iyileştirilmesi ile NTD'li gebeliği olmuş kadınlarda tekrarlama riskinin azaldığı gösterilmiştir. Smithells ile Laurence ve arkadaşları, diyetel danışmanlık uygulayarak yaptıkları çalışmada, diyet eğitimi alan 103 kadından 3 NTD rekürrensi ve eğitim almayan 71 kişiden 5 NTD rekürrensi saptamışlardır. Bu 8 rekürrens yetersiz diyetle beslenen 45 gebe kadında meydana gelmiştir (%18), halbuki iyi ve orta diyet alanlarda hiç NTD tekrarı olmamıştır (69).

Bu çalışmalara dayanarak; NTD yönünden riski gebelere, özellikle gebeliğin ilk trimesteri dahil olmak üzere diyetin kalitesini düzeltmenin riski azaltması yanında fetüs üzerinde etkili olan bazı çevresel faktörleri de iyileştirebileceği söylenebilir.

Diyet eğitimi, okullarda sağlık eğitimi programının bir parçası olmalı; anne adaylarına yeterli ve dengeli bir diyetin ne olduğu ve böyle bir diyetin özellikle gebelik öncesi ve gebelik esnasında ne kadar önemli olduğu anlatılmalıdır.

Gebelikte Beslenme ve NTD ile İlişkisi Olan Vitaminler:

Gebelik, iştahın ve besin gereksinimlerinin değiştiği bir dönemdir. Gebelikte bazal metabolizma hızı normalin ortalama %20'si kadar artar. Bu artışın gerektirdiği besin öğelerinin karşılanması fetüsün normal gelişimi için olduğu kadar, anne sağlığı için de önemlidir.

Gebelikte fetüsün büyümesi, annenin aldığı besin öğelerinin plasenta aracılığıyla fetüse aktarılması ile mümkündür. Sağlıklı bir bebek dünyaya getirebilmek için gebe kadının yeterli ve dengeli bir beslenme programı uygulaması gerekir. Gebelikte, özellikle 20. haftadan sonra fetüs ve plasentanın ihtiyaçlarını karşılayabilmek için besin maddelerine olan gereksinim artar. Gebelikte ihtiyaç duyulan toplam fazladan kalori miktarı 80.000 kcal.'dir. Bu, günde 300 kcal. demektir. İngiltere'de gebelikte önerilen enerji miktarı günde 2400 kcal.'dir. Alınması gereken enerji miktarını belirlerken fiziksel aktivitenin de göz önünde bulundurulması yararlı olur (70,71).

Yeterli ve dengeli bir diyet, ihtiyacı karşılayacak kadar protein sağlar. Protein, büyüme gelişmenin yapı taşı oluşturduğu için çok önemlidir. Ancak, gebelikte proteinden zengin diyet uygulanmasının prematüre doğumları, doğum tartısı düşük bebeklerin doğmasını ve yenidoğan ölümlerini sıklaştırdığı bulunmuştur (72).

2.6.1.A Vitamini:

A vitamini ve karoten plasentadan geçerek fetüste depolanır. Annedeki A vitamini eksikliği fetüse yansiyarak düşük doğum tartılı bebek ve prematüre doğumlara yol açmaktadır. Çok ağır A vitamini eksikliği gösteren annelerin bebeklerinde prematüreliliğin yanı sıra mikrosefali, anoftalmi ve görme kusurları bildirilmiştir. Bununla birlikte, yüksek doz A vitamininin insanlarda teratojen etkisini gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Yüksek doz A vitamini alan annelerde spontan abortusların yanı sıra fetüste kulak malformasyonları, yarı damak, konjenital kalp hastalıkları, aralarında

NTD' nin de bulunduğu MSS anomalileri tanımlanmıştır (73). Teratojen etki iki şekilde olmaktadır:

1. Direk sitotoksik etki eder.

2. DNA ile etkileşerek farklılaşmada gecikmeye ve protein sentezinin inhibisyonuna neden olur (74).

İzotretinoin insanlarda teratojen etkili olup kulak malformasyonları, yarık damak ve açık NTD' ne neden olur. Seller ve arkadaşları, NTD gelişmesi açısından kıvrık-kuyruklu farelerde ilginç gözlemler yapmışlardır. Gebeliğin 8. gününde fareye 5mg/kg (15.000 IU/kg'dan fazla) A vitamini verilmesinin NTD gelişecek yavru sayısını arttırdığı, aynı dozda A vitamininin 9. gün verilmesinin ise koruyucu etki yaptığı saptanmıştır (60).

Gal ve arkadaşları, spina bifida ile anne serumunda A vitamini düzeyinin yüksek olması arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır. Akne tedavisi amacıyla yüksek doz A vitamini analogu kullanan annelerden doğan bebeklerde oldukça spesifik bazı kusurlara rastlandığı bildirilmiştir. Rosa, izotretinoin kullanılmasına bağlı 8 spontan düşük vakası belirlemiştir (60).

Erişkinde 50.000 IU/gün dozun kronik kullanımında A vitamininin toksik etkisi görülmekte, çocuklarda toksisite daha kısa bir sürede 20.000 IU/gün ile ortaya çıkabilmektedir.

A vitamini analogları son birkaç yıldan bu yana akne tedavisi amacıyla kullanılmaktadır. Akne gelişebilecek yaştaki her genç kızın gebe kalabilecek yaşta olduğu kesindir. Bu nedenle etretinal, izotretinoin veya yüksek dozda A vitamini tedavisi sırasında gebeliği önleyici etkin önlemlerin alınması gerekir. Bu ilaçların teratojen etkilerinin kapsamı bilinmemektedir. Bu nedenle ileriye dönük çalışmalara gerek vardır.

2.6.2. Folik Asit:

Gebelikte serum ve eritrositlerdeki folat konsantrasyonu da azalır. Gebe kadınların bir kısmında gebeliğin sonlarına doğru bir miktar megaloblastik değişiklikler meydana gelir. Normal gebelikte ikinci trimesterden sonra folik asit düzeyinde düşme görülür. Bu düşme lohusalıkta normale döner. Folik asit eksikliği pek çok gebelikte birinci trimesterde bulunur. Folat konsantrasyonlarının düşük olması gebelik prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir.

İnsanlarda folik asit eksikliğinin nedenleri çeşitlidir (70,75):

1. Diyetin folik asit ve C vitamininden yetersiz olması veya besinlerin hazırlanması, pişirilmesi, saklanması için uygulanan işlemlerin folik asit değerini azaltması.
2. İnce bağırsakların üst kısmında bir bozukluk olması (diyare, tropikal sprue, çölyak gibi) emilimi olumsuz yönde etkiler. Bazı ilaçlar; oral kontraseptifler, barbitüratlar, diantin, alkol gibi, poliglutamatları hidroliz eden konjugaz enziminin çalışmasını engelleyerek megaloblastik anemiye neden olabilirler.
3. Folik asidin metabolizmasındaki işlevini engelleyen bazı etmenler de yetersizliğe neden olabilmektedir. Antifolik asit etkinliği gösteren moleküller, diüretikler ve diğer bazı ilaçlar folik asidin metabolizmada etkili olmasını önlerler. Ayrıca folik asit metabolizmasındaki doğumsal bozukluklar da yetersizlik nedeni olabilir. Demir eksikliğinde folik asidin kullanımının bozulduğu bildirilmiştir.
4. Karaciğer hastalıklarında ve B12 vitamini yetersizliğinde folik asidin hücreye girmesi engellendiğinden idrar ve safra ile atımı artar, böylece metabolizmada kullanılma oranı düşer.
5. Folik asit gereksinmesinin artmış olması megaloblastik anemi ve diğer eksiklik belirtilerinin oluşum nedenlerindedir. Metabolizma hızının arttığı hipertroidizm, gebelik, emzicilik ve büyüme-gelişme dönemlerinde folik asit gereksinmesi artar. Bu gibi durumlarda normal diyet yetersiz kalabileceği için gerekli ilaveler yapılmalıdır.

Folik asit yardımcı enzimi nükleik asit yapımı ile ilgili tepkimelere girdiğinde hücre çoğalması ve kan hücrelerinin yapımı için gereklidir. Hücre bölünmesinin en hızlı olduğu bir dönem olan gebeliğin ilk trimesterinde folik asit eksikliğinin görülmesi konjenital anomalilerin açıklanmasına yardım eder.

Folat eksikliği ile NTD arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok araştırma yapılmıştır. İngiliz Adaları ve Güney Galler'de yapılan bir çalışmada, folik asit ilavesinin NTD tekrarlama riskinin azalmasında oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. İlk trimester süresince embriyonun folik asit sağlayamayışının NTD gelişiminde hemen hemen kesin sayılabilen etyolojik bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır (57).

SED düşük çevreden gelen kadınların gebelikleri esnasında ilk trimesterde kan folik asit düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur. Buna dayanarak daha sonra çeşitli araştırmacılar, NTD'li çocuğu olan annelerde yeni bir gebelikten önce nutrisyonel faktörlerin düzeltilmesi ve folik asit ve/veya folik asit içeren multivitamin takviyesi yaptıkları gruplarda kontrollere oranla NTD riskinin azaldığını göstermişlerdir.

Smithells çalışmasında, gebelikten önce diyet düzenlemesi ve vitamin takviyesi yapılan annelerde yineleme riskini %0,6 takviye yapılmayan anneler bu oranı %11,5 olarak bulmuştur. (14,74) Yine İrlanda' nın kuzeydoğu bölgesinde yapılan bir çalışmada ek folik asit verilen kadınlarda tekrarlama riski 8/1000 iken, ek folik asit verilmeyen kadınlarda risk 46/1000 bulunmuştur. Sonucu oldukça anlamlı ($p=0,009$) çıkan bu çalışmada tekrarlayan kadınların çoğunluğunun düşük sosyoekonomik gruptan geldiği bildirilmiştir (56).

Smithells ve arkadaşları, yaptıkları prospektif bir çalışmada NTD'li bebeği olan kadınların ortalama eritrosit folat ve lökosit askorbik asit düzeylerinin, NTD'siz bebeği olan kadınlardan daha düşük bulmuşlardır. Leurence ve arkadaşları, yetersiz beslenme ile NTD arasındaki ilişkiden yola çıkarak riskli annelere diyetel danışmanlık vermişler, eğitim alan grupta diyetel alışkanlıkların düzeltilmesiyle NTD tekrarının azaldığını göstermişlerdir. Diyet eğitiminin etkisini inceleyen diğer çalışmalar da, yeterli ve dengeli bir diyetle beslenen kadınların kötü beslenen kadınlardan daha az oranda NTD insidansı ve rekürrens riskine sahip oldukları ve diyetel danışmanlığın NTD insidansını azaltmada etkin olabileceği sonucuna varılmıştır (54).

Folik asit eksikliği, diyetle alımının az olmasından kaynaklanabileceği gibi metabolizmadaki bir bozukluk veya besinlerin hazırlanması, pişirilmesi, saklanması aşamalarında uygulanan hatalı işlemlere de bağlı olabilir. Folik asitin en yoğun olarak bulunduğu besinler karaciğer ve diğer organ etleri ile kurubaklagiller ve yeşil yapraklı sebzelerdir (77).

Pişirme ile besinlerin folik asit değeri azalmaktadır. Kayıp oranı pişirme yöntemine göre değişir. Kızartma yöntemi ile pişen etlerde folik asit kaybı az, sulu ısıda pişirmede daha yüksektir. Etler ızgara yapılırken damlayan su ile kayıp olmaktadır. Sütün pastörize edilirken folik asit kaybı olmazken, kaynatma ile sütteki folik asit kaybının ortalama %30 olduğu sanılmaktadır. Pişirme ile sebzelerde de önemli ölçüde kayıplar olmaktadır. En çok kayıp, bol suda pişirilen sebzenin suyunun atılması ile olur.

Bu yöntem ile pişirilen sebzelerde kayıp oranı %90-95'e çıkmaktadır. Bu esnada sebzelerdeki C vitamini de kaybolduğundan folik asidin kullanılma oranı daha da düşmektedir. Kısa sürede ve suyunu atmadan pişirme sürecinde folik asit kaybı daha azdır. Kaynama derecesinin altındaki suda (80-85°C) 10-15 dakika pişirilmiş yumurtada kayıp çok azdır. Mayalandırma besinin folik asit değerini arttırdığından, bu yöntemle hazırlanan besinlerin folik asit içeriği artar. Yoğurtta süttekinin 3 katı folik asit içeriği olduğu bildirilmiştir. Pişirme yöntemlerine dikkat edilirse normal bir diyet folik asit gereksinmesini karşılayabilir (75).

2.6.3 Vitamin B12:

Homosisteinden tetrahidrofolik asit (THFA) aracılığıyla metionin sentezlenmesi için metilkobalamin gereklidir. Vitamin B12 eksikliğinde metilkobalamin oluşamaz ve bağırsak epiteli, kemik iliği, saç gibi hızlı büyüyen dokularda DNA sentezi yapılamaz. Bu durum hücre bölünmesini etkilediği için megaloblastik anemi ve konjenital anomalilere neden olabilmektedir. Vitamin B12'nin deoksiadenozil şekli ise metil malonil koenzim A'nın süksinil koenzim A'ya dönüşümünü sağlayan metil malonil koenzim A mutaz enziminin kofaktörüdür. Vitamin B12 eksikliğinde hücrelerde yeterli miktarda adenoil kobalamin bulunmadığından, metil malonil koenzim A metabolizması bozulur. Bu ise idrarla metil malonik asit atımının artmasına ve merkezi sinir sistemi bozukluğuna neden olur.

Vitamin B12 eksikliğinin başlıca 3 nedeni vardır:

1. Gıdalarla alımının az olması,
2. Absorbsiyonun az olması,
3. Utilizasyonun yetersiz olması.

Diyette protein, folik asit ve A vitamini gibi besin öğelerinin yetersizliği bağırsak mukozalarının bozulmasına neden olduğundan B12 vitamininin emilimini olumsuz yönde etkiler. Fazla alınan alkolün B12 vitamininin emilimini etkilediği bildirilmiştir (75,78).

B12 vitamini yalnız hayvansal kaynaklı gıdalarda bulunduğu için, gereksinmenin arttığı hallerde diyetle yeteri kadar B12 vitamini alınamaması veya besinlere uygulanan işlemlerin vitamin kaybını arttırması bu vitaminin yetersizliğine zemin hazırlar. Vejeteryan annelerde ve çocuklarında B12 vitamini eksikliğine rastlamak olasıdır.

NTD'li anneler üzerinde yapılan çalışmalarda kanda riboflavin, folik asit ve C vitamini ile birlikte B12 vitamini düzeyleri kontrol gruplarına kıyasla daha düşük bulunmuştur (79). Bu vitaminlerden B12 ve folik asit, DNA sentezindeki görevlerinden dolayı daha çok ilgi çekmiş ve araştırmalara teşvik etmiştir. Bir folik asit antagonisti olan metotreksatin NTD' ne yol açtığı kesinlikle kanıtlanması, folik asidin emilim ve metabolizmasını etkileyen bazı ilaçların NTD etyolojisinde rolü olabileceğine ilişkin yayınlar, B12 vitamini eksikliği veya metabolizmasındaki bir bozukluğun folik asit metabolizmasına olumsuz etki yapacağına ilişkin çalışmalar, ayrıca folik asit ve B12 vitamininin DNA sentezinde rol alması NTD etyolojisinde bu vitaminlere duyulan ilgiyi arttırmıştır (80).

Folik asidin vücutta en önemli görevi pürin ve timin sentezinde, DNA ve protein sentezinde rol almasıdır. Bu yüzden selüler gen replikasyonu için gereklidir. B grubu vitaminler, özellikle B12 vitamini ve folik asit eritrosit formasyonu ve fetüsün büyümesi için gereklidir. Prolifere olan hücrelerin folat gereksinmesi daha fazladır (81). NTD etyolojisinde üzerinde en çok durulan çevresel faktör folat yetersizliğidir. Bu yetersizlik, besinlerle yetersiz alınmasına bağlı olabileceği gibi folik asit metabolizması bozukluğuna veya dolaylı olarak folik asit metabolizmasını etkileyen B12 vitamini metabolizması bozukluğuna bağlanabilir.

3. MATERYAL VE METOD:

Bu çalışma, OMÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ve Samsun Doğumevi'ne başvuran gebe kadınlarda gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya gebelik haftasından bağımsız gönüllü olarak katılan 18-44 yaşlar arasındaki toplam 1500 gebe dahil edildi. Tüm hastalara; folik asit, demir, multivitamin preparatları kullanımı ile ilgili bilgilerini değerlendirmek için hazırlanmış bilgi formları dolduruldu. Formlarda; yaş, öğrenim durumu, meslek, obstetrik öykü gibi demografik özellikleri ortaya çıkaran sorulara ek olarak gebelik öncesi ya da gebeliğin erken döneminde folik asit içeren tablet kullanıp kullanmadığı, folik asit kullanan olguların ilaca nasıl ve kimin tavsiyesi ile (doktor, hemşire, eczacı vs) başladıkları ve kullandıkları preparatlar öğrenildi. İlaç ismini hatırlayamayan hastaların kullandıkları preparatlar hastaların sağlık karnelerinden bakılarak öğrenildi. Bunun yanı sıra, gebelere; 1-Folik asitin ne olduğu 2-Kaynak olarak folik asitin nelerden alınabileceği 3-Nöral tüp defektinin nasıl bir hastalık olduğu 4-Folik asit kullanımı ile NTD arasındaki ilişki, özel hazırlanan bir anket formu kullanılarak sorgulandı. Nöral tüp defektinin fetus gelişiminin erken dönemlerinde beyin ve omurilik hücrelerinin oluşturduğu tüpe benzer bir yapı ile ilgili bir doğum defekti olduğunu bilen gebelerin ve gebelik öncesi dönemde ve gebeliğin erken dönemlerinde folik asit kullanımının nöral tüp defekti oluşma riskinde değişiklik yapıp yapmadığını soruldu.

Çalışmamız için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Etik Kurulu 2008/162 nolu kararı ve T.C. Sağlık Bakanlığı'ndan, Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün B.10.0.THG.0.10.00.02.251-19-31341 sayılı kararı sonucu onay alındı.

İstatistiksel analiz: Çalışma sonunda elde edilen bütün verilerin istatistiksel değerlendirilmesi, SPSS for Windows 13.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U Testi ve Ki-Kare testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ve Samsun Doğumevi'ne başvuran 1500 gebe çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan gebelerin yaş ortalaması 27,6+/-5,8 (18-44 yıl) idi.

Çalışmaya katılan olguların öğrenim düzeyi incelendiğinde; %67'si (995 gebe) ilk ve ortaokul, %16'sı (243 gebe) lise ve %17'si (262 gebe) üniversite mezunu idi. Gebelerin %80'i ev hanımı, %7'si eğitimci, %6'sı sağlık personeli, %3'ü diğer kamu personeli ve %4'ü diğer meslek grubu idi. Olguların %43'ü (645 gebe) nullipar ve %22'si (332 gebe) multipardı. Tüm gebeliklerin %93,5'i (1403 gebe) tedavisiz, %6,5'i (97 gebe) tedavi ile ve tedavi olanların da %64'ü (62 gebe) IVF ile ve %36'sı (35 gebe) konvansiyonel yöntemlerle gebe kaldıklarını belirttiler (Tablo 5). Gebeliklerin %73'ü planlı idi.

Tablo 5: Olguların demografik özellikleri

	n	%
İlkokul	783	53
Ortaokul	212	14
Lise	243	16
Üniversite	262	17
Meslek		
Ev Hanımı	1211	80
Eğitimci	103	7
Sağlık personeli	92	6
Diğer kamu personeli	37	3
Diğer meslek grubu	57	4
Gebelik Sayısı		
Nullipar	645	43
Multipar	332	22
Gebelik Oluş Şekli		
Tedavisiz	1403	93,5
Tedavi ile	97	6,5

Araştırmamızdaki gebeliklerin %62'si (931 gebe) prekonsepsiyonel dönem veya sonrasında başlayarak gebeliğin ilk trimesterinde folik asit kullanmıştı. Kullananların %15'i gebelik öncesi kullanmaya başlamıştı. Gebeliklerin %73'ü planlı olduğu halde yalnızca %9,4'ü (141 gebe) folik asit kullanmaya gebelik öncesi başlamıştı (Tablo 6).

Tablo 6:Olguların folik asit kullanım oranları

	<i>n</i>	%*	%
Folik asit kullananlar	931	100	62
Prekonsepsiyonel dönemde kullananlar	141	(15)	9,4
Yalnız ilk trimesterde kullananlar	790	(85)	52,6
Folik asit kullanmayanlar	569		38
Toplam	1500		100

*Folik asit kullanan grup

Gebeliğinin ilk trimesterinde folik asit kullanan 931 gebenin; %77'si ev hanımı, %8'i eğitimci, %8'i sağlık personeli, %3'ü diğer kamu personeli, %4'ü diğer meslek grubu idi. Öğrenim durumları ise; %47'si ilkokul, %14'ü ortaokul, %17'si lise, %21'i üniversite mezunu olarak bulundu. Folik asit kullanmayan 569 gebenin; %85'i ev hanımı, %6'sı eğitimci, %4'ü sağlık personeli, %2'si diğer kamu personeli, %3'ü diğer meslek grubu idi. Öğrenim durumlarına göre değerlendirildiğinde; %60'ı ilkokul, %13'ü ortaokul, %15'i lise, %12'si üniversite mezunu idi.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin tamamı incelendiğinde gebeliğin ilk trimesterinde folik asit kullanımı; ev hanımlarında %60, eğitimcilerde %68, sağlık personelinde %76, diğer kamu personelinde %71, diğer meslek grubunda ise %72 olarak bulundu. Aynı şekilde öğrenim durumlarına göre değerlendirme yapıldığında; ilkokul düzeyinde eğitim alanlarda %56, ortaokul düzeyinde %65, lise düzeyinde %65, üniversite düzeyinde eğitim alanlarda %75 olarak bulundu (Tablo 7).

Gebeliğin ilk trimesterinde folik asit kullanan 931 gebenin %15'i gebelik öncesi kullanmaya başlamıştı. Gebelik öncesi başlayan grup ile gebelik sonrası başlayan grup meslek ve öğrenim yönünden incelendiğinde, folik asit kullanmaya gebelik öncesi başlayanların %58'i ev hanımı, %17'si eğitimci, %18'i sağlık personeli, %3'ü diğer kamu personeli, %4' ü diğer meslek grubu idi. Bu grubun öğrenim durumu ise; %38'i

ilkokul, %10'u ortaokul, %13'ü lise ve %39'u üniversite idi. Folik asit kullanmaya gebelik sonrası başlayanların %81'i ev hanımı, %6'sı eğitimci, %6'sı sağlık personeli, %3'ü diğer kamu personeli, %4'ü diğer meslek grubu ve öğrenim durumları da; %49'u ilkokul, %15'i ortaokul, %18' i lise ve %18'i üniversite idi (Tablo 8).

Tablo 7: Grupların kendi içindeki folik asit kullanım sayısı ve yüzdesi

	Kullanan		Kullanmayan		Toplam	
	n(931)	%	n(569)	%	n(1500)	%
Eğitim Düzeyi						
İlkokul*	440	56	343	44	783	100
Ortaokul†	138	65	74	35	212	100
Lise‡	158	65	85	35	243	100
Üniversite	195	75	67	25	262	100
Meslek						
Ev Hanımı§	724	60	487	40	1211	100
Eğitimci	70	68	33	32	103	100
Diğer kamu personeli	26	71	11	30	37	100
Diğer meslek grubu	41	72	16	28	57	100
Sağlık personeli	70	76	22	24	92	100
Gebelik Sayısı						
Multipar	160	48	172	52	332	100
Nullipar	422	68	223	32	645	100
Gebelik Oluş Şekli						
Tedavisiz‡	855	61	548	39	1403	100
Tedavi ile	76	79	21	22	97	100

* İlkokul mezunları ile diğer; ortaokul, lise, üniversite mezunları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,005$).

† Ortaokul mezunları ile üniversite mezunu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,005$).

‡ Lise mezunları ile üniversite mezunları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,005$).

§ Ev hanımları ile sağlık personeli arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,005$).

|| Nulliparlar ile multiparlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,005$).

‡ Tedavi ile gebe kalanlar ile tedavisiz gebe kalanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,005$).

Tablo 8: Folik asite gebelik öncesi ve sonrası başlayan olguların demografik özellikleri

	Gebelik Öncesi		Gebelik Sonrası	
	n	%	n	%
Eğitim Düzeyi				
İlkokul	53	38	387	49
Ortaokul	15	10	123	15
Lise	19	13	139	18
Üniversite	54	39	141	18
Meslek				
Ev hanımı	82	58	642	81
Eğitimci	24	17	46	6
Sağlık çalışanı	25	18	45	6
Diğer kamu personeli	4	3	22	3
Diğer meslek grubu	6	4	35	4
Toplam	141	100	790	100

Çalışmaya alınan gebelerin tamamı incelendiğinde folik asit kullanımına gebelik öncesi başlama oranları, ev hanımları arasında %7, eğitimciler arasında %23, sağlık personeli arasında %27, diğer kamu personelleri arasında %11, diğer meslek grubu arasında %10 idi. Folik asit kullanımına gebelik sonrası başlama oranı ev hanımları arasında %53, eğitimciler arasında %45, sağlık personeli arasında %49, diğer kamu personeli arasında %60, diğer meslek grubundakiler arasında %62 idi. Folik asit kullanımına gebelik öncesi başlama oranı öğrenime göre değerlendirildiğinde ilkökul düzeyinde olanlar arasında %6, ortaokul olanlar arasında %7, lise olanlar arasında %8 üniversite olanlarda ise %21 olarak bulundu. Folik asit kullanımına gebelik sonrası başlama oranı ilkökul düzeyinde olanlar arasında %50, ortaokul olanlar arasında %58, lise olanlar arasında %57 üniversite olanlarda ise %54 olarak bulundu (Tablo 9).

Tablo 9: Grupların gebelik öncesi ve sonrası folik asit kullanım sayı ve yüzdeleri

	Gebelik Öncesi		Gebelik Sonrası		Toplam	
	(n=141)		(n=790)		(F.Asit Kul/Toplam)	
	n	%	n	%	n	%
Eğitim Düzeyi						
İlkokul*	53	6	387	50	440/783	56/100
Ortaokul†	15	7	123	58	138/212	65/100
Lise‡	19	8	139	57	158/243	65/100
Üniversite	54	21	141	54	195/262	75/100
Meslek						
Ev hanımı§	82	7	642	53	724/1211	60/100
Diğer meslek grubu	6	10	35	62	41/57	72/100
Diğer kamu personeli	4	11	22	60	26/37	71/100
Eğitimci	24	23	46	45	70/103	68/100
Sağlık personeli¶	25	27	45	49	70/92	76/100
Gebelik Sayısı						
Multipar	41	11	149	48	190/332	59/100
Nullipar	101	15	321	50	422/645	65/100
Gebelik Oluş Şekli						
Tedavisiz	141	9	790	52	855/1403	61/100
Tedavi ile	18	22	58	54	76/97	79/100

* İlkokul mezunları ile üniversite mezunları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,005$).

† Ortaokul mezunları ile üniversite mezunları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,005$).

‡ Lise mezunları ile üniversite mezunları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,005$).

§ Ev hanımları ile eğitimci ve sağlık personeli arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,005$).

|| Eğitimciler ile diğer meslek grubu çalışanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,005$).

¶ Sağlık personeli ile diğer meslek grubu çalışanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,005$).

Folik asit kullanmaya gebelik sonrası başlayanların %76'sı ilk sekiz haftada ve %24'ü 8-12. haftalar arasında başlamışlardı. 1500 gebenin %90'ı (1339 gebe) ilk trimesterde kadın hastalıkları ve doğum uzmanına gitmişti ve ilk 8 haftada doktora gidenlerin %51'i ilaç kullanmaya başlamıştı (Tablo 10).

Tablo 10: Olguların folik asite başlama ve ilk trimesterde doktora başvuru zamanı

	FA. Kullanma	Doktora başvurma	%
0-8.Hafta	598	1157	51
8.Hafta Sonrası	192	343	56
Toplam	790	1500	100

Çalışmamıza katılan tedavi ile gebe kalmış hastalarda ilk trimesterde folik asit kullanma oranı %79 idi. Tedavi ile gebe kalanların %22'si folik asit kullanmaya gebelik öncesinden başlamıştı. Tedavi olmadan gebe kalanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,005$).

Çalışmamıza katılan gebeler arasında demir preparatı kullanımı %67, kalsiyum preparatı kullanımı %15, multivitamin preparatı kullanımı %60 olmuştur. İlk trimesterde folik asit kullananlarda bu oranlar sırasıyla %70, %18, %72; folik asit kullanmayanlarda ise sırasıyla : %60, %11, %42 olarak bulunmuştur. Gebeliğin ilk trimesterinde, prekonsepsiyonel veya gebelik sonrası folik asit kullanan olguların, ilerleyen haftalarda kalsiyum, demir, multivitaminleri istatistiksel anlamlı olarak daha fazla kullandığı saptandı. ($p<0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Olguların demir, kalsiyum, multivitamin kullanımı ve folik asit kullanan ve kullanmayan grup içindeki sayı ve oranları

	Demir (+)		Kalsiyum (+)		Multivitamin (+)	
	n	%	n	%	n	%
F.Asit (+)	661	70	166	18	663	72
F.Asit (-)	346	60	61	11	237	42
Tüm Gebeler	1007	67	227	15	900	60

Ankete katılan gebelere folik asit ile ilgili sorular sorulduğunda; kaynağı konusunda bilgi sahibi olma %22; folik asitin B grubu bir vitamin olduğunu bilme oranı %13 idi. Nöral tüp defekti, anne karnındaki bebek gelişiminin erken dönemlerinde beyin ve omurilik hücrelerinin oluşturduğu tüpe benzer bir yapı olan nöral tüple ilgili bir defekt midir sorusuna evet cevabı veren gebelerin oranı %8; folik asit kullanımı nöral tüp defekti riskini azaltır sorusuna doğru yanıt verenlerin oranı %6 olarak bulundu.

Sorulara doğru yanıt verenlerin oranı folik asit kullananlar arasında: %25; %16; %9; %8 olarak, soruya cevap veren folik asit kullanmayan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olmuştur ($p<0,05$).

Doğru yanıt verme oranları eğitim düzeyleri arttıkça istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmaktadır. Eğitimi ilkökul olanlarda sırasıyla: %8; %2; %1; %1, ortaokul olanlarda sırasıyla: %9; %7; %2; %2, lise olanlarda: %33; %20; %5; %3, üniversite olanlarda ise sırasıyla: %62; %45; %36; %30 olarak bulunmuştur. Buna ek olarak soruya doğru yanıt verme oranı en az ev hanımlarında ve en fazla sağlık personeli ve eğitimcilerde bulunmuştur. Ev hanımları arasında sırasıyla: %13; %7; %2; %2, eğitimciler arasında sırasıyla: %55; %48; %34; %30, sağlık personeli arasında sırasıyla: %88; %57; %38; %34, diğer kamu personeli arasında sırasıyla: %38; %7; %14; %7, diğer meslek grubunda sırasıyla: %18; %13; %13; %9 olmuştur (Tablo 12).

Tablo:12: Ankete katılan gebelerin folik asit ve NTD ile ilişkisi ile ilgili sorulara doğru yanıt verme oranlarının dağılımı

	F.Asit Kaynakları		F.Asit Grubu		NTD Tanımı		F.Asit NTD ilişkisi	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Eğitim Düzeyi								
İlkokul*	22	8	5	2	2	1	2	1
Ortaokul †	8	9	6	7	2	2	2	2
Lise ‡	26	33	16	20	4	5	2	3
Üniversite§	55	62	40	45	32	36	28	30
Meslek								
Ev Hanımı	55	13	27	7	9	2	10	2
Eğitimci¶	24	55	21	48	15	34	13	30
Sağlık personeli ≠	23	88	15	57	10	38	9	34
Diğer kamu personeli	5	38	1	7	2	14	1	7
Diğer meslek grubu	4	18	3	13	3	13	2	9
F. Asit Kullanan °	84	25	54	16	32	9	29	8
F. Asit Kullanmayan	27	15	13	8	7	4	6	2
Toplam	111	22	67	13	38	8	35	6

* İlkokul mezunlarında lise ve üniversite mezunlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

† Ortaokul mezunlarında lise ve üniversite mezunlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

‡ Lise mezunlarında ortaokul ve ilkokul mezunlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

§ Üniversite mezunlarında ilkokul, ortaokul ve lise mezunlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

istatistiksel olarak

|| Ev Hanımları ile tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

¶ Eğitimciler ile ev hanımı, sağlık personeli, diğer kamu personeli ve diğer meslek arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

≠ Sağlık personeli ile tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

°Folik asit kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

5. TARTIŞMA

Folik asitin nöral tüp defektini önleme etkisi konusundaki araştırmalar 1980'lerde başlayıp 1990'larda yoğunlaşmıştır. İlk çalışmalar daha önce NTD'li çocuk doğurmuş kadınlarda tekrarı önlemek için folik asit kullanımı konusunda iken, 1981 yılında Laurence ve arkadaşları kontrollü randomize bir çalışma ile istatistiksel olarak anlamlı olmasa da (göreceli risk %0,40) folik asitin NTD tekrarını önlemede bir etkisi olduğunu düşünmüşlerdir (82). Daha sonraki çalışmalarda ise folik asitin tüm gebeliklerde NTD'leri önlemede etkisi olduğu belirlenmiştir. Daha önceki gebeliklerinde NTD öyküsü olan 1200 kadının katıldığı çok merkezli randomize kontrollü bir izlem çalışmasında konsepsiyondan en az bir ay öncesinden başlayarak ilk üç gebelik ayı süresince günde 0,4 mg folik asit alınmasının NTD riskini 3,6 kez azalttığı bulunmuştur. Çin' de yapılan ve yaklaşık 250.000 kadının izlendiği bir kohort çalışmada 0,4 mg folik asit kullanan kadınların NTD'li bebek doğurma riskinin yüksek prevalansa sahip olan bölgelerde %85, düşük prevalansa sahip olan bölgelerde ise %40 oranında azaldığını göstermiştir (82,83).

Birçok çalışma göstermektedir ki doğurgan çağıdaki tüm kadınların günde 0,4 mg folik asit almasının sağlanması gerekmektedir. Bu sonuca birçok ülkede diyetlere düzenli olarak folik asit eklenmesi sonucunda NTD insidansında düşme sağlanması ile ulaşılmıştır. Avrupa' da NTD insidansının en fazla olduğu ülke İrlanda' da 1980'lerde %0,27 olan prevalansın 1994 yılında %0,15'e gerilediği bildirilmiştir. ABD'de 1998 yılından itibaren doğurgan çağıdaki tüm kadınların günde 0,4 mg folik asit kullanmasının sağlanması amacıyla tahıl ürünlerine folik asit eklenmesine başlanmıştır (84,85).

Sonuç olarak ülkemizde de NTD sıklığının göreceli olarak yüksek olduğu düşünüldüğünde, doğurganlık çağıdaki kadınların folik asit kullanımının sağlanması ile önemli bir ilerleme sağlanabilir. Bu çalışma göstermiştir ki gebelerimizin prekonsepsiyonel dönemde folik asit kullanımı yetersizdir.

Bizim çalışmamızda prekonsepsiyonel dönemden itibaren folik asit kullanımı %9,4'dür. Tüm gebeliklerin %62'si prekonsepsiyonel veya gebelik sonrası başlayarak, gebeliğin ilk trimesterinde folik asit kullanılmıştı. Gebeliklerin %73' ünün planlı olduğu düşünülürse, folik asit kullanımına gebelik öncesi dönemde başlanma oranının yalnızca

%9,4 olması, konunun önemini göstermektedir. Nöral Tüp Defektleri; fetal gelişimin ilk 4 haftasında oluştuğu için ve henüz daha kadınlar gebe kaldıklarının farkında olmadıkları için ilk trimesterde folik asit kullanan gebelerin %72'si folik asiti etkili olan zamandan sonra kullanmaktadırlar ve bu nedenle NTD önlemekten çok vücuda vitamin desteği sağlamaktan başka işe yaramamaktadır.

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada Aslı Somurtkan ve arkadaşları; 128 gebeyle 2006'da yaptıkları çalışmalarında, tüm gebeliklerin %58,6'sının planlı olmasına rağmen, bu gebelerden %10,9'unun folik asit kullanmaya gebelik öncesi başladığını bildirmişlerdir. Gebeliğinin ilk üç ayında folik asit kullanım oranlarını da %65 olarak tespit etmişlerdir (86).

Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada Pınar Çakmak ve arkadaşları klinikte doğum yapan 500 kadının folik asitle ilgili bilgilerini sorgulamışlardır. Tüm gebeliklerin %73'ü planlı iken gebelik öncesi folik asit kullanımı %8; sadece ilk trimesterde folik asit kullanımı ise %63 olarak bulunmuştur (87).

Kanada'da yapılan bir çalışmada Pascale Morin ve arkadaşları 1800 gebe ile yaptıkları çalışmada ankete katılan gebelerin %27,5'i (%14,2'si spesifik olarak folik asit preparatı) gebelik öncesi folik asit kullanmaktadır (88).

Başka ülkelerde yapılan çalışmalarda gebelik öncesinden veya sonrasında başlayarak ilk trimesterde folik asit kullanımı değişik rakamlarda ve oranlarda bulunmuştur. Birleşik Arap Emirlikleri'nde yapılan çalışmada, Yousef M. Abdulrazzaq ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, gebelik öncesi folik asit kullanımını %12,2 ve ilk trimesterde kullanımı %54,3 bulmuştur (89). Hırvatistan'da folik asitin gebelikte kullanımı ile ilgili yapılan çalışmada Romana Gjergija ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Hırvat kadınları arasında gebelik öncesi folik asit kullanım oranını %14 bulmuştur. Gebelik boyunca vitamin ve folik asit kullanımı ise %66 bulunmuştur (90). Bu konuyla ilgili İsveç'te yapılan başka bir çalışmada ise Olausson ve arkadaşları gebelik öncesi folik asit kullanımını %70 olarak tespit etmişlerdir (91). Bu konuyla ilgili Amerika'da yapılan başka bir çalışmada ise Mark A. Canfield ve arkadaşları Teksas'da gebelik öncesi folik asit kullanımını %33 olarak bulmuşlardı. Hastaların %80'i de ilk trimester veya gebelik süresince folik asit kullanıyordu. (92) Avustralya'da Delia A.

Forster ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gebelik öncesi folik asit kullanımını %29 olarak bulmuşlardı, gebelik sırasında alanların oranı ise %79 idi (93).

İspanya'da yapılan Akdeniz Bölgesi'nde NTD önlemek için folik asit kullanımı ve farkındalığı başlığı altında Oriol Coll ve arkadaşlarının yaptığı, kliniklerinde doğum yapmış 1000 kadının folik asit kullanımı ve bilgisi üzerine yapılan çalışmada folik asitin gebelik öncesinden başlanarak kullanılması %8,1 olarak bulunmuştur. Hastaların %66,8'i ilk trimester veya gebelik sırasında herhangi bir zamanda kullanmışlardır (94).

Bu sonuçlarda da görüldüğü üzere, ülkemizde gebelik öncesi kullanım dünyanın diğer bölgelerine oranla çok düşüktür. Türkiye'de, Düzce ve Ankara'da, yapılan bu iki çalışma ve bizim çalışmamızın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; folik asit kullanım oranları sırasıyla: %65; %71; %62 ve gebelik öncesi kullanım da sırasıyla: %11; %8; %9,4 olmuştur. Düzce'de kullanım oranları biraz daha iyi olmakla beraber genel olarak ülkemizde folik asit kullanımı ve özellikle de gebelik öncesi kullanımı NTD daha sık olmasına rağmen pek çok ülkenin gerisindedir.

Gebelik öncesi folik asit kullanmaya başlayanların eğitim durumu ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde gebelik öncesi en sık başlayan grubun üniversite olduğu (%21) görüldü. Gebeliğinde ilk aylarda veya gebelik öncesi başlayarak folik asit kullanmayan gebelerin öğrenim durumları da doktora başvuru zamanları da, eğitilmiş ve mesleği olan, gruba göre daha az olarak bulunmuştur. Düzce ve Ankara'da yapılan çalışmalarda da, folik asit ve multivitamin kullanma oranları eğitim ve sosyoekonomik düzey yükseldikçe artmaktadır (86,87).

S.L. Carmichael ve arkadaşları , Lolkje T.W. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada eğitimle folik asit kullanımı ve farkında olma arasında çok güçlü bir bağ olduğunu göstermişlerdir (95,96).

Jordan H. Perlow ve arkadaşları, gebelikten önce folik asit kullanmaya başlama oranlarının demografik özelliklerini araştırdıkları çalışmalarında; yüksek okuldan daha fazla eğitilmiş olanlar arasında; %46,4 ve 4 yıldan az lise eğitimi olanlarda ise oran %1,2'dir (97).

D.A.Forster ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 30.000 USD geliri olan grupta folik asit kullanma oranını %84,8 bulurken, daha az kazanan grupta ise %65,8 bulunmuştur. Buna benzer oranlar eğitimi ortaokul olanlarda %63,7 üniversite olanlarda

ortalama %78 hatta ünivesiteyi yüksek derece ile bitirenlerde %84 iken daha az derece ile bitirenlerde %73 olmuştur (93).

Bizim çalışmamızda gebeliğin ilk üç ayında veya ilk trimesterde folik asit kullanmaya başlayan gebelerin kalsiyum ve demir preparatı kullanma oranları, folik asit kullanmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (Tablo 11).

NTD fetal gelişimin 22–28. günlerinde, pek çok hasta henüz gebe olduğunu bile fark etmeden önce oluştuğu için folik asit tedavisine gebeliğin birinci ayından sonra başlamak NTD’ni önlemek açısından fayda sağlamamaktadır. Bu nedenle Amerikan Halk Sağlığı Servisi gebe kalma ihtimali olan her kadının günde 400µg folik asit almasını önermiştir (86,98). 1992’deki bu öneriyi takiben pek çok ülke de benzer önerilerde bulunmuştur. “Türkiye’de Konjenital Malformasyon Sıklığı, Dağılımı, Risk Faktörleri ve Yenidoğanların Antropometrik Değerlendirmesi Araştırması-1993” sonucunda ülkemizde NTD’nin binde 3 sıklığında görüldüğü saptanmış ve Türkiye’ de sık görülen konjenital anomaliler arasında olduğu belirtilmiştir (99). Ülkemizde yapılan bir araştırmada daha önce NTD’li çocuk doğurmuş 190 kadına gebelikten en az 2 ay önce başlayıp en erken gebeliğin ikinci ayına kadar folik asit (5mg/gün) verilmesi sonucu NTD’nin tekrar etmediği izlenmiştir. Aynı çalışmada daha önce NTD’ li çocuk öyküsü olup folik asit kullanmayan hastalarda NTD, %4,04 oranında tekrar görülmüştür. NTD ile folik asit ilişkisi bu kadar net olmasına rağmen, üreme çağındaki kadınlarda konuyla ilgili bilgi eksikliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (100).

Bizim kendi kliniğimizde gebelik ister planlı ister plansız olsun ilk gebelik kontrolünde veya gebeliğini sonuna kadar kliniğimizde takip ettirmek isteyen tüm hastalara, ayrıca gebelik öncesi kontrol ve danışma için başvuran hastalarımıza ve yardımcı üreme teknikleri kullanılan hastalarımıza folik asit başlanmaktadır. Ancak kliniğimizin bölgedeki en büyük referans hastanesi olması nedeniyle gebeler başka merkezlerden sevk edilmekte ve genelde ilerleyen haftalarda başvurmaktadır. Dolayısıyla bu konuda esas görev gebelerin ilk karşılaştığı doktor veya diğer sağlık görevlilerine düşmektedir. Bizim çalışmamızda gebelerin %76’sının doktora ilk sekiz haftada başvurmakta olduğu ancak bu sürede folik asite başlama oranının %39 olduğu görülmüştür. Doktora ilk başvurudan sonra gebelerin bir kısmı da önerildiği halde, folik asit kullanmamaktadır. Bunun nedeni olarak da, gebeliğin ilk haftalarında ilaç kullanmaya karşı bulantı, iştahsızlık gibi uyum sorunları ve bilgi eksikliğine bağlı

kullanılan ilaçların bebeğe zarar vereceği düşüncesi olabileceği gibi başvuru doktorun da yeteri şekilde kullanımının önemini vurgulamaması olarak düşünülebilir.

Gebelik öncesi folik asit kullanım oranları, konu ile ilgili bilgi birikimine bağlı olarak ve eğitimle giderek arttığını göstermekte ve bu konudaki bilgi birikiminin kullanım oranlarını büyük oranda etkileyeceğini düşündürmektedir. Gebelik öncesi folik asit kullanmaya başlama oranları sağlık personeli (%27) , eğitimci (%23) veya diğer kamu personeli gibi meslek sahibi olan kadınlar arasında (%11) olması ev hanımları arasında (%7) daha az oranda olması, bu hastaların sosyal güvence veya ekonomik bağımsızlıklarının olmaması nedeniyle erken gebelikte kontrole gidememelerine bağlı olabilir.

İster gebelik öncesi isterse gebelik sonrası olsun gebelerin neredeyse tamamına yakını (%94) folik asit kullanmaya doktorunun tavsiyesi ile başlamaktadır. Bu da doktorlar dışında hastaları folik asit kullanımıyla ilgili olarak bilgilendirmenin son derece yetersiz olduğunu göstermektedir.

NTD'li bebek doğurmuş ya da kendilerinde yakın akrabalarında NTD öyküsü olan tüm çiftler, yeni bir gebelik öncesi folik asit kullanımı konusunda bilgilendirilmelidirler. Bu dönemde genetik danışmanlık verilmeli ve anne adayının günlük 4-5 mg folik asit kullanmaya başlaması sağlanmalıdır. Ayrıca NTD'li bebek doğurmuş ya da yakın akrabalarında NTD'li bebek doğurma öyküsü olan çiftlere yeni bir gebelik öncesi danışmanlık verilmeli ve günde 4-5mg folik asit kullanmaya başlaması önerilmelidir. Yakın gelecekte gebe kalmayı planlayan tüm kadınlar da, gebe kalma döneminde günlük 0,4-1 mg folik asit kullanmalıdırlar. Türkiye'de gebeliklerin %73'ünün planlanmış olduğu halde folik asit kullanımının az olduğu düşünülürse, bu amaca ulaşmak zor olabilir. Bu durumda temel gıda maddelerinin (ekmek, pirinç, un) folik asit ile zenginleştirilmesinin daha uygun olacağı düşünülebilir. Ayrıca doğurgan çağıdaki tüm kadınların günlük uygun miktarda folik asit preparatı kullanmaları sağlanabilir.

Ülkemizde NTD'lerinin önlenmesi için sadece uygun doz olan 0,4-1 mg folik asit içeren ve en sık kullanılanlardan biri günde üç kez alınması gereken ve diğeri de günlük gereksinimin çok daha fazlasını içeren olmak üzere kısıtlı sayıda preparat vardır. B vitamin kompleksleri, multivitaminler ve prenatal vitamin preparatları bu dozda folik asit içerebilirler. Bunların sürekli kullanımı pahalı olabilir, ayrıca diğer vitaminlerden

(örn. A vit) aşırı miktarda alınması sonucunu da doğurabilir. Bu gerekçeyle Sağlık Bakanlığı toplum genelinde NTD insidansının azaltılması için ilaç firmalarının uygun dozda folik asit içeren ekonomik preparatlar üretmelerini sağlamaktadır.

Çalışmada sorulara verilen yanıtlar incelendiği zaman görülmektedir ki, folik asitin fetusa yararları hakkında da bilgi yetersizliği mevcuttur. Eğitimli ve çalışan kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde folik asit kullanma ve neden kullandığının farkında olunması, artmaktadır. Ayrıca folik asit kullananlarda da sorulara doğru yanıt verme oranları az olmakla beraber doğru yanıt verenlerin çoğu da aynı zamanda folik asit kullanan gruptadır. Öğrenim durumuna ve mesleğe göre daha fazla veya az artmakla beraber her grupta doğru cevap veren kesimin folik asit kullanımı da daha yüksektir. Bu da gösteriyor ki konuyla ilgili doğru bilgileri olanlar daha çok kullanmaktadır ve bilgilendirme çok önemlidir. Buna örnek olarak; gebelerin çoğu anemiyi ve önemi hakkında yıllardır yürütülen bilinçlendirme programları ve gündelik hayatta daha sık karşısına çıkması nedeniyle daha fazla bilgi sahibi olduklarından dolayı, demir preparatlarının düzenli kullanılmasıdır. Ayrıca folik asit için verilen çoğu preparatın da demir preparatı olması nedeniyle tüm diğer preparatlardan daha fazla kullanılmaktadır.

Pınar çakmak ve ark. yaptığı, hastaların folik asit kullanımı ve farkındalıklarının değerlendirildiği bir çalışmada folik asit ile ilgili bilgi yetersizliği görülmüştür. Ankara Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Doğum Kliniği'nde yapılan bu çalışmada folik asitin B grubu bir vitamin olduğunu bilenlerin oranı %8'dir ve bunların %90'ı yüksekokul, %10'u da orta öğretim veya lise mezunudur. Bizde ise bu soruya doğru yanıt verme oranı %13 ve doğru cevap verenlerin yaklaşık %70'inin eğitimi üniversite idi. Folik asit içeren besinleri sıralayanlar ise %1'den azdır. Bizim çalışmada bu oran %22'dir (84). Ülkemizde yapılan farkındalık ile ilgili başka bir çalışmada, M. Ali Yüce ve arkadaşları tarafından Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. çalışmaya alınan hastaların %18,6'sı daha önce folik asiti duyduğunu, %6,4'ü ise folik asit kullanımının nöral tüp defekti görülme sıklığını azalttığını veya riskini ortadan kaldırdığını bildiklerini ifade ettiler. Buna ilaveten çalışmaya alınan üm gebeliklerin %71'i planlı olduğu halde, hastaların sadece %1'i prekonsepsiyonel dönemde folik asit kullanmışlardı. Gebelikte folik asit kullanma oranı ise %64,2 olarak saptandı (100).

Son üç yıl içinde doğum yapmış 818 kadının dahil edildiği bir ankette katılımcıların sadece %22'sinin folik asitle ilgili bilgisi olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada hastaların %13'ü folik asit ile NTD bağlantısını bildiklerini söylemişlerdir (98). Bizde ise bu oran folik asit NTD riskini azaltır sorusuna evet diyenlerin oranı ile tespit edilmiş ve %6 olarak ve NTD'nin ne olduğunu bilenlerin oranı %8 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada da bizim çalışmada olduğu gibi üniversite mezunlarının diğerlerine göre konuyla ilgili daha fazla bilgili olduğu görülmüştür. (100,101)

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre de gebelerin folik asit hakkında (hangi yiyeceklerde olduğu ve B grubu vitamin olduğu) bilgileri daha iyi olmasına rağmen NTD ile olan bağlantısını bilenlerin oranı daha düşüktür. Son zamanlarda sağlık hizmetlerinin yaygınlaştırılması ile vitaminler ile ilgili bilgilerin arttığı görülmektedir ancak farkındalık olmadığı ve hastalar vitamin desteğini sadece gebelik için bir destek tedavisi olarak gördükleri için NTD'ni önlemek için kullanım vitamin kullanma oranları yüksek olmasına rağmen çok düşüktür. Hastaların folik asitin NTD ile ilişkisi hakkındaki farkındalığını artırmaya yönelik kampanyalar ve çeşitli programlar yapılmalıdır.

Bizim çalışmamızda sosyoekonomik düzey ve eğitim yükseldikçe folik asit kullanım oranlarının arttığını ve folik asit hakkında bilgi sahibi olanların sayısında artış olduğu görüşünü deteklemiştir. Folik asitin kullanım nedeni için farkındalığı olanlarda kullanım oranları yüksek bulunmuştur.

Bölgemizdeki gebelerde gebelik öncesi folik asit kullanımının azlığı ve konuyla ilgili bilgilerin ve özellikle de farkındalıklarının yetersizliği, üreme çağındaki kadınların folik asitle ilgili daha ayrıntılı bilgilendirilmeleri gerektiğini düşündürmektedir. Bu amaçla öncelikle ebe, hemşire, sağlık memuru, aile hekimleri gibi hastaların ilk etapta ulaşacağı sağlık personelinin hastaları bilgilendirme yönünde eğitilmesi gerekmektedir. Ayrıca her ne sebeple olursa olsun sağlık kuruluşuna başvuran üreme çağındaki kadınlara folik asitle ilgili bilgi verilmesi ve kolay anlaşılabilir broşürler dağıtılması uygun olabilir. NTD'lerin önlenmesinde folik asit etkisinin duyurulması için ulusal çapta yukarıda örneklenen kampanyaların benzerleri düzenlenebilir. Bu kampanyalar üreme çağındaki tüm kadın ve erkekler ile sağlık personeli (doktor, ebe, hemşire, eczacı) hedef almalıdır. Birinci basamak sağlık kuruluşlarındaki çalışanların konuyla ilgili olarak eğitimi özellikle önemlidir.

Tüm gebelerde, gebeliğin başından itibaren kan hacmi artmaya başlar, bu gebeliğin sonlarına doğru 1 litreyi bulabilir. Eritrosit artmasına rağmen, bu artış, plazma artışını gerisinde kalır ve gebelerde kan dilue olur. Bu durumda yeterli demir almayan gebelerde “dilüsyonel anemi” olarak adlandırılan bir tablo ortaya çıkar. Bu nedenle tüm gebelerde hemoglobin, hematokrit ve eritrosit değerlerinde düşüş olur. Hemodilüsyona bağlı olarak folat düzeylerinin de gebelik öncesine göre düştüğü saptanabilir. Fetus büyüdükçe gereksinim daha da artar ve yeterli folik asit alınmazsa bu durum anemiye neden olabilir. Demir eksikliği anemisinin farklı olarak, folik asit eksikliğine bağlı anemide eritrositler normalden büyüktür. Daha çok folik asitin NTD ile ilgisi yönünden önemine değinmekle beraber anemi konusu da önemlidir. Gebelerde folik asit eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan aneminin önlenmesinde birbirinden farklı iki görüş vardır. İlk görüş normal beslenen gebelere ek olarak folik asit vermeye gerek olmadığı yönündedir. İskandinav ülkeleri bu görüşe göre hareket etmektedir. Aksine İngiltere, İrlanda gibi ülkelerde çoğu kadının folat depolarının yeterli olmadığı görüşü hakimdir ve tüm gebelere folik asit verme eğilimi mevcuttur. Yapılan çalışmalarda folik asit kullanmayan gebelerin % 21’inde eritrositlerdeki folat düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü’nün de önerileri doğrultusunda, çoğu merkezde tüm gebelere rutin folik asit alımı önerilmektedir.

Bu amaçla, gebeliğin ikinci üç ayından itibaren günlük 300-400 mikrogram (0.3-0.4 mg) folik asit kullanımı yeterlidir. Bunun anne ve gelişen embriyo açısından bir riski de bulunmamaktadır.

Daha önceden yapılmış olan pek çok çalışma göstermiştir ki; preeklampitik gebelerde sağlıklı gebelere göre plazma homosistein konsantrasyonlarının daha yüksek, folik asit düzeylerinin ise daha düşük saptanması; yüksek homosistein konsantrasyonu ile düşük folik asit düzeylerinin preeklampsinin patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Kassab ve ark. gebe ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, homosistein yüksekliğinin maternal hipertansiyona, proteinuriye, renal hasara, intrauterin gelişme geriliğine ve artmış fetal mortaliteye yol açtığını saptamışlardır. Patrick ve ark azalmış folik asit ve B12 seviyelerinin, preeklampitik hastalarda yüksek homosistein konsantrasyonlarına neden olduğunu göstermiştir. Bu nedenle NTD için folik asit kullanmamışsa bile hastalara multivitamin preparatları başlanmalıdır (102).

Dünya Sağlık Örgütü hemoglobin düzeyinin gebelerde 11gr/dl'nin altında olmasını anemi olarak kabul etmektedir. Çalışmamıza katılan tüm gebelerin %60'ı demir preparatı kullandıklarını belirtmişlerdir. Bu oran, Avustralya'da Delia A. Forster ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada %71,5 (93), Gökhan Göynüner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 64 , Portekiz'de Lunet N ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada demir preparatı kullanımı %55,4 olarak bulunmuştur (103). Ülkemizde anemi sıklığı ve beslenme yetersizlikleri göz önüne alınırsa bu oranın da artırılması gerektiği muhakkaktır.

Bu çalışmada ortaya çıkan sonuç, folik asit kullanım ve farkındalık oranlarının oldukça düşük olması dolayısıyla özellikle doktorların bu konuda halkı ve hastalarını bilgilendirmekteki rolünün öneminin yanı sıra, diğer temel sağlık hizmeti veren kişi ve kurumların da aynı hassasiyetle folik asit kullanımı ve gebelikte dikkat edilmesi gereken diğer konularla ilgili bilgilendirme yapmaları gerekliliğidir. Ayrıca kitle iletişim araçlarının da bu konudaki rolü unutulmamalı ve bu kaynağın da etkin bir şekilde kullanılması yoluna gidilmelidir. Bu sayede konu ile ilgili bilgi birikimi artırıldıkça folik asit kullanımı ve beraberinde anemi ve NTD insidansında azalmaya yol açacaktır. Bu nedenlerle gerektiğinde yeni eğitim programları geliştirilmelidir.

6. SONUÇLAR

1-Çalışmamızda gebelik öncesi ve ilk trimesterde folik asit kullanım oranları ülkemiz rakamları doğrultusunda bulunmuş olup batı ülkelerinin düzeyleri altında kalmaktadır.

2-İlk trimesterde folik asit kullanımı azdır ve buna ilaveten gebelik öncesi etkili kullanım oranları doğru zamanda başlanmadığı için oldukça düşük seviyelerdedir.

3-Folik asit kullanımı, eğitim düzeyi yükseldikçe artmaktadır.

4- Gebeler arasında folik asit hakkında ve folik asitin NTD'ni önlemek için kullanıldığı ile ilgili bilgi çok yetersizdir. Bu durum eğitim düzeyi ile ilişkili olarak artmakta, ilgili meslek gruplarında doğru bilgilenme oranı yükselmektedir.

5- Karadeniz bölgesinde NTD insidansının diğer bölgelerden daha fazla olması nedeniyle her ne sebeple olursa olsun sağlık kuruluşuna başvuran üreme çağındaki kadınlara folik asitle ilgili bilgi verilmeli ve kullanımının gerekliliği belirtilmelidir.

6-Gebelerde folik asit kullanımı ve Nöral tüp defekti hakkında bilgi ve farkındalık arttıkça kullanım da artmaktadır. Folik asit ile ilgili bilgi daha iyi olmasına rağmen farkındalık çok azdır ve bunun için kampanya, tanıtımlar düzenlenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Tunçbilek E. ve ark. Türkiye'de konjenital malformasyon sıklığı, dağılımı, risk faktörleri ve yenidoğanların antropometrik değerlendirmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 79-84
2. Berry RJ, Li Z, Erickson d, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China.
3. Janet Molzan Turan, Dr. Lale Say, Dr. Ayten Bulut ve ark: Nöral Tüp Defektlerinin Folik Asit Kullanımı Sürekli Tıp Eğitim Dergisi 2000; 10 (8): 25-31
4. Tinkle MB, Starling BS (1997): Neural tube defects: a primary prevention role for nurses, JOGNN; 26 (5): 503-523.
5. Fishman MA (2000): Birth defects and supplemental vitamins, Cur Treat Options Neurol, (2) : 117-122.
6. F.Gary Cunningham, Norman F. Gant, Kenneth J. Leveno et al: Williams Obstetrics, 21st Edition: Genetics; Section X Fetal Abnormalities: Inherited and acquired disorders: 958-960, 2001.
7. Golden JA, Chernoff GF: Multiple sites of anterior neural tube closure in humans: Evidence from anterior neural tube defects (anencephaly). Pediatrics 4: 506, 1995.
8. Ed. M. Beksaç S, Demir N, Koç A, Yüksel A: Maternal-Fetal Tıp&Perinatoloji: İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri: 139-140, 2001.
9. Hunter A GW: Neural tube defects in Eastern Ontario and Western Quebec: demography and family data. Am J Med Genet 1984: 19:54.
10. Behrman RE, Kliegman RM: Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Edition 2007: 26:592-593.
11. McComb JG, Chen TC, Closed neural tube defects, Tindall GT, Barrows DL, Cooper FR (eds): The Practice of Neurosurgery. Baltimore, Williams & Wilkens 1996: 2753-2777.
12. McComb JG: Encephaloceles, in Youmans JR (ed): Neurological Surgery: A Comprehensive Reference Guide to the Diagnosis and Management of Neurosurgical Problems, ed 4. Philadelphia, WB Saunders 1996: 829-842.
13. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. Epilepsia 2003; 44:4-13.

14. Lemire RJ. Neural tube defects: clinical correlations. *Clin Neurosurg* 30 1983; 165-177.
15. Hoffman HJ, Epstein J. Disorders of developing nervous system: Diagnosis and Treatment 1983; 21-171.
16. O’Rahilly R, Müller F. The first appearance of the human nervous system at stage 8. *Anat Embryol (Berl)* 1981; 163: 1-13.
17. Lemire RJ . Neural tube defects. *Jama* 1988; 259:558-562.
18. Lemire RJ, Siebert JR. *Wilkins Neurosurgery* 1996; 11: 3411-3418.
19. Dias MS and McLone DG. Normal and abnormal development of the nervous system, in *Pediatric Neurosurgery, Surgery of the Developing Nervous System*. Fourth ed. Ed by D.G. McLone, W.B. Saunders Company, 2001; 31-71.
20. O’Rahilly R. The embryonic peryod. *Teratology* 1986; 34: 119-125.
21. Smith DW. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation* 5th ed. W.B. Saunders Company 1997; 608-610.
22. D. Purves, J.W. Lichtman, *Principles of Neural Development*, Sinauer Assocs, Sunderlande, 1985.
23. E.R. Deraït et al. / *Neurotoxicology and Teratology* 27 (2005); 515–524.
24. Cztizil A and Metneki J. Recurrence risk after neural tube defects in a genetic counselling clinic. *Journal of Medical Genetic* 21, 1984: 413-416.
25. Simonton R.S., Stocker J.T. The Kidney and Lower. Urinary Tract in *Pediatric Pathology* (Ed). Stocker JT, Dehner L.P., VolIII. Chapt 21, pp: 829-830, J.B. Lippincott Company, 1992.
26. Sayhan S, DicleN, ÖnerRS. Meckel-GruberSendromu. *Perinatoloji Dergisi* 2004; 12(2): 99- 101.
27. Kennedy D, Chitayat D, Winsor EJT, et all. Prenatally diagnosed neural tube defects; ultrasound, chromosome, and autopsy or postnatal findings in 212 cases. *Am J Med Genet* 1998; 77: 317–21.
28. Sepulveda W, Corral E, Ayala C, et all. Chromosomal abnormalities in fetuses with open neural tube defects, prenatal identification with ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 352.
29. Lynch SA. Non-multifactorial neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 135: 69–76.

30. Miller M, Graham JM Jr, Higginbottom MC, et al. Compression related defects from early amnion rupture. Evidence for mechanical teratogenesis. *J Pediatr* 1981; 98: 292-7.
31. Luehr B, Lipsett J, Quinlivan JA. Limb-Body Wall Complex: A case series. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 132-7.
32. Daly L, Kirke P, Molloy A, et al: Folate levels and neural tube defects: Implications for prevention. *JAMA* 274: 1698, 1995.
33. Kallen B, Robert E, Harris J. Associated malformations in infants and fetuses with upper or lower neural tube defects. *Teratol* 1998; 57: 56–63.
34. Dias MS. Myelomeningocele, in *Pediatric Neurosurgery*. Edited by M. Choux, C. Di Rocco, A.D. Hockley, M.L. Walker, Churchill Livingstone, London, 1999; 33-60.
35. Cowchock S. The recurrence risk for neural tube defects in the United States *American Journal of Medical Genetics* 5, 1980; 309-314.
36. Tunçbilek E, Alikashifoğlu M, Akadlı B ve ark.: Türkiye’de konjenital malformasyon sıklığı, dağılımı, risk faktörleri ve yenidoğanların antropometrik değerlendirilmesi. Ankara: TUBİTAK Matbaası, 1996; 94-95.
37. Little J, Elwood JM. Geographical variation. In: Elwood JM, Little J, Elwood JH, eds. *Epidemiology and control of neural tube defects*. Vol. 20 of *Monographs in epidemiology and biostatistics*. Oxford, England: Oxford University Press, 1992; 146-67.
38. H. Nau, Valproic acid-induced neural tube defects, *Ciba Found. Symp.* 181 (1994) 144–152.D.
39. Lindhout, D. Schmidt, In-utero exposure to valproate and neural tube defects (letter), *Lancet* 1 (1986) 1392– 1393.
40. Pippenger CE. Pharmacology of neural tube defects. *Epilepsia* 2003; (suppl 3): 24–32.
41. Daly S, Scott JM: The prevention of neural tube defects, *Cur Opin Obstetr Gynecol*, 1998; 10: 85-89.
42. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM ve ark. (2001) Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy, *Am J Epidemiol*, 153(10): 961-968.

43. Reeder SJ, Martin LL, Koniak-Griffin D et al. (1997) *Maternity Nursing*. 8. baskı, Philadelphia, Lippincott Co., s. 450-454.
44. Çataltepe O ve Ecevit İZ: Vitamin intoksikasyonları. 1987; 2: 190.
45. Morrissey, R.E., Mottet, K., 1983. Arsenic-induced exencephaly in the mouse and associated lesions occurring during neurulation. *Teratology* 28, 399–411.
46. Beckman DA and Brent RL: Mechanism of known environmental teratogens. *Drugs and Chemicals. Clinics in Perinatology* 13, 1986; 649-674.
47. Walton Sir J. *Brain's Diseases of Nervous System*, 9th Edition, 1989; 416-420.
48. Sencer E. Çinko, Beslenme ve Diyet, 1987; 123-126.
49. Lowdermilk DL, Perry SE, Bobak IM (2001) *Maternity and Women's Health Care*. 7. baskı, St. Louis, Mosby Co., s. 359-1080.
50. McLeod L, Ray JG. Prevention and detection of diabetic embryopathy. *Community Genet* 2002; 5: 33–39.
51. Hiramatsu Y, Sekiguchi N, Hayashi M, et al. Diacylglycerol production and model of diabetic embryopathy. *Diabetes* 2002; 51: 2804–10.
52. Shaw GM, Todoroff K, Velie EM et al. Maternal illness, including fever, and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratol* 1998; 57: 1–7.
53. Milunsky A, Ulcickas M, Rothman KJ et al. Maternal heat exposure and neural tube defects. *JAMA* 1992; 268: 882–85.
54. Nevin NC. The role of periconceptional vitamin supplementation in the prevention of neural tube defects. *Prevention of Physical and Mental Congenital Defects, Part B: Epidemiology*, 1985; 389-396.
55. Akar N and Çavdar AO. High incidence of neural tube defects in Bursa, Turkey. *Pediatric and Perinatal Epidemiology*, 1988; 2: 41-44.
56. Anon. Can vitamins prevent neural tube defects? *Can Med Assoc J*. 131, 1984; 42-44
57. Laurence KM. Prevention of neural tube defects by improvement in maternal diet and preconceptual folic acid supplementation. *Prevention of Physical and Mental Congenital Defects, Part B: Epidemiology*, 1985; 383-388.
58. Donnelly JG (2001) Folic acid, critical review of clinical laboratory, *Science*, 38(3):183-223.

59. Suarez L, Hendricks K, Felkner M et all. Maternal serum vitamin B12 levels and risk for neural tube defects in a Texas-Mexico border population. *Epidemiology* 2003; 13: 81–88.
60. Anon. Teratogenity ov vitamin A. *The Lancet*, 1985; 319-320.
61. Kurdoğlu G ve ark: Vitaminlerle ilgili bozukluklar.1989; 402-404.
62. Bender AE. Diet and fetal neural tube defects. *British Medical Journal* 282, 1981; 24: 310.
63. J. Tolmie, Neural tube defects and other congenital malformations of the central nervous system, in: A.E. Emery, D.L. Rimoin (Eds.),*Principles and Practice of Medical Genetics*, Churchill Livingston, New York, 1996, p. 2152.
64. Mapstone TB. Management of the tethered spinal cord. *Neurosurgery Quarterly* 4, 1994; 2: 82-91.
65. Loft AGR. Determination of amniotic fluid acetylcholinesterasa activity in the antenatal diagnosis of fetal malformations: The first ten years. *J Clin Chem Clin Biachem* 1990; 28:893.
66. Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P et all. Çeviri editörü: Yüksel A:Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi, 1996; 18:379-381.
67. Smithelles RW et all: Possible prevention of neural tube defects. *The Lancet*, 1980; 339-340.
68. Humphreys RP: *Wilkins Neurosurgery: Part 11*: 3455.
69. Little J, Elwood JM. Geographical variation. In: Elwood JM, Little J, Elwood JH, eds. *Epidemiology and control of neural tube defects*. Vol. 20 of *Monographs in epidemiology and biostatistics*. Oxford, England: Oxford University Pres, 1992: 96-145.
70. Baysal A. Gebe kadınların beslenmesi. *Beslenme, H.Ü. Yayınları A-13*, 1983; 385-390.
71. Truswell AS. Nutrition for pregnancy. *British Medical Journal*,1983; 291: 263-266.
72. Malthora A and Sawers RS. Diet supplementation for pregnancy. *British Medical Journal* 293: 1986; 465-466.
73. Baysal A. Gebe Kadınların beslenmesi. *Beslenme, HÜ Yayınları A-44*, 1983: 212-216.

74. Beckman DA and Brent RL. Mechanism of known environmental teratogens. *Drugs and Chemicals. Clinics in Perinatology* , 1986; 13: 649-674.
75. Baysal A. Vitaminler. *Beslenme, HÜ Yayınları A-13*, 1983; 175-210.
76. Smithells RW. Possible prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *The Lancet*, 1980; 339-340.
77. SR Williams. *Nutrition and Diet Therapy*, 7th ed. Mosby-Year Book Inc, St. Louis, MO, 1993; 207-208.
78. Sencer E: Folik asit ve Vitamin B12. *Beslenme ve Diyet*. 1987; 201-205.
79. Emanuel I: Vitamin supplement and neural tube defects. *The Lancet*: 1983; 2:40.
80. Refsum H (2001) Folate, vitamin B12 and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome, *Br J Nutr*, 85(Suppl 2):109-113.
81. Mc Mullin MF, Young PB, Bailie K et al: Homocysteine and methylmalonic acid as indicators of folate and vitamin B12 deficiency in pregnancy. *Clin Lab Haematol* 2001; 23: 161-165.
82. Berry RJ, Li Z, Erickson D, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China.
83. Braekke K, Staff AC. Periconceptional use of folic acid supplements in Oslo. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003 Jul; 82(7): 620-7.
84. Sens S, Manzoor A, Deviasumathy M et al. Maternal knowledge, attitude and practise regarding folic acid intake regarding the periconceptional period. *Public Health Nutr* 2001; August 4: 909–12.
85. Donnelly JG (2001) Folic acid, critical review of clinical laboratory, *Science*, 38(3): 183-223.
86. Somunkıran A, Arıcan A, Yücel O. Düzce Yöresindeki Gebelerde Folik Asit Kullanımını Etkileyen Faktörler. *Türk Jinekoloji ve Obstetri Derneği Dergisi* 2007; 4: 33-36.
87. Çakmak P, Minareci Y, Yuvañ O ve ark: Gebelik öncesi dönem ve gebelikte folik asit kullanımı. *Türk Jinekoloji ve Obstetri Derneği Dergisi*. 2006; 3: 157- 161. Pascale Morin, Philippe De Wals , Manon Noiseux M.Sc. et al: Pregnancy Planning and Folic Acid Supplement Use: Results from a Survey in Quebec. *Preventive Medicine* 35, 143–149 (2002).

88. Pascale Morin, M.A., Philippe De Wals, Ph.D., Manon Noiseux, M.Sc. et al: Pregnancy Planning and Folic Acid Supplement Use: Results from a Survey in Quebec. *Preventive Medicine* 35, 143–149 (2002)
89. Yousef M. Abdulrazzaq, Lihadh I. Al-Gazali, Abdulbari Bener et al: Folic acid awareness and intake survey in the United Arab Emirates. *Reproductive Toxicology* 17 (2003) 171–176.
90. Romana Gjergja, Feodora Stipoljev, Tomislav Hafner et al: Knowledge and use of folic acid in Croatian pregnant women—a need for health care education initiative. *Reproductive Toxicology* 21 (2006) 16–20.
91. Bengt A.J. Källén, Petra Otterblad Olausson. Use of folic acid and delivery outcome: a prospective registry study. *Reproductive Toxicology* 16 (2002) 327–332.
92. Mark A. Canfield, Sarahmona M. Przybyla, Amy P. Case et al: Folic acid awareness and supplementation among Texas women of childbearing age. *Preventive Medicine* 43 (2006) 27–30.
93. Della A. Forster, Gemma Wills, Angela Denning. The use of folic acid and other vitamins before and during pregnancy in a group of women in Melbourne, Australia.
94. Oriol Colla, Sonia Pisaa, Montserrat Palacio et al: Awareness of the use of folic acid to prevent neural tube defects in a Mediterranean area. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 115 (2004) 173–177.
95. S.L. Carmichael, G.M. Shaw, W. Yang et al: Correlates of intake of folic acid-containing supplements among pregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 194, Issue 1, January 2006, Pages 203-210.
96. Lolkje T.W, Willemijn M. Meijer et al: Folic acid sensitive birth defects in association with intrauterine exposure to folic acid antagonists. *Reproductive Toxicology*, Volume 20, Issue 2, July-August 2005; Pages 203-207.
97. Jordan H. Perlow: Comparative use and knowledge of preconceptional folic acid among Spanish- and English-speaking patient populations in Phoenix and Yuma, Arizona *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 184, Issue 6, May 2001, Pages 1263-1266.

98. Centers for Disease Control. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. MMWR Recomm Rep 1992; 41: 1-7.
99. Tunçbilek E. ve ark. Türkiye'de konjenital malformasyon sıklığı, dağılımı, risk faktörleri ve yenidoğanların antropometrik değerlendirilmesi. TÜBİTAK Matbaası, Ankara 1996.
100. Yüce MA, Candaş T, Sayın NC ve ark. Olgularımızda gebelik öncesi ve gebelikte folik asit kullanımı Türk Fertilite Dergisi 2001; 9 (3): 251-7.
101. Unusan N. Assessment of Turkish women's knowledge concerning folic acid and prevention of birth defects. Public Health Nutr 2004; 7: 851-5.
102. Ahmet Kale, Ebru Kale, Nurten Akdeniz ve ark: Preeklampsik Gebelerde Folik Asit, Vitamin B12, Vitamin B6 ve Homosistein Düzeylerinin Araştırılması. Perinatoloji Dergisi 2006; 14 (1): 12-15.
103. Lunet N. Pregnancy planning and vitamin/mineral use during pregnancy: results from a study in Portugal. Preventive Medicine 37 (2003) ; 71.