

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**SAMSUN İLİNDE NÖRAL TÜP DEFECTİ SIKLIĞI VE
NÖRAL TÜP DEFECTİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Metin KARAYEL

SAMSUN-2008

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**SAMSUN İLİNDE NÖRAL TÜP DEFECTİ SIKLIĞI VE
NÖRAL TÜP DEFECTİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Metin KARAYEL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Gönül OĞUR

SAMSUN-2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık Tez çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, sonsuz desteğini gördüğüm tez danışmanım Sayın Prof. Dr.Gönül OĞUR'a, değerli katkı ve yardımlarını esirgemeyen Pediatri Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kemal BAYSAL'a, tez hastalarımı bulmamda büyük katkısı olan Yenidoğan Anabilim Dalı hocalarımdan Prof. Dr. Şükrü KÜÇÜKÖDÜK'e, Doç. Dr. Canan AYGÜN'e , Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı hocalarımdan Yrd. Doç. Dr. Adnan DAĞÇINAR'a, Kadın Doğum Departmanı hocaları ve asistanlarına, Samsun'daki bütün kadın doğum ve yenidoğan klinik çalışanlarına, istatistik değerlendirmesini yapan Prof. Dr. Yüksel BEK ve Dr. Erhan ÇETİNOĞLU'na, laboratuvar analizlerinde değerli katkıları olan Biyokimya bölümü hocalarımdan Prof. Dr. Abdülkerim BEDİR'e, öneri ve desteğiyle tezime katkıda bulunan Dr. İsmail GÖKÇE ve Dr. Seçil CONKAR'a tez çalışmalarım sırasında hoşgörü ve desteğini hissettiğim Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Çalışanlarına ve Pediatri Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Hayatımın her aşamasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, en zor anlarımda hep benimle olan aileme, her zaman desteğini yanımda hissettiğim eşime sonsuz teşekkürler....

SİMGELER VE KISALTMALAR

MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
NTD	: Nöral tüp defekti
YTL	: Yeni türk lirası
DI	: Desilitre
fL	: Fentolitre
g	: Gram
ng	: Nanogram
pg	: Pikogram
ml	: Mililitre
µg	: Mikrogram
USG	: Ultrasonografi
BOS	: Beyin omirilik sıvısı
AFP	: Alfa fetö protein
MSAFP	: Maternal serum alfa fetö protein
ASAFP	: Amniotik sıvıdaki alfa fetö protein
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
MoM	: ‘‘Multiples of median’’
CT	: Kompüterize tomografi

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	I
SİMGELER VE KISALTMALAR	II
İÇİNDEKİLER	III
RESİM VE ŞEKİLLER	V I
TABLolar	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nöral Tüp Defektlerinin Tanım ve Sınıflaması	3
2.2. Nöral Tüpün Normal Gelişimi ve Nöral Tüp Defektlerinin Oluşumu	3
2.3. Nöral Tüp Defektlerinin Etiyolojisi	5
2.3.1. Spesifik Bir Etiyolojiye Bağlı ve Diğer Malformasyonlarla Birlikte olan Nöral Tüp Defektleri	5
2.3.2. İzole Nöral Tüp Defektleri	6
2.4. Nöral Tüp Defektlerinin Epidemiyolojisi ve Sıklığı	9
2.5. Nöral Tüp Defektlerinin Gelişiminde Folik Asit ve Vitamin B12	11
2.5.1. Folik Asit	11
2.5.1.1. Folik Asidin İşlevleri	12
2.5.1.2. Günlük Olarak Alınması Önerilen Folik Asit Miktarları	14
2.5.1.3. Folik Asit Eksikliğinin Nedenleri	14
2.5.1.4. Folik Asit Eksikliğinin Kliniği	16
2.5.1.5. Folik Asit Durumunun Değerlendirilmesi	17
2.5.2. Folik Asit Nöral Tüp Defekti İlişkisi	17
2.5.2.1. Homosistein Birikimi	18
2.5.2.2. Hücrel Metilasyon	19
2.5.2.3. Nükleotid Biyosentezi	19
2.5.3. Vitamin B12	21
2.5.3.1. Vitamin B12 nin İşlevleri	21
2.5.3.3. Vitamin B12 nin Günlük Gereksinimi	22

2.5.3.4. Vitamin B12 nin Eksiklik Nedenleri	22
2.5.3.4.5. Vitamin B12 Eksikliğinin Semptom ve Belirtileri	23
2.5.3.5. Vitamin B12 Eksikliğinin Tanı ve Laboratuvar Bulguları	24
2.5.4. Vitamin B12 ve Nöral Tüp Defekti İlişkisi	24
2.6. Nöral tüp defektlerinin Klinik Tipleri	25
2.6.1. Anensefali	25
2.6.2. Ensefalosel	25
2.6.3. Meningosel	28
2.6.4. Meningomyelosel	28
2.6.5. Spina bifida okkulta	30
2.6.6. Diastematomyeli	30
2.6.7. Dermal Sinüs	31
2.6.8. Nöroenterik Kist	31
2.6.9. Lipomeningomyelosel	32
2.7. Nöral tüp defektlerinin Önlenmesi	32
2.7.1. Genetik Danışma	32
2.7.2. Prenatal Tanı	32
2.7.3. Perikonsepsiyonel Folik Asit Desteği	36
3. MATERYAL METOD	38
3.1. Vaka seçimi	38
3.1. Vaka Takibi	38
3.3. Nöral Tüp Defektinin Sıklığının Belirlenmesi	38
3.4. Sosyodemografik Özellikler, Beslenme ve İlgili Diğer Risk Faktörleri	38
3.5. Serum Vitamin B12, Folik Asit ve Tam Kan Sayımı İncelemesi	39
3.7. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
4.1. Hasta ve Kontrol Grubunu Genel Demografik Özellikleri	41
4.2. Çalışma ve Kontrol Grubunun Teratojen Etkilerin Karşılaştırılması	49
4.3. Çalışma ve Kontrol Grubunun Beslenme Düzenlerinin Karşılaştırılması	50
4.4. Çalışma ve Kontrol Grubunda Serum Vitamin B12, Folik Asit ve Kan Sayımlarının Değerlendirilmesi	53

5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	65
7.KAYNAKLAR	66
8. EKLER	75
8.1.Ek 1: Anket Formu	75
8. 2.Ek 2: Beslenme Sorgu Çizelgesi	79

RESİM VE ŞEKİLLER

- Resim 1. Anensefali
- Resim 2. Oksipital ensefalosel
- Resim 3. Nazal ensefalosel
- Resim 4. Meningomyelosel
- Resim 5. Lipomeningomyelosel
- Şekil 1. Nöral katlantıların başlangıcı
- Şekil 2. Büyüyen embriyonun transvers kesitlerinde, nöral oluk, nöral tüp ve nöral krestin oluşumu.
- Şekil 3. Nöral tüpün kapanması
- Şekil 4. Dünya genelinde nöral tüp defektlerinin sıklığı
- Şekil 5. Homosistein metabolizması
- Şekil 6. Nöral tüpün kapanmasında etkin olası mekanizmalar
- Şekil 7. İkinci trimester sağlam ve NTD'li gebeliklerde MSAFP MoM değerleri
- Şekil 8. Fetal USG de limon işareti
- Şekil 9. Fetal USG de muz işareti
- Şekil 10. Fetal USG de meningomyelosel kesesi
- Şekil 11. Fetal USG anensefali
- Şekil 12. Fetal USG de aksiyal vertebral açıklık
- Şekil 13. Çalışma grubu ve kontrol grubunda kişi başına düşen aylık gelir
- Şekil 14. Çalışma ve kontrol grubunda annelerin vucut kitle indeksleri
- Şekil 15. Çalışma ve kontrol grubunun besin alımlarının karşılaştırılması

TABLolar

- Tablo I. NTD’li hastaların illere göre dağılımı
- Tablo III. Çalışma ve kontrol grubu annelerin yaş dağılımları
- Tablo IV. Çalışma ve kontrol grubu annelerin eğitim düzeyi
- Tablo V. Çalışma ve kontrol grubundaki babaların eğitim durumları
- Tablo VI. Çalışma ve kontrol grubundaki babaların meslekleri
- Tablo VII. Çalışma ve kontrol grubu annelerin meslek yönünden karşılaştırılması
- Tablo VIII. Çalışma grubu ve kontrol grubu ailelerin aylık gelir durumları
- Tablo IX. Çalışma ve kontrol gruplarının barınma durumlarının karşılaştırılması
- Tablo X. Akrabalık yönünden çalışma ve kontrol grupları
- Tablo XI. Çalışma ve kontrol grubu anneleri ve akrabalarında daha önceki NTD’li çocuk hikayesi
- Tablo XII. Çalışma ve kontrol grubunun vucut kitle indeksleri
- Tablo XIII. Çalışma ve kontrol gruplarının gebelik sayılarının karşılaştırılması
- Tablo XIV. Çalışma ve kontrol grubunun spontan düşük oranları
- Tablo XV. Çalışma ve kontrol grubunun ölü doğum oranları
- Tablo XVI. Çalışma ve kontrol grubunun prenatal bakım başlangıç zamanları
- Tablo XVII. Çalışma ve kontrol grubunun ateşli hastalık geçirmeden karşılaştırılması
- Tablo XVIII. Çalışma ve kontrol grubunun ilaç kullanımı yönünden karşılaştırılması
- Tablo XIX. Çalışma ve kontrol grubunun besin alım skalasının karşılaştırılması.
- Tablo XX. Çalışma ve kontrol grubunun anlamlı bulunan farklılıkları
- Tablo XXI. NTD’li annelerle, normal gebe ve normal popülasyondan kadınların serum folik asit ve vitamin B12 değerlerinin ortalamaları
- Tablo XXII. TD’li annelerle, normal hamile ve normal popülasyondan kadınların kan sayım parametrelerinin ortalama değerleri

ÖZET

Bu çalışmada amacımız Samsun ilinde nöral tüp defekti (NTD) sıklığını belirlemek, ailelerinin sosyo-demografik özellikleri ve beslenme alışkanlıkları, annelerin serum folik asid ve vitamin B12 düzeyi ile NTD arasındaki ilişkiyi incelemek ve NTD etyolojisindeki olası teratojen etkenleri (annenin ilaç, sigara, alkol kullanımı, ateşli hastalık, radyasyonla temas) değerlendirmektir.

Çalışmamızda 1 Temmuz 2007-28 Şubat 2008 tarihleri arasındaki 8 aylık dönemde Samsun ili doğum kliniklerindeki canlı ve ölü doğum kayıtları belirlenmiş ve bu süreçte doğumda ya da gebeliğin sonlandırılması sırasında saptanan ve yenidoğan polikliniklerine başvuran izole nöral tüp defektli hastalar incelenmiştir.

Altmışüç NTD'li hastanın, 33'ü (%52,4) spinabifida, 27'si (%42,9) anensefali, 3'ü (%4,8) ensefalosel tanısı almıştır. Cinsiyet dağılımının 34 (%52,4) kız, 29 (%47,6) erkek hasta şeklinde olduğu görülmüştür.

NTD sıklığı açısından 63 NTD li olgudan sadece Samsun'dan gelen 48 vaka değerlendirilmeye alındı. Resmi kayıtlardan çalışma süresince Samsun'da 13974 canlı ve ölü doğum olduğu saptandı. NTD sıklığı % 3,4 olarak hesaplanmıştır.

Sosyodemografik özellikler, annelerin beslenme alışkanlığı ve ilk trimesterde karşılaşılan teratojen etkenler anket yöntemiyle değerlendirildi. Kontrol grubu olarak sağlıklı gebeliği olan 97 anne seçildi. Çalışma grubunda ailenin gelir seviyesi, annelerin eğitim seviyesi, annelerin et, süt, yumurta, peynir, sebze, kuru baklagil tüketimi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$). Anne baba evinde oturma, babaların işsizlik oranı, ateşli hastalık geçirme oranı, antipiretik ilaç kullanımı, vucut kitle indeksi ve radyasyonla temas öyküsü çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($<0,05$).

NTD ile annelerin serum vitamin B12, folik asit ve kan sayımı ilişkisini belirlemek için gebeliğin hiçbir döneminde vitamin kullanmayan 20 NTD'li anne (Grup 1) ile vitamin preparatı kullanmayan, sağlıklı gebeliği olan 38 anne (Grup 2) ve normal popülasyondan seçtiğimiz 78 bayanın (Grup 3) serum folik asit ve vitamin B12 ve kan sayım değerleri karşılaştırıldı.

Bu üç grup karşılaştırıldığında Grup 1 deki annelerde vitamin B12 ve folik asit düzeyleri Grup 2 ve 3 deki annelere göre anlamlı oranda düşüktü ($p<0,05$). Grup 3 deki

bayanların vitamin B12, hemoglobin ve hematokrit düzeyi Grup 1 ve Grup 2 deki annelerden anlamlı oranda yüksek ($p<0,05$) folik asit düzeyleri ise sadece grup 1'e göre yüksek, Grup 2'ye göre ise düşük bulundu ($p<0,05$). Grup 1 ve 2'deki annelerin ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında fark yoktu. Her üç grubun ortalama MCV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Sonuç olarak bölgemizde NTD sıklığının Türkiye'deki benzer çalışmalar içinde göreceli olarak yüksek olduğu, nöral tüp defektinin eğitim, gelir, meslek ve beslenme durumları itibariyle düşük seviyedeki bireylerde daha sık görüldüğü tespit edildi. Düşük serum vitamin B12 ve folik asit seviyelerinin NTD için artmış riski gösterdiği ve gebelikte vitamin desteğinin öneminin yeterince bilinmediği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Nöral tüp defekti , sosyodemografik özellik, folik asit, vitamin B12, beslenme

ABSTRACT

Our objectives are to determine the frequency of neural tube defects (NTD) in Samsun province, to investigate the relationship between and the sociodemographic properties of the families who have children with NTD, the eating habits of mothers, the serum folic acid, vitamin B12 levels of the mothers also to asses the probable elements in the etiology of NTD.

In our study, 63 patients with isolated neural tube defect who were detected during the deliver or at termination of the pregnancy or during the admission to newborn clinics were examined between 1 july 2007 and 28 february 2008.

Of 63 patients with NTD, 33 (52.4 %) of them were diagnosed with spina bifida, 27 of them were diagnosed with anencephaly (42,9%) and 3 (4,8%) of them were diagnosed with ansefalosel. Of these patients, 34 (52,4%) of them were female and 29 (47.6%) of them were male.

Only 48 cases from Samsun were included to asses the frequency of NTD. A total of 13974 alive and stillborn babies were detected from the official records in Samsun. The frequency of NTD was determined %3,81.

Sociodemographic properties, eating habits of mothers and teratogenic causes which are encountered in the first trimester of the pregnancy were evaluated via questionnaire method. 97 mothers who experienced a healty pregnancy period were chosen as control group. In the study group the level of income of the family, education levels of the mothers, the consumption of meat, milk, egg, cheese, vegetable, legumes by the mothers were significantly lower than those of control groups.

In the study group sharing the house with the parents, unemployment rate of the fathers, the rate of contrating febrile diseases, the use of antipiretic medication, exposure to radiation during early pregnancy, body mass index were significantly higher than those of control groups mothers.

To determine the relationship between NTD and maternal serum vitamin B12, folic acid and blood count; serum vitamin B12, folic acid and blood count levels of the 20 mothers with NTD (Group 1) who did not take any vitamin during the pregnancy and 38 mothers with a healthy pregnancy period (Group 2) who did not take vitamin

supplements and 78 women chosen from the normal population (Group 3) were compared.

When these three groups were compared, the levels of vitamin B12 and folic acid in the group 1 mothers were significantly lower than those in the Group 2 and Group 3 mothers.

The levels of vitamin B12, hemoglobin and hematocrit in Group 3 women were significantly higher than those in Group 1 and 2 mothers. Folic acid levels in group 3 were higher than group 1 and lower than Group 2. There was no difference between the average hemoglobin and hematocrit levels of the mothers in Group 1 and Group 2. There was no significant statistical difference between the average MCV levels of these three groups.

Consequently, the frequency of NTD in our region is relatively quite high. It has been found out that NTD is more frequently seen in individuals with poor education, low income and employment and insufficient nutrition. It has been understood that decreased serum vitamin B12 and folic acid levels pose an increased risk for NTD and the importance of the vitamin supplements during pregnancy is not appreciated adequately.

Key words: Neural tube defects, sociodemographic properties, Folic acid, Vitamin B12, nutrition

1-GİRİŞ ve AMAÇ

Beyin ve medulla spinalisin geliştiği nöral tüp intrauterin hayatın ilk dört haftasında oluşur. Etyolojisi bu gün için tam olarak bilinmemekle beraber genetik ve çevresel etmenlerin birlikte rol oynadığı nedenlerden dolayı nöral tüp gelişimini tam olarak tamamlayamaz ve meningosel, meningomyelosel anensefali, ensefalosel gibi nöral tüp defektleri (NTD) denilen ciddi doğumsal anomaliler oluşur. Nöral tüp defektleri konjenital kalp hastalıklarından sonra en sık görülen konjenital malformasyondur (1). Dünya genelinde sıklığı ‰ 0.57 ile ‰ 13.87 arasında bildirilmiştir (2, 3). Türkiyede NTD görülme sıklığı ise ‰ 1.5-6,3 arasında değişmekte olup oldukça sıktır (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

Nöral tüp defektli hastaların perinatal ve neonatal bakımları oldukça zordur. Bu hastalar yaşam boyu süren nörolojik, ortopedik ve ürolojik problemler ile birlikte psikososyal sorunlar da yaşamaktadırlar ve çocuk hekimlerinin sık karşılaştığı bir hasta grubunu oluştururlar. Getirdiği manevi yükün yanı sıra tedavi güçlükleri de söz konusudur ve sıklıkla uzun süreli bakım gerektirmektedirler. Bu nedenlerle sağlık giderlerinde ciddi mali yüke neden olmaktadır. Meningomyeloselli bir vaka için 20 yıllık bir sürede yaklaşık 1.4 milyon dolarlık bir harcama gerekmesi hastalığın mali yönünü daha iyi göstermektedir (1).

İnsanlarda NTD gelişiminde genetik faktörler kadar çevresel faktörlerin de rolü vardır. Çevresel faktörler arasında başlıca coğrafi yerleşim farklılığı, irksal özellikler, eser elementler, nutrisyonel faktörler, sosyoekonomik durum ve vitamin eksikliği bulunmaktadır.

Yapılan bazı araştırmalarda folik asit düzeylerinin NTD'li gebeliğe sahip annelerde normal gebeliğe sahip annelere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Folik asitin NTD ile ilişkisi yanında dikkati çeken diğer bir vitaminde vitamin B12 olmuştur. Kimi çalışmalarda da Vitamin B12 eksikliği bir risk faktörü olarak belirtilmektedir. Bu çalışmalarda amnion ve serum homosistein düzeylerinin yüksek bulunması vitamin B12 eksikliğinin bir kanıtı olarak sunulmaktadır (11, 12, 13, 14, 15, 16).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda NTD sıklığının Kuzey ve Doğu Anadolu'da en yüksek Batı Anadolu'da en düşük olduğu saptanmıştır. Annenin eğitiminin olmadığı grupta ‰ 9.1' e kadar yükselen NTD sıklığı yüksek okul mezunları arasında ‰ 1,3'e

kadar düşmesi sosyoekonomik düzeyle NTD ilişkisine bağlanmaktadır (8). Düşük sosyoekonomik düzeyi olan ailelerin çocuklarında NTD sıklığının daha fazla olduğunu bildiren pek çok çalışma mevcuttur (17, 18, 19, 20, 21).

Karadeniz bölgesinde NTD'lerinin, sıklığını, vitamin düzeyi ve demografik özellikler ile ilişkisini ortaya koyan çalışma sayısı son derece kısıtlıdır. Samsun ilindeki NTD sıklığı ile ilgili rastlayabildiğimiz tek çalışma 1988 yılında M. Akif Yeşilipek ve arkadaşları tarafından yayınlanmış ve Samsun yöresinde NTD sıklığı % 3.8 olarak bildirilmiştir (7).

Çalışmamızda amacımız Samsun ilinde NTD sıklığını ortaya koymak, folik asid, vitamin B12 düzeyi ile NTD ilişkisini belirlemek, NTD'li olguların ailelerinin sosyo-demografik özellikleri ve beslenme alışkanlıklarını ortaya koymak ve NTD etyolojisindeki diğer faktörlerin saptanmasına katkıda bulunmaktır. Ayrıca çalışmamızın verileri ile M.Akif Yeşilipek ve arkadaşlarının 1988 yılında Samsun'da yaptıkları çalışma kıyaslanarak hastalığın bölgedeki seyri hakkında fikir edinmenin de mümkün olacağını düşündük.

2-GENEL BİLGİLER

2.1.) NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ'NİN TANIM VE SINIFLAMASI:

Nöral tüp defektleri, intrauterin hayatın 3-4. haftasının sonuna dek kapanması gereken nöral tüpün kapanmasındaki defektler sonucu oluşan ve merkezi sinir sistemi ile onu örten dokuların (meninks, kemik, deri) anomalilerini kapsayan bir terimdir.

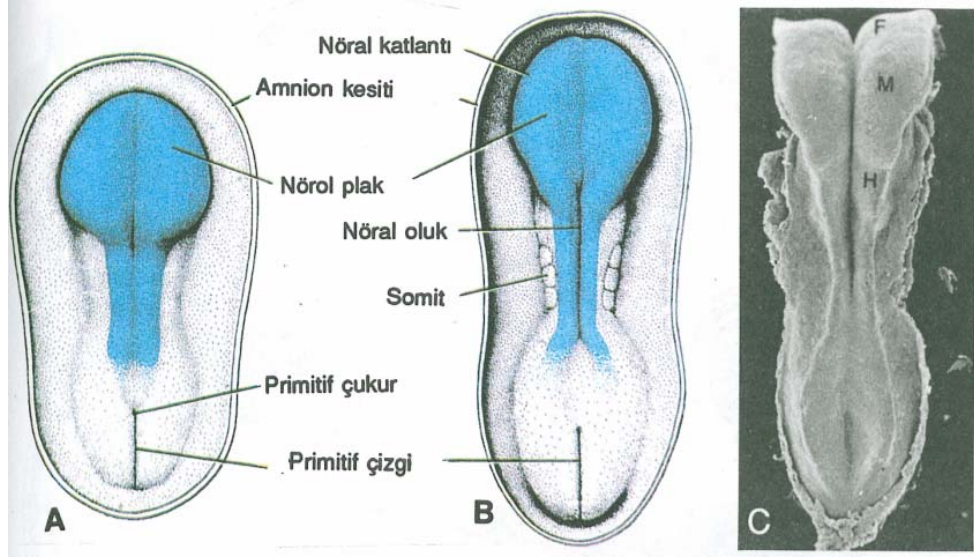
NTD olarak kabul edilen başlıca malformasyonlar, anensefali, ensefalosel, spina bifida okülta, meningosel, meningomyelosel, nöroenterik kist, dermal sinus, ‘‘tethered cord’’, diyastometamyeli ve conus medullarisi işgal eden lipomayı içerir (22).

2.2.) NÖRAL TÜPÜN NORMAL GELİŞİMİ ve NTD'LERİN OLUŞUMU:

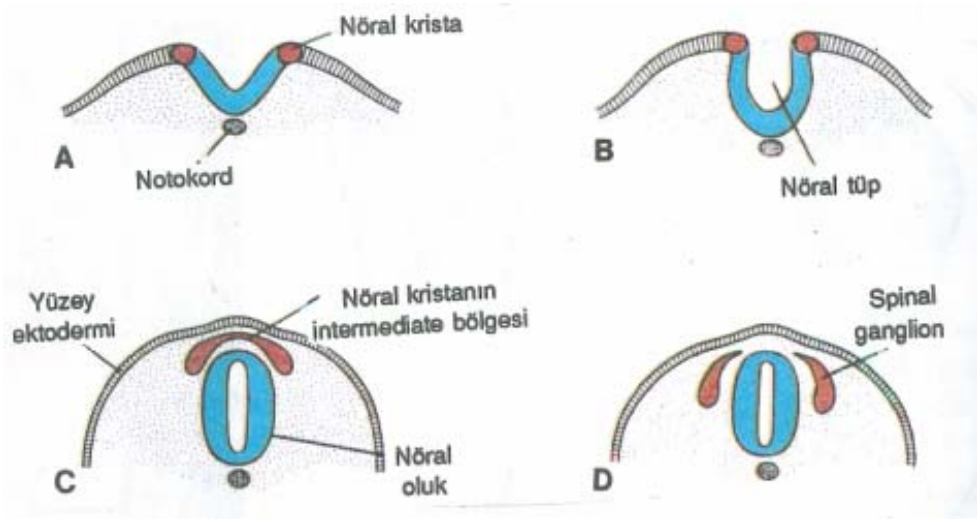
Santral sinir sistemi, embriyonal yaşamın 3. haftasının başlarında terlik şeklinde kalınlaşmış bir ektodermal plak (nöral plak) halinde belirir. Bu plak, primitif çukurun önünde, orta dorsal bölgede yerleşmiştir. Nöral plağın lateral kenarları nöral katlantıları meydana getirmek üzere yükselir (Şekil 1).

Gelişimin daha ileri evrelerinde nöral katlantılar daha da yükselir, orta hatta birbirine yaklaşır ve sonuçta nöral tüpü oluşturmak üzere kaynaşırlar (Şekil 2 ve 3). Kaynaşma servikal bölgede başlar, kaudal ve sefelik yönlerine doğru ayrı ayrı ilerler (Şekil 3.A). Embriyonun kaudal ve kranial uçlarında kaynaşma daha geç meydana geldiğinden kranial ve kaudal nöroporlar yoluyla, amnion boşluğuyla nöral tüp arasında geçici bir ilişki kurulur. Kranial nöroporun kapanması, biri servikal bölgeden başlayan ilk kapanma noktasından başlayarak ve diğeri de önbeyinden kranial ve kaudal yönlerde olmak üzere iki yönlüdür. Kranial nöropor tam olarak 18-20 somit evresinde (25. gün), kaudal nöropor ise, yaklaşık bundan 2 gün sonra kapanır (23).

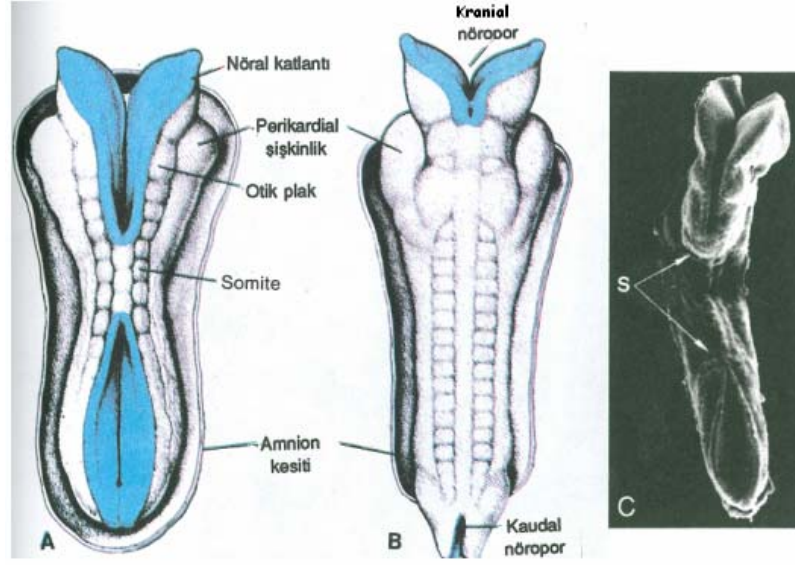
Nöral tüp defektleri nöral tübün oluşumu ve kapanma dönemini kapsayan embriyolojik yaşamın ilk dört haftasında, embriyoyu etkileyen faktörler sonucu nöral tübün çeşitli kısımlarının kapanmasındaki yetersizlik sonucu oluşur. 23 ve 26. gün hasarları, kranial nöropor etkilenişi nedeni ile daha çok anensefali, 26. gün sonrası hasarları ise kaudal nöropor hasarları olduğundan meningomyelosel olarak karşımıza çıkar (24).



Şekil 1: Nöral Katlantıların Başlangıcı A) Geç presomit embriyonun yaklaşık 18.gününde arkadan görünüşü B) Yaklaşık 20.gününde dorsal görünüm. C) B'dekiyle aynı evredeki bir fare embriyosuna ait sken elektron mikrograf (23).



Şekil 2) Nöral oluk, nöral tüp ve nöral krestin Oluşumu: Giderek büyüyen embriyonun transvers kesitlerinde, nöral oluk, nöral tüp ve nöral krestin oluşumu. Başlangıçta, nöral tüple yüzey ektodermi arasında intermediate bir bölge meydana getiren nöral krest hücreleri, spinal ve kranial duyu ganglionlarına gelişir (23).



Şekil 3: Nöral Tüpün Kapanması: A. Yaklaşık 22.günde insan embriyosunun arkadan görünümü. Nöral tüpün her iki yanında 7 adet belirgin somit görülebilmektedir. **B.** Yaklaşık 23.günde insan embriyosunun arkadan görünümü. Sinir sistemi kranial ve kaudal nöroporlar yoluyla amnion boşluğu ile ilişki içindedir. **C.** A'dakiyle aynı evredeki bir fare embriyosuna ait sken elektron mikrograf. S, somitler (23).

2.3) NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNİN ETYOLOJİSİ:

Yıllarca yapılan detaylı epidemiyolojik ve deneysel çalışmalara rağmen NTD'nin tam etyolojisi anlaşılamamıştır. Nöral Tüp Defekti gelişiminde hem çevresel etmenlerin hem de kimi özgün genlerin rolü olduğu düşünülmektedir.

Etyolojik açıdan NTD'ler iki ana grupta incelenmektedir:

2.3.1) Spesifik Bir Etiyolojiye Bağlı ve Diğer Malformasyonlarla Birlikte Olan NTD'ler: Bu tip NTD'lerin etyolojisinde tek gen mutasyonları ve kromozomal anomaliler rol oynamaktadır.

Nöral tübün gelişimi ve bütünlüğünün sağlanmasında pek çok genin rolü olduğu düşünülmekle birlikte bunların az bir kısmının hücre düzeyindeki etkisi gösterilebilmiştir. Sonik "hedgehog" geni (shh) nin nöral plağın gelişiminde etkili olduğu ve özellikle proansefalonun medial ve ventral büyümesini indüklediği, bu nedenle holoprosensefaliye sekonder hidrosefali olgularının kiminde sonik "hedgehog" geni (shh) mutasyonunun saptandığı gösterilmiştir. Somitler ve segmentasyonun koordinasyonunun, bir memeli geni olan Notch-1'e gereksinim duyduğu düşünülmektedir. Notch-1 bir transmembran resöptörünü kodlar; bu resöptör, hücre-

hücre kohezyonu ile ilgilidir. “ Zinc-finger” proteinlerinden olan Zinc gen ailesinin, notch sinyalleri aktivasyonu yolu ile NTD oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir. Vertebralılarda (insanda da) somitlerin farklılaşması olasılıkla Hox gen ailesi ile olmaktadır. Diğer regülatuar genler Pax-3, Pax-7 ve Pax-1 de presomitik mesodermde ya da somit sınırlarında expresse olmaktadır. Ancak segmentasyondaki rolleri henüz net değildir. Pax-3 geni nöral tübün kapanımından önce dorsal nöral tüp boyunca ve nöral krest hücrelerinde expresse olmaktadır. İki allelde Pax-3 mutasyonu görülen farelerde NTD ve nöral krest hücre migrasyon defekti ile inutero ex gösterilmiş, insanda Waardenburg sendromunda heterozigot Pax-3 mutasyonu tanımlanmıştır. Waardenburg sendromunda NTD, sağırılık ve inkomplet pigment anomalileri gelişmektedir (nöral krest migrasyon defekti). Pax-3 geninin p53-bağımlı apoptozis ve dolayısıyla p53 ile de ilgili olduğu gösterilmiştir. Pax-3 eksikliği ve p53 eksikliği olan farelerde NTD oluşmamaktadır. Bu nedenle p53’ün etkisinin pax-3 ile indüklendiğine inanılmaktadır. Nöral tüp defektleri ile ilişkili olabilecek kimi diğer genler pax-1 transkripsiyon faktör tarafından aktive edilen PDGFRA ve BRCA1’dir. Çok yakın tarihlerde tanımlanan aktin bağlayıcı bir protein olan Shroom’un ise, nörolasyonun apikal konstrüksiyonunda aktif rolü olduğu gösterilmiş ve tek bir genin ekspresyonunun olayın merkezi olarak gözüktüğü ifade edilmiştir (24). Nöral tüp defektlerinin birlikte görüldüğü bazı tek gen hastalıklarında serebrokostomandibular sendrom, Fraser sendromu, Meckel Gruber sendromu, Akrokallosal sendrom, Fankoni pansitopeni sendromu, hidrolethalus sendromu, Jarcho-Levin sendromudur.

Spontan abortusu olan NTD’li vakaların kromozomal aberasyonlarla anlamlı ilişkisi etyolojide genetik komponentlerin varlığının diğer bir göstergesidir (25). Triploidi, trizomi 18, trizomi 13, trisomi 9 gibi kromozom anomalilerinde çeşitli malformasyonların yanında meningosel, meningomyelosel ve hidrosefali görülebilmektedir (26).

2.3.2) İzole Nöral Tüp Defektleri: İzole NTD’lerin multifaktöryel olduğu yani genetik eğilim ve çevresel faktörlerin etkisiyle oluştuğu gösterilmiştir. Multifaktöryel kalıtım ile geçen bozuklukların iki veya daha fazla sayıda minor mutant gen ile çevresel etmenlerin birlikte etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. İnsanlarda NTD oluşumunda birçok çevresel faktörün rolü olduğu bilinmektedir. En çok üzerinde durulan çevresel faktörler şunlardır.

a) Coğrafi faktörler:

NTD'nin sıklığı dünyanın değişik bölgelerine göre farklılık göstermektedir. Bölgesel farklılıklara yönelik yapılan çeşitli çalışmalara rağmen değişik coğrafi bölgeler arasındaki NTD görülme sıklığı açıklanamamıştır. NTD İngiltere'nin kuzeybatısında yüksek görülürken, güneyinde daha az görülmektedir. Bu farklılık sadece NTD için görülmüş, diğer anomalilerde görülmemiştir. Bir bütün olarak anensefali ve NTD oranı İngiltere'de avrupadan daha siktir. Kanada'nın doğu bölgelerinde de batı kısmından daha sık görülmektedir. Çin'de NTD kuzey bölgesinde güney bölgelerinden 6 kat daha yüksek görülmektedir (27). Ayrıca değişik coğrafi bölgelere göç eden topluluklarda NTD insidansıda değişmektedir. Örneğin iskoçya'da anensefali 2.6-3.3:1000 iken, Kanada'ya göç etmiş iskoç'larda 1.9:1000, İrlanda'lılarda 2.1-4.7:1000 iken, Boston'a göç etmiş İrlanda'lılarda ise 1.2:1000 olarak saptanmıştır (28).

b) Teratojen faktörler:

Gebeliğin ilk ayında, nöral tüp kapanmadan önce fetusu etkileyen teratojenler NTD oluşturabilirler. Bu grupta ilaçlar, viral hastalıklar, radyasyon, maternal alkol alımı, anne yaşı, annenin kronik hastalıkları gibi birçok etken üzerinde durulmuştur.

Birçok ilacın NTD oluşumundaki etkisine dikkat çekilmişse de etkisi tam olarak kanıtlanmış ilaç azdır. İntrauterin dönemde valproik asit ve karbamazepini tek başlarına, birlikte ya da diğer antikonvülzanlarla kombine kullanan anneler, artmış NTD'li gebelik riskine sahip olmaktadır. Bu risk %1-2 olarak ifade edilmektedir. Karbamazepin ya da valproik asitin spina bifida oluşturma mekanizması bilinmemektedir. Bu ilaçların metabolitlerinin oluşturduğu serbest radikallerin gelişen embriyo dokusuna zarar verdiği düşünülmektedir. Antifolik asit etkisi olan aminopterin, metotreksat ve trimetoprimin nöral tüp defektine neden olduğu bilinmektedir (22, 29, 30). A vitamininin aşırı kullanımı da bir risk faktörü olarak belirtilmektedir (31, 27).

Pregestasyonel diabeti olan annelerin spina bifidalı gebeliğe sahip olma riski artmıştır. Bu kadınlarda spina bifidayı içeren SSS malformasyonları için normal popülasyona göre 2-10 kat artmış risk tespit edilmiştir. Altta yatan mekanizma bilinmemekle beraber diabetik anne çocuklarında konjenital malformasyon riskini ilk trimestır kan glukoz konsantrasyonu ile ilişkilendirilen bulgular mevcuttur. Bu durum Hb A1c bakılarak ortaya konmuştur. Fare modellerinde aşırı glukozun embriyonik gelişimi sağlayan genlerin ekspresyonunu değiştirebileceği ve glukozun direkt toksik

olabileceği belirtilmektedir (29). Hiperinsülnemi Texas'taki İspanyollar'da NTD açısından anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur (27).

Annede obesitenin varlığının NTD için risk olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Yüksek vucut kitle indeksine sahip bayanlarda, düşük vucut kitle indeksli bayanlara göre NTD görülme riski daha fazladır.

Hiperterminin insan embriyosu için nöroterojen olduğu düşünülmektedir. Hayvan çalışmaları göstermiştir ki nöral tüp ısısı etkisine duyarlıdır. Artmış vücut ısısı, hücre proliferasyonu, migrasyonu, differansiasyonu ve apoptozu etkiler. Isıya olan cevap türe, embriyonik gelişim safhasına, doza ve etkilenimin süresine bağlıdır. Son meta analizler göstermiştir ki annenin gebelikte karşılaştığı yüksek ateş NTD'nin artmış insidansı ile ilişkilidir. Nörolasyonun kritik periyodu sırasında fizyolojik seviyelerin üzerindeki yüksek ısı (Sauna-hamam gibi) ve antipretik ajanlarla tedavi NTD için artmış risk olarak bulunmuştur (32, 33).

İçme sularının klorlanması, elektromanyetik alanların, tehlikeli atık ya da pestisitlerin nöral tüp gelişimi açısından risk teşkil edebileceği de belirtilmektedir (27).

c) Gebelikte ilişkili durumlar:

NTD oluşumunda anne yaşının çok küçük bir risk teşkil ettiği düşünülmektedir. Bu riskin çok genç ve yaşlı annelerde daha fazla olduğu görülmüştür. Annenin gebelik sayısının da NTD oluşumunda etkili olabileceği, 3 ya da daha fazla gebeliği olanların ve primiparların NTD'ye hafif bir yatkınlıkları olduğu belirlenmiştir (27).

d) Sosyoekonomik düzey ve beslenme:

Ailenin gelir düzeyi, anne babanın mesleği ve eğitim düzeyi temel alınarak saptanan, sosyoekonomik düzey düşüklüğünün, NTD gelişme riskini artırdığı bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda NTD'li bebek sahibi annelerin daha düşük eğitim düzeyi ve gelir düzeyine sahip oldukları belirlenmiştir. Meksikada anensefalili bebeklerin babaları arasında duvar örücülerinin daha sık olduğu görülmüş ve bu durum bu meslek grubunun sosyoekonomik düzeyinin düşüklüğüne bağlanmıştır. Bazı meslek gruplarında da, (örneğin boyama, temizlik, hemşirelik, dişçilik gibi) annelerin solventler ve pestisitlerle temas etmeleri neticesinde anensefalinin diğer kadınlardan daha sık geliştiği rapor edilmiştir (17, 18, 19, 20, 21, 27, 34, 35, 36, 37, 38).

Sosyal sınıf farklılıkları kadınların beslendikleri yiyeceklerin de farklı içerik ve kalitede olmasına neden olmaktadır. Smithells ve arkadaşları düşük sosyoekonomik

sınıftaki kadınlarda, özellikle de bu sınıftaki NTD'li hastaların kanlarındaki besin öğelerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir (39). Perikonsepsiyonel olarak yiyeceklerle veya vitamin preparatları ile yeterli folik asit desteği yapılmasının NTD'nin sıklığında ve rekürrensinde çok belirgin azalma sağladığına dair kesin veriler elde edilmiştir (39).

e) Folik asit ve Vitamin B12 eksikliği:

Gebelik sırasında annenin kanında folik asit düşüklüğünün NTD riskini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (40, 41, 14).

Kimi çalışmalarda vitamin B12 eksikliği de NTD gelişimi açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir (12, 13, 17, 15, 12, 16, 17). İleride folik asit ve vitamin B12 ilişkisine daha geniş değinilecektir.

Ayrıca 5-10 metilen tetrahidrofolik asitten, 5-metiltetrahidrofolik asite dönüşümü sağlayan MTHFR polimorfizmleri MTHFR 677 C>T ve MTHFR 1298 A>C ve 1059 T>C şeklindeki mutasyonların NTD gelişiminde etkili olduğuna dair çalışmalar vardır (43).

2.4.NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE SIKLIĞI:

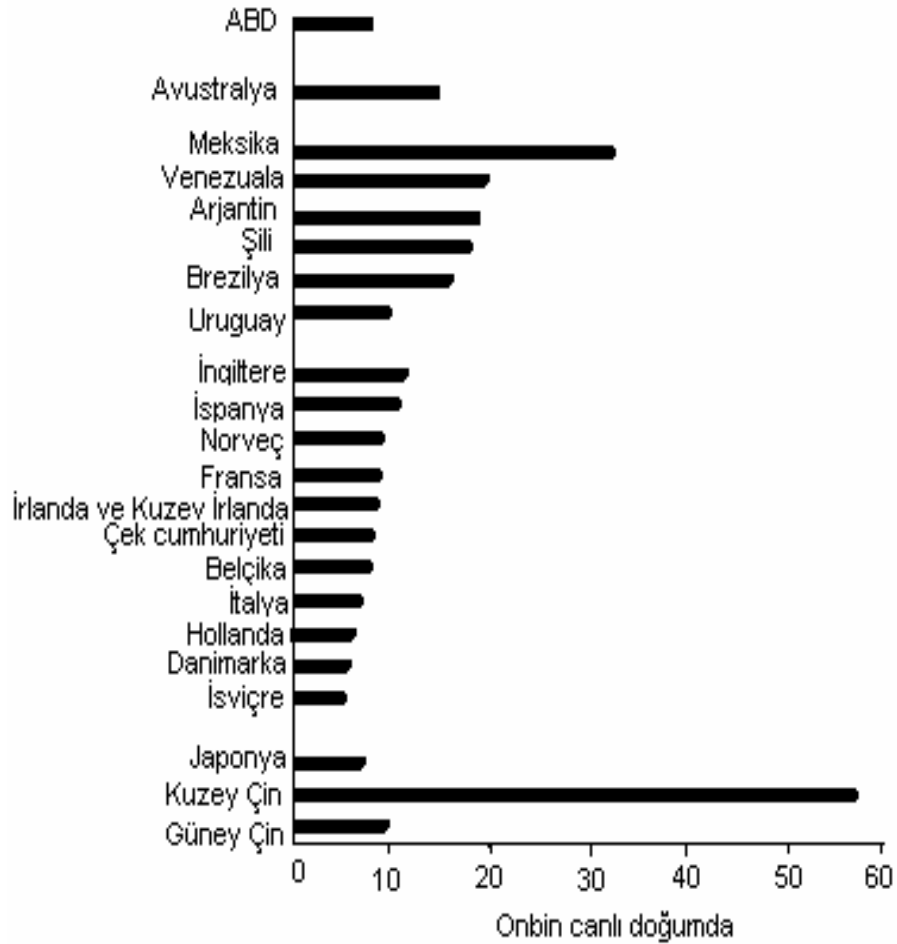
NTD'nin epidemiyolojisi değişik ülkelerde, değişik coğrafi bölgelerde ve farklı ırklarda değişik olarak bildirilmiştir. Daha önce NTD'li çocuğu olan çiftlerin ikinci çocuklarında NTD görülme olasılığı %2-3 olarak belirtilmektedir (44). Dünya genelinde ortaya konan çalışmalara göre NTD sıklığı %0.57 ile %13.87 arasında bulunmuştur (2, 3). Amerika birleşik devletleri'ndeki İspanyollar'da diğer İspanyol olmayan beyazlara ve zencilere göre NTD daha sık görülmektedir. Zencilerde beyaz ırka göre daha az sıklıkta görüldüğü belirlenmiştir (45). Dünyada insidansın en yüksek olduğu bölgeler, Çin'in kuzey bölgesi %13.87 (3), Hindistan %6.5-8.21 (46) olarak dikkati çekmiştir. Komşularımızdan İran'da % 2.87 (47), Yunanistan'da %1.45 olarak verilmiştir (48).

Amerika Birleşik Devletleri'nde beyazlar arasında %1.48 siyahlarda %0.87(49), Birleşik Arap Emirlikleri'nde %1.23 (50), Avustralya yerlilerinde 2.56, Avustralya'ya sonradan yerleşen göçmenlerde 1.29 olarak bulunmuştur. Avustralya yerlilerinde göçmenlere göre iki kat daha fazla NTD görülmesi yerlilerin prekonsepsiyonel dönemde folik asit desteğine ve folik asitle takviye edilmiş yiyeceklere daha az ulaşmalarına bağlanmıştır (51). Diğer Avrupa ülkelerine göre NTD

sıklığı çok yüksek olan İngiltere ve Kuzey İrlanda'da 1980 lerde %4.5 olan nöral tüp defekti sıklığı yıllar içinde azalmış, 2000 yılında %1'e yakın olarak bulunmuştur(52). En düşük NTD sıklığı bildiren ülke %0.58 İsviçre olmuştur (53). Dünyanın çeşitli bölgelerindeki NTD sıklığı tablo 1 de verilmiştir (54).

Ülkemiz sağlık kayıt sisteminin iyi olmaması nedeni ile pek çok değişken gibi çeşitli konjenital malformasyonların sıklığı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Türkiye'de yapılan çalışmaların sonuçlarına göre NTD sıklığı %1.5-6.3 arasında değişmektedir (4, 5, 6, 7, 8, 55, 56). Türkiye'de yapılmış NTD sıklığı ile ilgili çalışmalar şekil 4 de verilmiştir. Bölgemiz Samsun'da yapılan çalışma 20 yıl öncesine aittir. Son yıllarda Samsun yöresinde NTD sıklığı ile yapılmış çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır.

Şekil 4:Dünya Genelinde NTD Sıklığı (54)



Tablo 1: Türkiyede Çeşitli Yıllarda Yapılmış NTD Sıklığı İle İlgili Çalışmalar.** Anensefali*

BÖLGE	TARİH	SIKLIK(‰)
İstanbul*(İlter ve ark)	1960-73	2.8
İstanbul(yüksel ve ark)	1976-86	1.6
İstanbul(Dağoğlu ve ark)	1980-1984	3.4
İstanbul(Yakın ve ark)	1981-1985	6.3
İstanbul(Altınok ve ark)	1983	3.0
Ankara(Say)	1969	3.0
Ankara*(Çavdar ve ark)	1981	2.5
Ankara(Himmetoğlu)	1988-1995	2.7
İzmir*(Bucklay)	(1947-76)	1.99
İzmir(Çağlayan)	1988	1.9
İzmir(Posacı)	1987-1988	1.5
İzmir(Aliye)	2000	1.5
Elazığ(Güvenç)	1985	4.5
Trabzon(Mocan ve ark)	1981-1987	2.12
Trabzon(Mocan ve ark)	1987-1988	4.39
Bursa(M. Kemal Paşa)(Akar ve ark)	1988	5.8
Samsun(Yeşilipek ve ark)	1984-1988	3.84
Türkiye(Kadanalı)	1992	2.28
Türkiye(Tunçbilek)	1994	3

2.5 NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ'NİN GELİŞİMİNDE FOLİK ASİT VE VİTAMİN B12

2.5.1. FOLİK ASİT

Adını yaprak anlamına gelen 'folium'dan alan folik asit, suda eriyen B grubu vitaminlerden birisi olup, ilk olarak 1943 yılında doğal besinlerden ayrıştırılmıştır. Yapısında bir pteridin halkası ve buna bağlı Paraaminobenzoik asit (PABA) vardır ve birlikte pteroiik asiti oluştururlar. Pteroiik aside glutamik asit grupları bağlandığında da folik asit oluşur. Diyetle alınan folik asidin büyük bir kısmı poliglutamat şeklindedir. Absorbe olabilmesi için glutamat gruplarının fazlası ayrılmalıdır. Bunu sağlayan enzim barsak mukozasındaki gama glutamiltkarboksipeptidazdır. Folik asitin absorpsiyonu için

redükte olması da gerekir. Bu indirgenme dihidrofolik asit redüktaz ve tetrahidrofolik asit redüktaz enzimleri ile olur. Redükte olmuş monoglutamat şeklindeki folik asit ince bağırsakların üçte bir proksimal kısmından aktif ve pasif bir transportla emilir. Absorbe olan folik asit karaciğere taşınır. Karaciğerden safraya verilir, enterohepatik dolaşım dokulara erişir.

Folik asit plazmada 5-metiltetrahidrofolik asit şeklinde bulunur. 5-metiltetrahidrofolik asit farklı mekanizmalar ile hücre içine alınır. Hücre içine girdiğinde 5-metiltetrahidrofolik asit, folik asitın birçok enzimatik reaksiyonda rolü bulunan aktif şekli tetrahidrofolik asite demetile olur. Bu dönüşüm için kobalamine gereksinim vardır. Kobalamin eksikliğinde folik asit, 5-metil tetrahidrofolik asit şeklinde tutulur. Bu durumda folik asit biyokimyasal reaksiyonlarda yer alamadığından megaloblastik anemi gelişir. Yüksek dozlarda folik asit verilmesi bu tutulumu engeller ve megaloblastik anemi gelişmez. Fakat nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar ilerler.

2.5.1.1.Folik Asidin İşlevleri:

Folik asit hücre içinde birkaç reaksiyonda rol oynar.

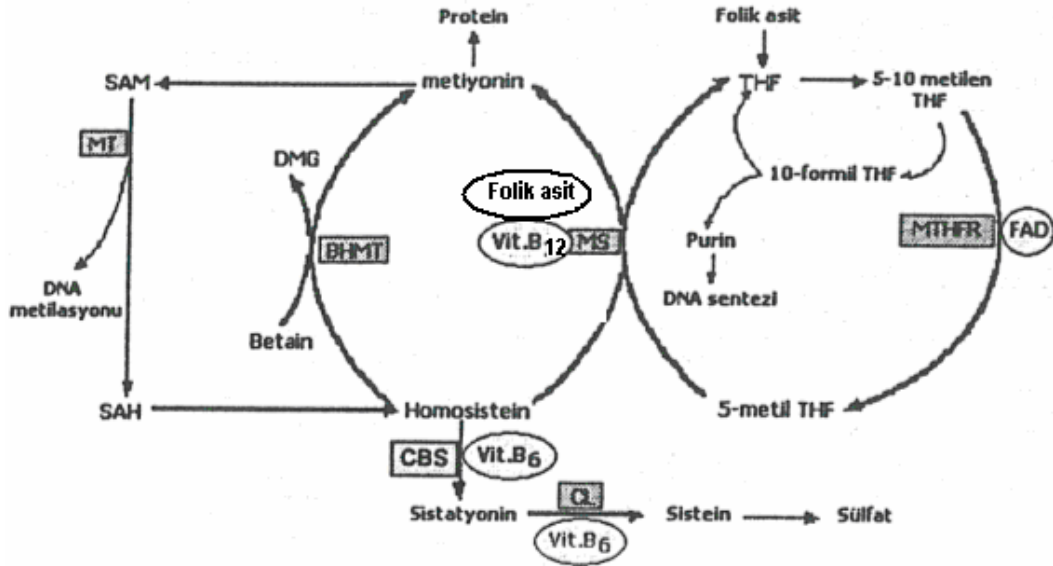
Tek karbonlu ünitelerin metabolizması: Tetrahidrofolik asit biyosentetik reaksiyonlarda çeşitli tek karbonlu üniteleri (metil, metilen, formil veya formimino) taşır. Tek karbonlu bu üniteler serin, metionin, glisin, kolin, asetilkolin sentezinde kullanılır (57).

Nükleik asit metabolizması: Hücrelerde DNA ve RNA yapımında kullanılan timidilatın sentezi için folik asit gereklidir. Deoksiuridilat monofosfatın timidilat monofosfata dönüşümünü sağlayan timidilat sentetazın koenzimi folik asittir ve bu reaksiyon DNA sentezinde hız kısıtlayıcı bir basımdır. Ayrıca purin sentezinde glisinamid ribonukleotidin ve 5-amino-imidazol-4-karboksiamidin formillenmesini sağlayarak büyüyen purin halkasına 2 ve 8 numaralı karbon atomlarının katılmasını sağlar (57, 58).

Amino asit metabolizması: Folik asit bazı önemli amino asitlerin metabolizması için gereklidir. Homosisteinden metionin sentezi için B12'ye bağımlı bir enzim yanı sıra koenzim olarak folik asite gereksinim vardır. Homosistein metionin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Metiyonin esansiyel bir aminoasit olup, ya diyetle alınır, ya endojen proteinlerin bozulması sonucu ya da homosisteinin remetilasyonu ile oluşur. Metiyonin yeni sentezlenen proteinlerin

yapısına katıldığı için ATP yardımı ile enzimatik olarak bir sulfonium bileşiği olan S-adenosil metiyonin (SAM)'e dönüşebilir. SAM'ın metil grubu DNA metiltransferaz aracılığıyla koparılarak, S-adenosil homosisteine (SAH) dönüşür. Bunun adenosil kısmının hidrolitik olarak parçalanmasıyla da homosistein oluşmaktadır.

Vucuttaki homosistein transsülfürasyon veya yeniden metilasyon (remetilasyon) yollarında birini kullanarak metabolize olur (Şekil 5). Homosistein folat ve vitamin B12 nin koenzim olarak rol oynadığı bir reaksiyonda metiyonine dönüşürken ve vit B6 nın koenzim olarak varlığında sisteine dönüşümü ile homosisteinin metabolizması sırasında üç vitaminin yer alması vucutta birden fazla vitaminin rol oynamadığı reaksiyonlara bir örnektir.



Şekil 5: Homosistein Metabolizması: (MTHFR: Metilentetrahidrofolik asit redüktaz, MS: Metiyonin sentetaz, CBS: Sistatyonin β sentetaz, CL: Sistatyonin γ liyaz, BHMT: Betain homosistein metil transferaz, MT: Metil transferaz, SAM: S-adenosil metiyonin, SAH: S -adenosil homosistein, THF: Tetrahidrofolik asit, DMG: Dimetilglisin) (59).

Transsülfürasyon yolunda; vitamin B6 bağımlı bir enzim olan sistatyonin B sentetaz (CBS) enzimi görev yapar. Homosistein CBS katalizörlüğünde sistatyonine, oda sisteine hidrolize olur. Bu sistein de daha sonra sülfata hidrolize olur.

Remetilasyon yolunda; homosisteinden, metiyonin sentezi (remetilasyon) iki farklı yolla gerçekleşir. Kısa yolda betain homosistein metil transferaz enzimi, bir metil

vericisi olan betainin metil grubunu, homosisteine aktararak metiyonin oluşturken kendisi dimetilglisine dönüşür. Uzun yolda ise 5 metil tetrahidrofolik asit bir metil grubu vericisidir. 5-10 metilentetrahidrofolik asit, metilentetrahidrofolik asit redüktaz (MTHFR) enzimi aracılığıyla 5-metiltetrahidrofolik asite dönüşür. 5-metiltetrahidrofolik asitin bir metil grubu, kobalamin (vitamin B12) bağımlı enzim olan metiyonin sentetaz (MS) aracılığıyla homosisteine aktararak metiyonin oluşturulurken diğer taraftan tetrahidrofolat meydana gelir. Bu tetrahidrofolik asit tekrar 5-10 metilentetrahidrofolik asite dönüşür. Folik eksikliğinde metionin sentezi azalır ve homosistein birikir (57, 59).

2.5.1.2.Günlük Olarak Alınması Önerilen Folik Asit Miktarları

Günlük folik asit gereksinimi 50 µgr dolayındadır. Gebelikte ve emzirme dönemlerinde bu miktar birkaç kat artar. Homosisteinden metionin sentezi için gerekli bir enzim olan metilen tetrahidrofolik asit redüktaz ile ilgili mutasyon (C677T) taşıyan hastaların folik asit gereksinimi yüksek olabilir. Folik asit maya, yeşil yapraklı sebzeler (ıspanak, brokkoli, kuşkonmaz), karaciğer, böbrek, turunçgiller, baklagiller, yumurta sarısı, tahıl tanelerinin bütünü, fıstık ve badem de zengin olarak bulunur. Alımın yeterli olabilmesi için bu yiyeceklerin tüketimi artırılmalıdır.

Pişirme, işleme, güneş ışınları, pH ve oksidan ajanlar besinlerdeki kullanılabilir folik asitin kaybına neden olurlar. Buzdolabında saklanmazsa, sebzelerdeki folik asitin %70'i üçgün içinde kendiliğinden, suda pişirmekle de %90'ı kaybolur

2.5.1.3.Folik Asit Eksikliğinin Nedenleri

İnsanlarda PABA (Para amino benzoik asit) sentezlenemediği ve moleküle ilk glutamat grubu eklenemediğinden folik asit vücutta yapılamaz. İnsanlar bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından sentezlenen folik asiti bitkisel ve hayvansal kaynaklı besinlerle alırlar. Besinlerde bol bulunduğu primer eksikliği enderdir. Amerika'da popülasyonun %10'unda folik asit düzeyleri düşük bulunmuştur. Sağlıklı bir bireyin vücudunda 500-20,000µgr folik asit vardır. Günlük yıkım, idrar ve safra ile kayıpları karşılayabilmek için 50-1000 µgr/gün folik asit alınması gerekmektedir. Aksi takdirde, dört ay içerisinde folik asit eksikliğinin semptom ve bulguları ortaya çıkar.

Folik asit eksikliğinin başlıca nedenleri; yetersiz alım, absorpsiyonun bozuk olması, absorbe olan folik asitin kullanılamaması, gereksinimim, itrahının ve yıkımının artmış olmasıdır.

Folik Asit İçeren Besinlerin Yetersiz Alımı:

Folik asit ısıya duyarlı olduğundan bazı kültürlerde yiyeceklerin ısı ile hazırlanması kayıplara neden olabilir. Karaciğer ve böbrek hastalıklarında iştahsızlık, protein kısıtlaması, potasyum ve fosfat kısıtlaması folik asit yetersizliğine katkıda bulunur.

Absorpsiyon Bozukluğu:

Barsak duvarından taşınmasını sağlayan sistem folik asit absorpsiyonunu düzenler. Bu taşıma sistemi; taşıyıcı aracılıklı, satüre olabilen, substrata özgü, PH'ya bağımlı (düşük pH'larda optimum çalışan), sodyum bağımlı ve metabolik inhibitörlere duyarlı bir sistemdir. Az miktarda pasif difüzyonla da emilir. Barsak rezeksiyonlarından sonra absorpsiyon düzeyi azalacağından emilim bozulur. Çölyak hastalığında villöz atrofi vardır. Aklorhidride optimal pH'da değişiklik olur. Difenilhidantoin gibi antikonvülson ilaçlar barsaklarda konjugaz aktivitesini etkileyerek folik asit absorpsiyonunu bozarlar. Mukozal konjugaz aktivitesi için çinkoya gereksinim olduğundan çinko eksikliğinde folik asit emilimi azalır. "Kör loop" sendromunda veya jejunal divertikül oluşumunda da folik asit absorpsiyonu etkilenir.

Metabolizmasının Bozulması Sonucu Absorbe Olan folik asitin

Kullanılamaması:

Folik asite yapısal olarak benzer moleküller kompetitif olarak folik asit kullanımını antagonize eder. Metotreksat ve trimetoprim dihidrofolik asit redüktazı inhibe ederek folik asiti antagonize eder. Hipotiroidide hepatik dihidrofolik asit redüktaz ve metilen tetrahidrofolik asit redüktaz düzeyleri azalır. Folik asit metabolizmasında yer alan enzimlerin konjenital eksikliği de folik asit metabolizmasını bozar. Alkoliklerde aktif olan alkol dehidrogenaz enzimi folik asiti tutar, kullanımı engeller.

Artmış gereksinim:

Metabolik hızın arttığı durumlarda folik asit gereksinimi de artar. Süt çocukluğu (hızlı büyüme dönemi), gebelik (hızlı fetal büyüme), laktasyon (folik asitin süte geçmesi), malignansi (artmış hücre çevrimi), enfeksiyonlar (immünoproliferatif yanıt) ve kronik hemolitik anemi (artmış eritropoez) folik asite olan gereksinimi artırır. Hızlı büyüme döneminde olduklarından adolesanlar folik asit eksikliğine yatkındırlar.

İtrah/kayıp artması: Vitamin B12 eksikliği sonucu folik asitin itrahi artabilir. Metilen tetrahidrofolik asit serumda artar. Alkoliklerde safra yoluyla itrah artmıştır. Hemodiyaliz sırasında da folik asit kaybı olur.

Yıkımın artması: Etanol metabolizmasının bir ürünü olan süperoksit, folik asit molekülünü C9 ve N10 pozisyonundan ikiye böler. Sigara içme ile düşük folik asit düzeyleri arasında da böyle bir ilişki olduğu düşünülmektedir.

2.5.1.4.Folik Asit Eksikliğinin Kliniği:

DNA, RNA ve protein sentezi için tek karbonlu üniteleri transfer ettiğinden tetrahidrofolik asit pürin, timidin ve aminoasit sentezi için gereklidir. Bu nedenle, eksikliğinde hücre bölünmesi olumsuz etkilenir, homosistein gibi toksik metabolitler birikir, gen ekspresyonu için metilasyon gerçekleşmez, neoplazm riski artar.

Folik asit eksikliğinin erken dönemlerinde semptom ve bulgu olmayabilir fakat homosistein düzeyleri artmıştır. Hızlı çoğalan hücreler folik asit eksikliği için daha duyarlıdır. Kemik iliğinde eksiklik, iri ve az sayıda eritrosit yapılmasına neden olur. Bu şekilde anemiye megaloblastik veya makrositik anemi denilmektedir. Folik asit eksikliği demir eksikliğinden sonra en sık anemi nedenidir. Makrositoz, hipersegmente polimorfonükleer lökositlerle karakterizedir. Eritrositlerin yarılanma ömrü 120 gün dolayında olduğundan megaloblastik anemi bulgularının ortaya çıkışı aylar alabilir. Yorgunluk, güçsüzlük, konsantrasyon yeteneğinde azalma, irritabilite, baş ağrısı, çarpıntı ve nefes darlığı görülür. Taşikardi, postüral hipotansiyon ve laktik asidoz da eşlik eder. Daha az sıklıkla nötropeni ve trombositopeni de bulunur, fakat anemi kadar şiddetli değildir. Nötrofil sayısı 1000/ml'nin, trombosit sayısı 50.000/ml'nin altında olabilir. Aynı semptom ve bulgular vitamin B12 eksikliğinde de olduğundan vitamin B12 eksikliği ekarte edilmelidir.

Dil şiş, parlak kırmızı ve ağrılıdır. Angüler stomatit ve gastrointestinal bulgular da vardır: özellikle yemeklerden sonra bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal görülür, iştahsızlık da eşlik eder ve kilo kaybına neden olur. Bütün bu belirtiler altta yatan bir malabsorpsiyona sekonder olarak da ortaya çıkar. Parmakların sırt kısmında, avuç içleri ve ayak tabanlarındaki çizgiler boyunca esmerleşme görülür. Folik asit tedavisi ile düzelir. Hiçbir enfeksiyon yokken hafif ateş yüksekliği görülebilir. Folik asit tedavisi ile 24-48 saat içerisinde normale döner.

Gebelikte folik asit yetersizliği ile ilgili komplikasyonlar spontan abortus, abruptio plasenta ve nöral tüp defektleri konjenital malformasyonlardır. Folik asit desteği ile nöral tüp defektlerinin önlenebilmesi folik asitin önemini daha da artırmaktadır.

2.5.1.5.Folik Asit Durumunun Değerlendirilmesi:

Vücutta folik asit durumunun değerlendirilmesi serum folik asit ve eritrosit folik asit düzeylerinin bakılması ile olur. Serum folik asit düzeylerinin değişik aralığı 2.5-20 ng/ml'dir. Kabaca serum düzeyleri 5 ng/ml'nin üzerinde ise folik asit eksikliği olmadığından bahsedilebilir. Folik asit eksikliği ayrıca Formiminoglutamik asit (FIGLU) testi ile de bakılabilir.

Folik asidin diyetle fazla alınmasının yan etkisi yoktur. Gastrointestinal sistemde rahatsızlık hissi, ajitasyon, sinirlilik, değişen uyku düzeni ve alerjik deri lezyonları görülebilir. B12 eksikliği olan bireylerde folik asit verildiğinde B12 eksikliği düzeltilmeden megaloblastik anemi düzelebilir fakat nörolojik anormallikler devam eder (57).

2.5.2.FOLİK ASİT NÖRAL TÜP DEFEKTİ İLİŞKİSİ

1960 lı yıllarda yetersiz beslenmenin, özellikle B kompleks vitaminlerden esansiyel bir besin maddesi olan folik asit eksikliğinin nöral tüp defektlerine neden olacağı hipotezi ne sürülmüştür. Folik asidin hücre bölünmesinde ve geliŐmesindeki rolü kesin olarak belirlendikten sonra, bu vitaminin NTD oluşumu üzerindeki etkileri konusunda pek çok çalışma yapılmıŐtır. İngilterede Tıbbi AraŐtırmalar Birliği'nin (UK Medical Research Concil) 1991'de yaptığı deneysel araŐtırmada, daha önce NTD'li bebek doğuran kadınlara perikonsepsiyonel dönemde günde 4 mg folik asit verildiğinde yeniden NTD'li gebelik geçirme riskinin %60-72, doğurganlık dönemindeki kadınlara günde 0,4 mg folik asit verildiğinde ise, ilk kez ortaya çıkacak NTD'li gebelik riskinin %50 azaldığı ortaya çıkmıştır (60).

Folik asidin NTD geliŐmesini nasıl önlediği konusunda bilinenler sınırlıdır. Folik asidin vucutta özellikle tek karbon birimlerinin aktarılmasında önemlidir. Folik asit aracılıklı tek karbon metabolizmasındaki azalma folik asit metabolizmasını etkileyen genlerdeki tek nükleotit polimorfizmleri (single nucleotide polymorphisms, SNPs) veya folik asitin yetersiz alımı sonucu folik asitin miktarındaki azalmadan ileri

gelir. Folik asit eksikliğinin yaygın biyomarkırları artmış plazma homosistein ve artmış DNA urasil içeriğidir. Hücresel homosistein artışının oksidatif stres cevabına yol açtığı, sitotoksik olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca hücresel metilasyonda homosistein negatif regülasyona neden olmaktadır. Yetersiz folik asit metabolizmasından ileri gelen DNA'nın hipometilasyonu sitozin metilasyonunu düzenleyen genlerin %30 unun expresyonunu değiştirebilmektedir. Histonları içeren proteinlerin metillenememesi kromatin yapısında yetersizliğe yol açar. DNA daki artmış urasil içeriği DNA replikasyonu için gerekli timidilatın yapılamaması sonucu gerçekleşir. De novo purin ya da timidilat sentezi için gerekli tek karbon nitelelerinin eksikliği, mitotik oranı ve DNA onarımını azaltarak yavaş replikasyona yol açmaktadır. Bu da azalmış hücre proliferasyon kapasitesine ve genomik instabiliteye neden olmaktadır.

Nöral tübün kapanmasının tamamlanması için hücre proliferasyonunun, canlılığının, diferiasyonunun ve migrasyon olaylarının hassas koordinasyonunu gerektirmektedir. Bu olaylardan herhangi biri folik asit metabolizmasındaki bir yetersizlikten dolayı aksayabilir (şekil 6). Nöral tübün kapanmasında yetersizliğe neden olabilecek, spesifik hücresel olaylara işaret eden, folik asit metabolizmasındaki yetersizlikle ilişkili durumlara ait direkt deliller günümüzde mevcut olmamakla birlikte birtakım muhtemel mekanizmalar mevcuttur. Bunlar:

2.5.2.1.Homosistein Birikimi:

Homosistein birikiminin birçok biyolojik etkisi mevcuttur. Yüksek homosistein seviyeleri metilasyon aktivitesini zayıflatmakta, trombojenik ve aterojenik olaylara sebep olmaktadır. 1991 ve 1995 yıllarında Steegers ve Mills NTD'li gebeliklerde homosistein seviyesi arttığını göstermişler ve hücresel homosistein birikiminin NTD patogenezeine katkıda bulunduğu ne sürmüşlerdir. İnvitro deneylerle fizyolojik düzeyin üzerindeki homosistein toksitesi gösterilmiştir. Homosistein aşırı miktarı nöronal gelişim ve migrasyonla ilgili N-methyl-D-aspartat (NMDA) resptrlerini aşırı uyararak glutamat aşırı toksisitesine yol açmaktadır. Diabetik farelerde oksidatif stresin nöral tüpün kapanmamasına yol açtığı ve artmış homosisteinin damar endotelinde oksidatif hasar meydana getirdiği bu yolla nöral tübün kapanmasını engelleyebileceği ileri sürülmektedir (61).

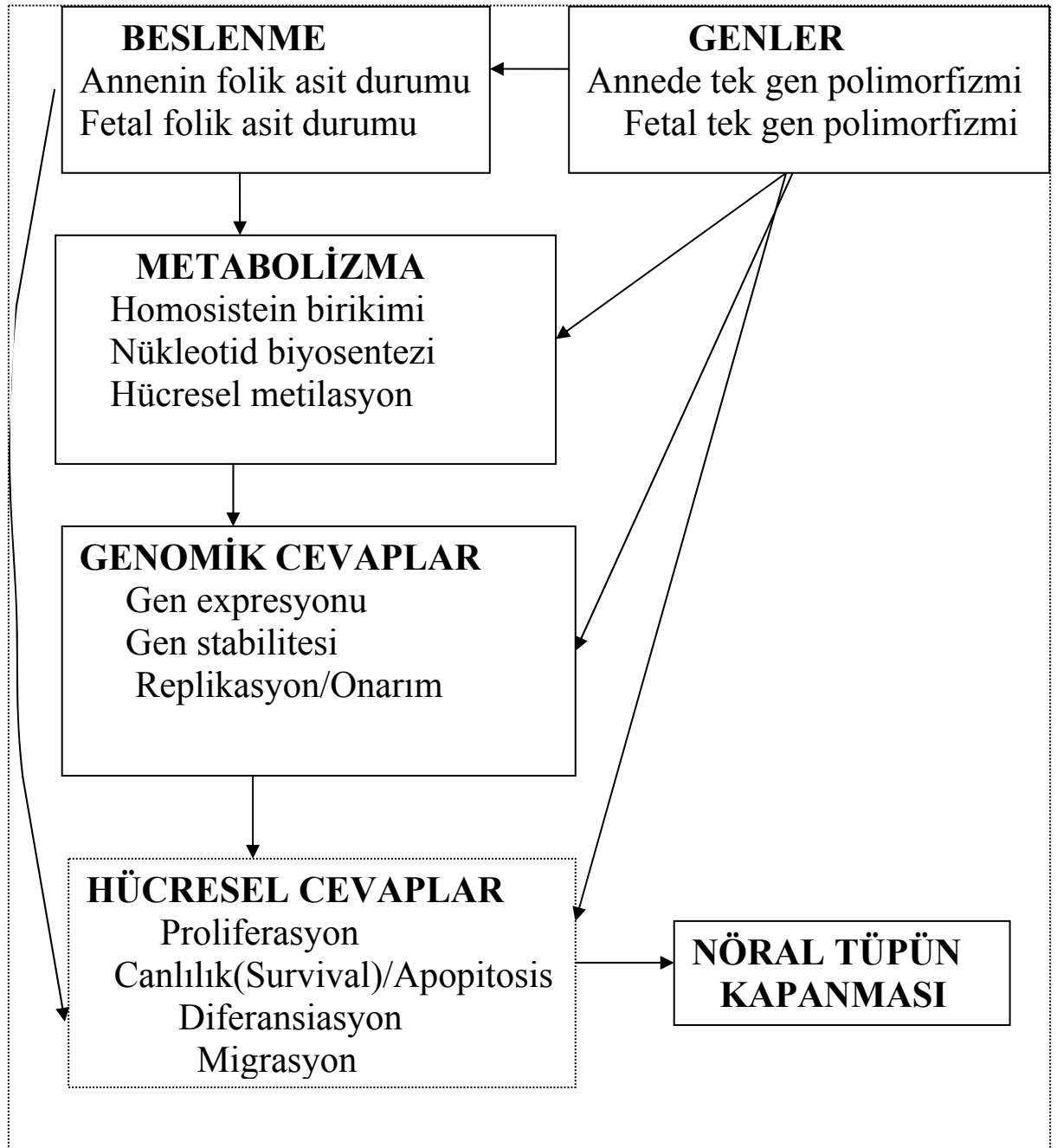
2.5.2.2.Hücresel Metilasyon

Folik asit varlığında homosisteinden oluşan methionin, poliamin ve çeşitli transmetilasyon reaksiyonlarında yer alan adenosinmethionin için prekürsördür. Adenosinmethionin fosfolipidlerin, proteinlerin, DNA'nın, RNA'nın, aminoasitlerin, nörotransmitterlerin ve diğer küçük moleküllerin metilasyonunda rol alır. DNA'nın CpG lokusunun metillenmesi ve demetilasyonu genin sessizleştirilmesine ve aktivasyonuna yol açmaktadır. Yetersiz adenosinmethionin biyosentezi CpG metilasyonu ile regüle edilen genomun %30'unun ekspresyonunu değiştirmektedir. Kromatin metilasyonundaki değişiklikler hücre diferansiyasyonunu ve hücresel migrasyonu etkileyerek embriyonik gelişmeyi değiştirebilmektedir. DNA metilasyonundaki azalmanın CpG metilasyonunu düzenleyen genlerde değişiklikler yoluyla hücre diferansiyasyonunda değişiklikler yaptığı belirtilmektedir. Hücre diferansiyasyonunun histon deasetilaz ve metil bağlayıcı proteinleri gibi CpG transkripsiyonel baskılayıcı mediatörlere gereksinim duyduğuna dair tutarlı bilgiler mevcuttur. Daha spesifik olarak son zamanlarda gelişme esnasındaki diferansiyasyon için de novo metilasyon ve ilgili genlerin sessizleştirilmesine gerek olduğuna dair hipotez ortaya konmuştur. Bu bilgi de novo metiltransferaz enzimleri Dnmt 3a ve Dnmt 3b enzimlerinin ortadan kaldırılmasıyla embriyonik kök hücrelerde diferansiyasyon kapasitesinin azalması ile ortaya konmuştur. Ayrıca Dnmt 3b^{-/-} embriyoların NTD geliştirmeleri nöral tüp kapanmasında uygun zamandaki hücre diferansiyasyonunun gerekliliğini desteklemektedir. Ekspresyonu metilasyonla suprese edilen genlerin ekspresyonunun nöral tübün kapanmasında yetersizliğe yol açtığı gösterilmiştir. Hücrelerin migrasyonunun epigenetik regülasyonu nöral tübün kapanmasında kritik bir role sahip olabilir ve nöral tübün kapanması için nöroepitelyuma bitişik nöral krest hücrelerinin uygun göçü gereklidir. Genom metilasyonu yoluyla gerçekleşen hücre diferansiyasyonu ve migrasyonu nöral tübün kapanmasında çok önemli görülmektedir (61, 62).

2.5.2.3.Nükleotid Biyosentezi.

DNA replikasyonu ve çiftleşmesinde nükleotid biyosentezinin yetersizliği kritik morfojenetik dönemde mitoz oranını azaltır veya mutasyon oranlarını artırır. Bu olayların ikisinde nöral tübün kapanmasında yetersizliğe yol açabilir. Nöral tübün kapanması sırasında nöroepitelyumun hızlı büyümesi hücre bölünme hızının devamı için de novo nükleotid biyosentezinin artırılmasına gereksinim duyar. Urasilin yanlış

biçimde katılımının verdiği genomik instabilite aynı zamanda nöral tübün kapanmasını etkileyebilir. Genomik instabilitenin sentromerik ve telomerik instabilite gibi durumlarının NTD'ye yol açtığı gösterilmiştir. Yaygın olarak bilinmektedirki folik asit gelişme esnasında yeterli nükleotid havuzunun sentezini sağlar. Bununla beraber urasilin DNA yapımına kötü bir şekilde katılımı ve genomik instabilitenin nöral tübün kapanmasındaki yetersizliğe ait delilleri bulunmamaktadır (61).



Şekil 6 : Şekil 6 :Nöral Tüp Defekti İle Folik Asit Durumunun İlişkisi (61).

2.5.3.VİTAMİN B12

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

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

2.5.3.1. Vitamin B12 nin İşlevleri:

Folik asite bağımlı bir enzim olan metionin sentaz için vitamin B12'ye gereksinim vardır. Bu enzimin katalizlediği reaksiyonla, homosisteinden metionin sentezlenir. Birçok reaksiyonda metil donörü olan S-adenozilmetionin sentezi için de metionin gereklidir. DNA'nın metilasyonu kanserden korunmada önemli olabilir. Metionin sentazın yeterli çalışmaması halinde ise homosistein birikir ve kardiyovasküler hastalık riski artar.

Propiyonil CoA'nın süksinil Coa'ya dönüştüğü reaksiyonu katalizleyen enzimin kofaktörü 5-deoksiadenozilkobalamindir. Bu reaksiyon protein ve yağlardan enerji sağlanması için önemlidir. Ayrıca süksinil CoA hemoglobin sentezi için gereklidir.

Karaciğerde depolandığından bu vitaminin eksikliği nadirdir. Midede intrinsik faktör yokluğuna bağlı olarak vitamin B12 eksikliği ve megaloblastik anemi gelişir. Aneminin nedeni pürin ve timidin biyosentezindeki bloğa bağlı olarak DNA yapımının durmasıdır. Nükleotid sentezindeki blok vitamin B12 eksikliğinin folik asit metabolizması üzerindedir. Vitamin B12 eksikliği varsa folik asitin tümü N5-metiltetrahidrofolik asit türevi şeklinde tutulur, metionin sentetaz aktivitesi azalır. Pürin ve timidin nükleotid biyosentez yolu için gerekli tetrahidrofolik asit sentezlenemez. Dolayısıyla folik asit folik asit eksikliğinde folik asit kullanımı yeterli olamaz. Folik asit eksikliği olanlarda B12 eksikliğide varsa folik asitle beraber Vit B12 de verilmelidir.

Nörolojik semptom ve bulguların nedeni ise sinir hücrelerindeki ilerleyici demiyelinizasyondur. Bu değişikliklerin metilmalonil CoA artışından kaynaklandığı düşünülmektedir. Metilmalonil CoA yağ asidi sentezinde malonil CoA'nın kompetitif inhibitörüdür. Yağ asidi sentezinde malonil CoA yerine metilmalonil CoA geçtiğinde dallı zincirli yağ asitleri ortaya çıkar ve sinir hücrelerinin membranında yapısal değişiklikler meydana getirir.

2.5.3.3. Vitamin B12 nin Günlük Gereksinimi :

Vitamin B12 hayvansal besinlerde bulunmaktadır. Balık, süt ve süt ürünleri, yumurta, et, kümes hayvanlarının etleri vitamin B12'den zengindir. Günlük gereksinimi çok küçük olan vitamin B12'nin eksikliğinin sonuçları oldukça büyüktür. Bir milligram vitamin B12 ile organizma en az iki sene idare edebilir. Genellikle sağlıklı kişilerde 5 sene yetecek kadar vitamin B 12 depoları vardır.

On dokuz yaşın üzerinde günlük olarak alınması önerilen miktar erkeklerde ve kadınlarda 2.4 µgr'dır. Gebeler için önerilen miktar 2.6 µgr, emzikli anneler için önerilen miktar 2.8 µgr'dır. Çocuklarda günlük gereksinim 0.4 ile 2.4 µgr arasında değişmektedir.

2.5.3.4. Vitamin B12 nin Eksiklik Nedenleri :

Hayvansal besinleri diyetinden çıkarmış olanlarda vitamin B12 eksikliği gelişir. Mide ve barsak hastalığı olanlarda da vitamin B12'nin absorpsiyonu etkilenmiştir.

Vitamin B12 eksikliğinin başlıca nedenleri pernisiyöz anemi ve besinlerde bulunan bağlı haldeki vitamin B12'nin malabsorpsiyonudur. Pernisiyöz anemi 60 yaş üzerindeki grupta %2 oranında görülür. Otoimmün nedenlerle mideden asit salgısı ve bağlı haldeki vitamin B12'nin serbestleştirilen kısmı azalır, ayrıca intrinsik faktöre karşı da antikor sentezlenir ve intrinsik faktörü bağlar. İntrinsik faktör-vitamin B12 kompleksi oluşamaz ve vitamin B12 absorbe edilemez. Pernisiyöz anemi gelişmeden önceki vitamin B12 depoları yeterli ise semptom ve bulguların ortaya çıkması seneler alabilir. Tedavisi için barsaklar "bypass" edilerek vitamin B12 enjeksiyonları verilir. Yüksek dozlarda vitamin B12 oral yolla kullanılabilir. Vitamin B12 1000 µgr dozunda oral yolla verildiğinde 10 µgr'ı pasif diffüzyonla alınabilir.

Vitamin B12 eksikliği 60 yaş üzerindeki grupta %10-15 sıklıkta görülmektedir. Besinlerde bulunan vitamin B12'den yararlanabilmek için mide, pankreas ve ince barsak işlevlerinin normal olması gerekir. Yaşlılarda besinler içindeki bağlı vitamin

B12'nin absorbe edilememesinin başlıca nedeni atrofik gastrit ve midede asit salgısının azalmasıdır. Bağlı haldeki vitamin B12 serbestleşip emilemez. Ayrıca mide asiditesinin azalması absorpsiyonu bozan anaerob bakterilerin çoğalmasına engel olur. Serbest vitamin B12 absorpsiyonunda ve intrinsik faktörde sorun olmadığından vitamin B12 desteğine yanıt alınır.

Mide rezeksiyonu ve intrinsik faktör-vitamin B12 kompleksinin tutunduğu reseptörlerin bulunduğu ince barsak kesimlerinin rezeksiyonu da vitamin B12 eksikliğine yol açar. Çölyak hastalığı gibi malabsorpsiyon sendromlarında ve vitamin B12 serbestleşmesi için gerekli olan enzimleri ve absorpsiyon için gerekli kalsiyumu salgılayan pankreasın yetmezliğinde de vitamin B12 eksikliği gelişir. Alkoliklerde vitamin B12 alımı ve emilimi azalmış, eliminasyonu ise artmıştır. Mide asiditesini azaltan ilaçların uzun süreli kullanımı vitamin B12 eksikliği gelişme riskini arttırır (63).

2.5.3.5. Vitamin B12 Eksikliğinin Semptom ve Belirtileri :

Anemi genellikle sinsi gelişir ve karaciğerdeki B12 depoları tükendikçe ilerler. Yavaş geliştiği için fizyolojik uyum gerçekleşebileceğinden, aneminin miktarı genellikle semptomlarının gösterdiğinden daha ağırdır. Bazen splenomegali ve hepatomegali meydana gelebilir. İştahsızlık, aralıklı kabızlık ve diyare ve iyi lokalize edilemeyen karın ağrısı gibi çeşitli gastrointestinal sistem belirtileri olabilir. Sıklıkla dilde yanma olarak tarif edilen glossit erken semptomlardan biri olabilir. Genellikle önemli ölçüde kilo kaybı vardır. Nadir görülen bir belirti B12 tedavisine hemen yanıt veren nedeni bilinmeyen ateştir.

Anemi olmadığı zaman bile, nörolojik tutulum olabilir. Bu özellikle >60 yaş hastalarda geçerlidir. En sık periferik sinirler, ardından da omurilik tutulur. Nörolojik semptomlar bazen hematolojik anormalliklerden önce gelir ya da özellikle folik asit alındıysa, bu anormallikler olmadan ortaya çıkar. Erken evrelerinde, kol ve bacaklarda pozisyon ve titreşim duyusunun kaybına hafif-orta şiddette güçsüzlük ve refleks kaybı eşlik eder. Daha sonraki evrelerde spastisite, babinski yanıtları, bacaklarda daha ciddi proprioseptif ve vibrasyon duyusu kaybı ile ataksi belirir. Seyrek olarak dokunma, ağrı ve ısı duyuları bozulmuştur. Daha sonra, bacaklardan daha seyrek olmak üzere, kollar da tutulur. Bazı hastalarda iritabilite ve hafif depresyon da vardır. Sarı-mavi renk körlüğü görülebilir. İlerlemiş vakalarda paranoya (megaloblastik delilik), deliryum, konfüzyon, spastik ataksi ve bazen postüral hipotansiyon artaya çıkabilir (64).

2.5.3.5. Vitamin B12 Eksikliğinin Tanı ve Laboratuvar Bulguları :

Vitamin B12 eksikliği kompresif omurilik lezyonları ve multipl sklerozdan ayırt edilmelidir. Aylar ya da yıllarca sürmesine izin verilen nörolojik kusurlar geri dönüşsüz hale geldiğinden, erken tanı önem taşır.

Anemi makrositiktir. MCV>100 fL'dir. Yaymada makro-ovalositoz, anizositoz ve poikilositoz görülür. RDW yüksektir. Howell-jolly cisimciklerine (çekirdekten kalan parçalar) sık rastlanır. Hasta tedavi edilmediyse, retikülositopeni vardır. En erken bulgulardan biri granüositlerde hipersegmentasyondur; nötropeni daha sonra gelişir. Ağır vakaların yaklaşık ½'sinde trombositopeni mevcuttur. Trombositlerin biçim ve büyüklüğü genellikle atipiktir. Kemik iliğinde eritroid hiperplazi ve megaloblastik değişiklikler görülür. Eritropoezin etkisiz olması ve kusurlu eritrositlerin yaşamının kısılması nedeniyle serum indirekt bilirubin düzeyi yükselebilir. LDH sıklıkla çok yükselmiştir, bu da hemopoezin çok etkisiz ve hemolizin artmış olduğunu gösterir. Serum ferritin düzeyi genellikle, hemolizle aynı doğrultuda olarak yükselmiştir (>300ng/mL).

B12 eksikliğini saptamak için en sık kullanılan yöntem serum vitamin B12 düzeyinin ölçülmesidir. Yalancı negatif değerler ortaya çıkabilse de, genel olarak düzeyin <150 pg/mL (<110 pmol/L) olduğunda güvenilir biçimde B12 eksikliğini gösterir. Genellikle B12 düzeyleri <120 pg/mL (<90 pmol/L) olduğunda anemi ya da nörolojik eksiklikler vardır. Sınır durumlarda (150-250 pg/mL [120-180 pmol/L] ve klinikte B12 eksikliği olduğu düşünüldüğünde serum metilmalonik asit ve transkobalamin II-B12 içeriğinin ölçümü yapılabilir.

B12 eksikliği kanıtlandıktan sonra, fizyopatolojik mekanizma belirlenmelidir. Pernisiyöz anemili hastaların %80-90'ında midedeki pariyetal hücrelere karşı otoantikolar belirlenebilir. Pernisiyöz anemili çoğu hastanın serumunda bulunabilen entrensek faktör antikoları tanı açısından daha önemlidir. Pernisiyöz anemili hastaların çoğunda aklorhidri mevcuttur. Mide analizinde mide salgısının az miktarda (gastrik aşili) ve pH>6.5 olduğu gösterilir (64).

2.5.4.VİTAMİN B12 ve NÖRAL TÜP DEFECTİ İLİŞKİSİ

Vitamin B12'nin metil kobalamin formu metilasyon için elzemdir. Bunun eksikliğinde metionin sentezi yetersiz olur. Vitamin B12 eksikliğinde plazma metilmalonik asit ve homosistein düzeyinin yükseldiğine dikkat çekilmektedir. NTD'li

gebeliği olan annelerde hafif artmış açlık plazma ve amniotik sıvı homosistein düzeyi daha önceki çalışmalarda ortaya konmuştur. Böylece folik asit ve B12 yetersizliğinde artan homosisteinin, embriyotoksik olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (11, 60).

Metilasyon döngüsünde folik asitle birlikte yer alan vitamin B12 eksikliğinin de folik asit eksikliğinden bağımsız olarak NTD riskini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur, ancak artmış NTD riski ile vitamin B12 ilişkisi tartışmalıdır (12, 60 ,65, 66).

2.6. NTD'LERİN KLİNİK TİPLERİ

2.6.1. Anensefali:

En ağır serebral gelişme bozukluğudur. Anterior nöroporun kapanma defekti sonucu meydana gelir. Geniş bir kalvaryum defekti içinde rüdimenter beyin olan bir disrafi türüdür (Resim 1). Beyin sapı, bağ dokusu ve damarlar dışında serebrum ve serebellum yok gibidir. Anensefaliye kalp-damar anomalileri de eşlik edebilir. Kulak ve yüzde eşlik eden sekonder anomaliler olabilir. Anensefalik yenidoğanlarda primer reflekslerin birçoğu olabilir. Vakaların yarısından azı canlı doğar ve bunlar nadiren bir aya kadar yaşayabilir (55, 67, 68).



Resim 1: Anensefali (*)

* O.M.Ü Tıp Fakültesi Pediatri Genetik arşivinden Prof. Dr. Gönül OĞUR'un izniyle alınmıştır.

2.6.2. Ensefalosel

Kranial orta hat gelişim defektlerindedir. Beyin ve zarlarının kranyumdaki kemik defektinden dışarıya çıkmasıdır (Resim 2, 3). Görece ender rastlanır. Kranyum bifidum kranial bölgedeki nöral tüp defektlerinin genel adı olup bazı yazarlar tarafından

sefalosel olarak adlandırılmaktadır. Ensefaloselde meninks ve nöral doku, kranyal meningoselde sadece meninks herniasyonu söz konusudur. Sıklıkla başın oksipital bölgesinde oluşur. Az bir kısmı paryetal, frontal, nasofarengeal yerleşimlidir. Anterior ensefalosel (frontal ve nasofarengeal), Asya ülkelerinde siktir. Yalnızca beyin zarları çıkabileceği gibi bazen de dışarı çıkan kısmın içinde BOS ve displastik sinir dokusu bulunabilir. Serebral korteksin, serebellumun, hatta beyin sapının bir bölümünün dışarı çıkmış olduğu vakalar vardır (55, 67, 68).

Ensefalosel beraberinde hidrosefali varsa prognoz oldukça kötüdür. Kitlenin büyüklüğü ile kapsamı arasında kesin bir ilişki yoktur. Bebeğin kafası büyüklüğüne ulaşan dev lezyonlar bile sadece serebrospinal sıvı ihtiva edebilir ve oldukça dar bir meningeal sapsları bulunabilir. Buna karşılık küçük lezyonlar büyük bir olasılıkla beyin dokusu ihtiva ederler ve vital intrakranial yapılardaki büyük malformasyonlar ile birlikte olmak eğilimindedirler. Eğer ensefalosel büyükse ve kafa normale göre küçükse normal beyin morfolojisinin ve fonksiyonlarının bozuk olma olasılığı fazladır (69).

Yeni doğan bir infantilde nörolojik bir muayene sıklıkla normal hudutlar içerisinde ve nadiren kranial sinir paralizileri, motor ve sfinkter fonksiyonlarına ait bozukluklar olduğu görülür. Dışarıya doğru uzanan kitlenin görünümü ve pozisyonu nedeniyle doğum sırasında tanı kesin bir şekilde belirgindir. Ancak bazı durumlarda radyolojik çalışmalar veya operasyon sonrasında kadar dermoit kist, skalpa ait vasküler malformasyon ve nadiren kistik higroma ile ayırıcı tanı yapılamaz. Orbital ensefaloseller genellikle unilateral egzoftalminin araştırılması sırasında ortaya çıkartılır. Nazal ve nazofarengeal lezyonlar başlangıçta nazal polipler veya hava yolunda obstrüksiyon meydana getiren diğer ekstrakranial tümörler ile karıştırılabilir (69).

Aşık bir şekilde ileri derecede beyin hasarının olduğu vakalar hariç ensefaloseli olan hastaların hemen hepsinde cerrahi tedavi endikasyonu vardır. Operasyon genellikle post-natal dönemde yapılır ancak ensefaloselin üzerindeki ciltte ülserasyon varsa ya da serebrospinal sıvı sızıntısı varsa doğumdan hemen sonra operasyonun yapılma endikasyonu vardır. Eğer lezyon sadece ince bir membranla kaplı ise vaka acil olarak değerlendirilmelidir. Lezyon tamamen epitelize ise vaka müsait şartlar olur olmaz elektif olarak opere edilebilir (69).

Ender rastlanan otozomal resesif geçişli bir sendrom olan Meckel-Dieker sendromunda ensefalosel ile birlikte polikistik böbrek, mikrosefali, mikroftalmi, polidaktili, yarık dudak, yarık damak ve genital anomaliler vardır (68).

Kranial meningeselli hastalar sıklıkla iyi bir prognoza sahiptirler. Nöral doku içeren ve hidrosefalus gelişen hastalarda prognoz kötüdür. Görme problemleri, mikrosefali, mental retardasyon gelişebilir. Frontal ensefaloseller parietal ve oksipital lezyonlar ile karşılaştırıldığında genellikle daha iyi bir prognoza sahiptirler (22, 69).



Resim 2: Oksipital Ensefalosel (*)



Resim3: Nazal Ensefalosel(*)

* O.M. Tıp Fakültesi Pediatri Genetik arşivinden Prof. Dr. Gönül OğUR'un izniyle alınmıştır.

2.6.3.Meningosel

Bu vakalarda meninks, yarık omur cisimciğinden bir kist gibi dışarı çıkmıştır. Medüller kanaldan dışarı sızıntı yoktur. Kist gibi dışa bakan meninksin duvarı epidermis ve araknoid tabakadan oluşur. Açık spina bifida vakalarının %10'unda meningosel görülür. Hastaların nörolojik muayeneleri normal sınırlar içerisinde. Vertebral kolonun herhangi bir yerinde bulunabilirse sıklıkla lomber ve lumbosakral segmentlerde görülür. Vakaların yaklaşık olarak %10'u önde pelvis veya posterior mediastinumda yumuşak doku içinde bulunur. Meningoselde spinal kanal genelde normaldir, "tethered kord" (gerilmiş spinal kord) daha çok diastometamiyeli ya da sirengomiyeleli de olaya eşlik edebilir. Vakaların önemli bir bölümünde kese deri ile örtülüdür ve cerrahi düzeltme geciktirilebilir. Birlikte başka bir anomali varlığı düşünülüyorsa ayrıntılı nörolojik muayene ve ultrasonografi, kraniyal MRI ile inceleme yapılmalıdır. Bu incelemeler cerrahi girişim öncesinde de yapılmalıdır. Böylece kesenin nöral doku ile ilişkisi tam olarak ortaya konabilir, diastometamiyeli, tethered cord ve lipoma gibi ek anomaliler saptanabilir. Kistik oluşumun üstündeki deri çok ince ise ya da beyin omurilik sıvısı (BOS) sızıntısı varsa cerrahi girişim geciktirilmez. Cerrahi sonrası hastanın nörolojik muayenesinin normal olması beklenir. Ender de olsa bazı vakalarda hidrosefali olaya eşlik eder ya da ameliyat sonrasında gelişebilir. Bu nedenle meningoselli hastalarda kranial CT önerilir (68, 22)

2.6.4.Meningomyelosele

Meningomyelosele önemli bir gelişim bozukluğu olup sıklıkla spinal kord olmak üzere nöral elemanların bir vertebral defekten meninkslerle döşeli bir keseye doğru protrude olması ile karakterizedir (Resim 4). Meningomyeloseleler spinal kordun herhangi bir yerinde lokalize olabilir. Fakat vakaların %75'inde lumbosakral bölgede meydana gelmektedir. Daha az oranda torakal, en az oranda ise servikal bölgededir. Bu anomali birçok organ bozukluğu ile beraber görülür. Öncelikle iki tipi ayırt edilmelidir. Açık tipte spinal kord dışa çıkmış durumdadır. Kapalı tipte ise spinal kord deri ile örtülüdür. Her iki tipte de önemli sorunlarla karşılaşılır. Bu çocukların büyük bir kısmı yaşar, ancak ömür boyu çeşitli sorunlarla boğuşur. Meningomyelosele nörolojik, ürolojik ve ortopedik olmak üzere üç tür komplikasyon eşlik eder. Nörolojik komplikasyonların başında hidrosefali gelir. Vakaların %40-50'sinde olaya hidrosefali eşlik eder. Lezyon ne kadar yukarda ise hidrosefali olasılığı o kadar fazladır. Hidrosefali

oluşumunun ana nedeni Chiari anomalisinin olaya eşlik etmesi ve bu küçük beyin prolapsının BOS dolaşımını tıkamasıdır. Bazı vakalarda hidrosefali sekonder nedenlerden oluşur.

Miyelomeningosel sakral bölgeye yakın oluşmuşsa idrar kaçırma ve pareteziler olabilir. T12 civarında görülen miyelomeningosellerde ayaklarda flask pareziler saptanır. L1-L5 ile S1-S2 arasındaki lezyonlarda değişik ortopedik özürler görülür. Pes equino varus ve kalça çıkığı, sıklıkla vardır. Ürolojik kusurlar, konjenital böbrek ektopisi, atnalı böbrek ya da primer böbrek anomalileri şeklinde belirir. Miyelomeningosel vakalarının önemli bölümünde idrar ve dışkı kaçırma vardır.

Meningomyelosele çok yönlü bir tedavi gerekir. Nörüşürjik, ortopedik, ürolojik sorunları düzeltmek ve rehabilitasyon tedavisi uzun yıllar sürer. Doğumdan sonra ailenin bu durumu kabullenmesine yardımcı olmak, ayrıca aileyi çocuğun bakımı ve olası sorunlar konusunda bilgilendirmek gerekir. Belirgin hidrosefalisi, alt ekstremitte paralizisi, inkontinansı olan ağır vakalarda cerrahi girişim yapılmaması önerilmekle birlikte genelde tüm merkezlerde agresif tedavi denemeleri yapılmaya devam edilmektedir.

Meningomyelosele hastalarında mortalite %10-14 dolayındadır. Ölümler genellikle yaşamın ilk 4 yılında gerçekleşir. En sık ölüm nedenleri menenjit, ventrikülit gibi merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ile hidrosefalidir. Hastaların çoğunda zeka normal düzeydedir. Yaş ilerledikçe ortopedik özürler ağırlaşır ve kifoz, skolyoz gibi ek özürler gelişebilir (68).



Resim 4: Meningomyelosele (*)

* O.M.Ü Tıp Fakültesi Pediatri Genetik arşivinden Prof. Dr. Gönül OĞUR'un izniyle alınmıştır

2.6.5.Spina Bifida Okkulta

Posterior nöral arkusların, inkomplet veya hatalı bir şekilde kapanması ile karakterize olan spina bifida okkulta yaklaşık olarak genel populasyonun %5-10'unda görülür. %80'i lomber seviyede veya daha aşağıdadır. Daha çok büyük bir kısmı başka bir nedenle lumbosakral grafi çektirene kadar farkedilmeden kalır. Spina bifida okkultada bir spinos proçesdeki küçük bir çentikten, birbirinden geniş bir şekilde ayrılmış olan pediküller arasındaki kemiğin komplet olarak yokluğuna kadar her derecede olabilir. Lezyon bölgesini örten deri ve subkütan doku normal olabilir veya anormal saç kümesi, telenjiektazi, nevüs, çeşitli büyüklüklerde subkutan lipom şeklinde bulgu verebilir.

Etkilenen bebeklerin ancak küçük bir kısmında alttaki spinal kord veya spinal köklerin fonksiyonel bozukluklarına rastlanır. Kas iskelet sisteminde bozukluk olan vakalarda hayatın ikinci yılında yürümeye başladıklarında kas güçsüzlüğü, ayaklarda deformiteler ve yürüme bozukluğu fark edilir. Bu hastalarda ayaklarda valgus, varus ve kavus deformitesi, bir bacağın kısa olması görülebilir. Hemivertebra gibi vertebra anomalileri, dermal sinus olan vakalarda yineleyen menenjit gelişebilir. Ayrıca mesane sfinkter bozukluğu, üriner inkontinans ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları meydana gelebilir.

Eğer doğum sırasında ciddi nörolojik defisitler mevcutsa cerrahi tedavi ile kazanılacak çok az şey vardır. Buna karşılık nörolojik defisitlerin doğumdan belirli bir zaman sonra başladığı fark edilirse büyümenin devamı ile birlikte defisitlerin artacağı kabul edilmelidir. Aynı şekilde gözlem altında tutulan bir hastada kas iskelet yapısındaki anomalilerde veya sfinkter bozukluğunda bir progresyon ortaya çıkarsa cerrahi eksplorasyon yapılmalıdır.

Nörolojik bulgu yoksa tedavi gerekmez. Genelde prognoz iyidir (69, 55).

2.6.6.Diastematomyeli

Diastometamyeli spinal kord veya kauda equinanın kemik, kartilaj veya fibröz dokudan ibaret olan ve dural bir kılıf ile çevrili bulunan bir septum aracılığıyla iki farklı kompartmana bölünmesi ile karakterizedir. Nadir görülür. Sıklıkla T10 seviyesinde veya daha aşağıda saptanır. Spinal kord septum bölgesinde fiksedir. Çocuk büyüdükçe, spinal kordun bu septuma bağlı kalması progresif nörolojik defisite neden olur. Sıklıkla rastlanılan bulgular progresif spastik paraparezi, sfinkter bozuklukları, ayak

deformiteleri ve segmental adale atrofileri şeklinde ortaya çıkar. Hastaların çoğu esas olarak alt ekstremitelerde ve sfinkterlerdeki fonksiyon bozuklukları nedeniyle tıbbi bakıma gereksinim duyar. En sık rastlanılan şikayet yürümekte veya yürümeyi öğrenmekteki güçlüktür.

Tanı sıklıkla x-ray de spinal kanalda bir kemik spikül görülmesiyledir. Tanı infant veya erken çocuklukta konursa cerrahi ile fibröz veya kemik septumun rezeksiyonu yapılır. Erken cerrahi girişim, olası nörolojik sekelleri önler (69)

2.6.7.Dermal Sinüs

Nöroektodermin kendi üzerinde uzanan epitelial ektodermden hatalı bir şekilde ayrılması sonucu meydana geldiği düşünülen skuamöz epitel ile döşeli traktusun cilt yüzeyinden dorsal orta hat boyunca içerilere doğru uzanması ile karakterize olan konjenital bir anomalidir . Çoğunluğu lumbosakral ve oksipital bölgelerde rastlanır. Yumuşak doku içinde kör bir cep olarak sonlanabilir . Veyahut intraspinal veya intrakranial olarak uzanan ve efeksiyon için bir giriş noktası teşkil eden uzun bir traktus halinde olabilir. Yineleyen menenjit ataklarına sebep olabilir. Genellikle sonlanma yerinde olmak üzere traktusun uzunluğu boyunca bir veya daha fazla noktada dermal sinüs bir epidermoit veya dermoit kiste açılabilir. Konjenital dermal sinüsler sıklıkla birden fazladır. Bu nedenle diğer dermal sinüslerin aranması gereklidir. Tanı klinik ile düşünülür. Sinüs görüldüğünde koruyucu cerrahi eksplorasyon ve eksizyon yapılır. Prognoz iyidir (69).

2.6.8.Nöroenterik Kist

Erken embriolojik gelişim safhasında endodermal dokunun vertebra korpuslarını meydana getiren mesodermal tabaka boyunca dorsal yönde nöral dokunun içine girmesi ile oluşan , spinal kanal içine uzanan, kuboidal veya kolumnar epitel ile döşeli kanal ve kistlerdir. Çoğunlukla pirimitif akciğer dokusunun geliştiği seviye olan C5-T2 segmentleri arasında bulunur. Semptom ve bulgular spinal kord kompresyonu, subaraknoit mesafe enfeksiyonu ve mediastinal kitle basısına bağlı solunum problemleri olarak ortaya çıkar.

Direkt vertebra grafilerinde ve tomografilerde posterior mediastinal kitle ile birlikte vertebra korpusunun ön yüzünde sirküler bir defekt ve hemivertebra veya vertebral füzyon gibi diğer anomaliler görülebilir. Bu lezyonların cerrahi tedavisi

intraspinal kistin total olarak çıkarılması veya eğer varsa anterior dural defektin çıkarılmasından ibarettir (69).

2.6.9.Lipomeningomyelose

Nöral tüp tam kapanmadan nöroektoderm ve kutaneus ektodermin zamanından önce ayrılmaları yağ dokusunun prekürsörleri olan bazı mezoderm hücrelerinin nöral oluk içerisine düşmesine ve de nöral doku ile cilt altını birleştiren bir lipom oluşmasına yani lipomeningomyelose'e yol açmaktadır. Nörolojik defisite yol açabilir. Cerrahi olarak çıkarılmalıdır.

2.7.NTD'LERİN ÖNLENMESİ

NTD'si olan hastalara yapılacak yardım oldukça sınırlıdır. Hastaların uzun dönem sonuçları incelendiğinde tablonun oldukça ciddi olduğu görülmektedir. Cerrahi, ortopedik ve ürolojik yaklaşımlara rağmen mortalite ve morbiditesi yüksektir, tedavi masraflıdır ve sonuçlar çoğu kez yüz güldürücü değildir. Hasta ve ailesi ciddi psikolojik travma yaşamaktadır. NTD'nin sıklığının oldukça sık görüldüğü ülkemizde bu tür anomalilerden korunmanın önemi daha da artmaktadır.

Nöral tüp defektinin önlenmesine yönelik yaklaşımlar genetik danışma, prenatal tanı, ve perikonsepsiyonel folik asit desteği şeklinde üç grupta toplanabilir.

2.7.1.Genetik Danışma: Genetik danışma, aileye NTD'lerin nedenlerinin, prognozunun, tekrarlama risklerinin, perikonsepsiyonel folik asit desteği gibi koruyucu tedavi ve prenatal tanı olanaklarının anlatılması biçiminde uygulanır.

2.7.2.Prenatal Tanı: Prenatal tanıda NTD için başlıca iki yöntem uygulanmaktadır.

A-Anne serumunda veya amniotik sıvıda alfa fetoprotein (AFP) ölçümü

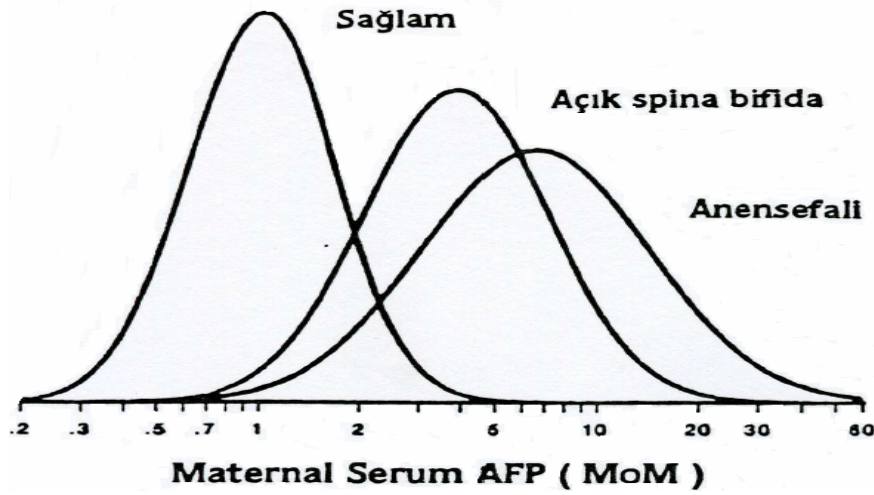
B-Fetusun ultrasound yöntem ile incelenmesi.

1972 yılında Brock ve Sutcliffe amniyon sıvısında yüksek AFP seviyesiyle NTD ilişkisini saptadılar (70). Daha sonraları bu ilişki maternal serum AFP'si için de gösterildi (71). AFP, fetal hayat için özgün bir proteindir. Karaciğer ve yolk kesesinden salgınır. Fetüsün idrarı ile amniyon sıvısına geçer. İlk amniotik sıvı AFP konsantrasyonu gestasyonun 12. hafta civarında olur. İkinci trimester süresinde ortalama haftada %10 azalır.

AFP amniyon sıvısından maternal seruma 2 yolla geçer. Üçte ikisi transplental difüzyonla, geri kalanı transamniotik difüzyonla geçer. Maternal serumda

nanogram/desilitre olarak ifade edilir. Gebe olmayan kadının serum AFP düzeyleri yaklaşık 1-2 ng/ml olup güçlükle saptanabilir. Gebeliğin 7. haftasından itibaren düzgün olarak artarak 28.-32.haftalar arası en yüksek düzeylere (32.Gebelik haftası 500-550 ng/ml) ulaşır. Bundan sonra terme kadar düzgün bir şekilde azalır. Maternal serum AFP (MSAFP), NTD taraması için en iyi dönem olarak kabul edilen ikinci trimesterde, 16.haftada 28 ng/ml iken, haftalık yaklaşık %15'lik bir artışla 18.haftada 40 ng/ml'ye ulaşır. AFP nin bu konsantrasyon değişimlerinden dolayı her gestasyonel haftaya göre ayrı hesaplanması gerekir (72).

Gerek değişik laboratuvarlar arasında uyum sağlayabilmek, gerekse her gebelik haftası için sabit AFP değerlerinden söz edebilmek için AFP sonuçlarının MoM olarak ifade edilmesi geniş kabul görmüştür. Bunun için her laboratuvar 16.-20. gebelik haftalarında her hafta için yaklaşık 100 normal sonuçlanmış gebelikte MSAFP ve ASAFP bakmakta, bunların medyan değerini bulup bu değeri 1.0 MoM olarak kabul etmektedir. Bu değer o hafta için o laboratuvarın normal değerini teşkil etmektedir. Bunu takip eden her analiz sonucu (ister normal, ister anormal olsun) bu normal değer katları olarak, 2.0 ; 2.5 MoM gibi ifade edilmektedir (73). Şekil 7 de ikinci trimester sağlam ve NTD'li gebeliklerde MSAFP MoM değerleri gösterilmiştir.



Şekil 7. İkinci Trimester Sağlam ve NTD'li Gebeliklerde MSAFP MoM Değerleri.

NTD'li fetüste açıktaki membranlar ve yüzeyel damarlar yolu ile AFP amniotik sıvıya geçer ve daha sonrada maternal seruma geçer. Bu geçiş, defektin açık olan kısmı ile kabaca orantılıdır. Spina bifida sağlıklı deriyle kaplanmışsa maternal ve amniotik sıvı AFP konsantrasyonu genellikle normaldir. Bu durumda sağlıklı gebelerle NTD'li

bireylerin değerleri akışacağından maternal serum AFP'si tanı amaçlı değil tarama amaçlı kullanılır. Tarama 16-18. haftalarda yapılır. NTD için kabul edilen, MSAFP 2-2,5 MoM've üstüdür (72).

MSAFP – NTD taramasında dikkat edilmesi gereken önemli konulardan biri de gebelik haftasının doğru tayinidir. Sadece son adet tarihi dikkate alınarak yapılan hesaplamalar olguların ancak %80'inde doğru sonuç vermektir. Bu nedenle ultrasonografik olarak BPD ölçümleriyle gebelik yaşının doğrulanması gerektiği, böylece MSAFP değerlerindeki hatanın azaltılabileceği düşünülmektedir (73).

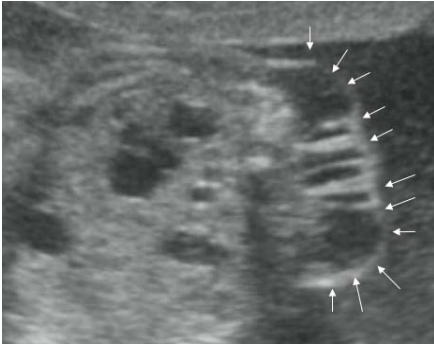
Anensefalilerin MSAFP ile %90'ına, ASAFP ile %99'una tanı konabilmektedir. Spina bifidaların ise %75-85 ine, ASAFP ile %97'ine tanı konmaktadır (74). Tarama sırasında MSAFP düzeyleri yüksek çıkarsa konjenital anomali için detaylı USG yapılır. Fetusun USG ile incelenmesi gestasyonel yaş, fetustaki anomaliler, amnion sıvısının miktarı, plasenta ve fetüsün durumunun tayini açısından güvenli bir inceleme aracıdır. NTD'ler genellikle gebeliğin 2.trimesterinde tanınabilmektedir. Anensefali, ultrason ile prenatal tanısı koyulan ilk anomalidir (şekil 11). Vajinal sonografi ile fetusun başı yedinci gebelik haftası kadar erken dönemlerde grntlenebilirse de birinci trimester tanısı her zaman kolay olmayabilir ve genellikle 11-12 haftalara kadar mümkün değildir. Kapalı spina bifidalar, büyük cilt altı lipomların varlığı dışında genellikle prenatal USG ile grntlenemezler. Açık spina bifidalarda ise genellikle ikinci trimesterden itibaren tanı konulabilir. şekil 10 ve 12 de açık spina bifidanın fetal USG rnekleri verilmiştir. Defekt en güzel olarak omurganın enlemesine planında görülür. Zor olabilen açık spina bifida tanısında fetal başa ait kolaylıkla saptanabilecek bulgulardan yararlanılması tanıya kolaylık sağlar. Vakaların önemli bir kısmında Chiari tip 2 malformasyonu bulunur. Bu durumda sisterna magna kapanır, ufak ve anormal serebellum posterior fossanın derinine iner. Serebellumun bu görünümüne "muz işareti" denir (şekil 9). Sıklıkla frontal kemiklerin yanlardan basık olması sonucu olan frontal çöküntü "limon işareti" olarak adlandırılır (şekil 8). Değişen derecelerde hidrosefali doğumdaki vakaların hemen hemen tümünde, ikinci trimesterdeki fetslerin %50 sinden azında görülür. Kranial



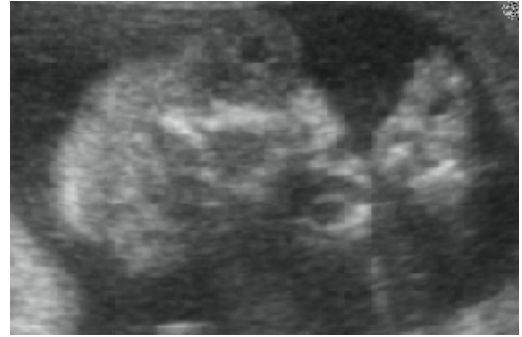
Şekil 8.Fetal USG de Limon İşareti (*)



Şekil 9.Fetal USG de Muz İşareti (*)



Şekil 10.Fetal USG de Meningomyelose Kesesi(*)



Şekil 11. Fetal USG Anensefali (*)



Şekil 12. Fetal USG de Aksiyal Vertebral Açıklık (*)

* O.M.Ü Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalı arşivinden Prof.Dr. Erdal MALATYALIOĞLU'nun izniyle alınmıştır.

bulguların spina bifidayı yakalamadaki sensitivitesinin deneyimli referans merkezlerinde %99'u aştığı belirtilmektedir. Ayrıca prenatal USG de, pes equinovarus ve alt ekstremitelerde hareketsizlik saptanabilir. Tarama sırasında MSAFP düzeyleri yüksek çıkıp, USG taraması ile bir anormallik tespit edilmediyse, ASAFP ve amnion

sıvısı asetil kolin esteraz tayini ve karyotip analizi için amniosentez kararının düşünülmesi önerilmektedir (74, 75).

2.7.3.Perikonsepsiyonel folik asit desteği:

Nöral tüp defektlerinin önlenmesinde perikonsepsiyonel dönemde kullanılan folik asitin etkinliği bugün için tartışılmaz bir kesinliktedir ve bu bilgi pek çok ülkede toplum sağlığı politikalarına dönüştürülmüştür (8). Çeşitli çalışmalarda folik asitin NTD riskinin %35-75 arasında azaldığı gösterilmiştir (76).

Bu bağlamda kadınların perikonsepsiyonel dönemde folik asit desteği almaları gündeme gelmiştir. Amerikan halk sağlığı servisi doğurgan yaştaki bütün kadınların folik asit kullanmasını veya gebe kalmayı düşünen kadınların gebelikten üç ay önce başlamak ve gebeliğin ilk üç ayında da devam etmek kaydıyla günde 400 µg folik asit almalarını önermiştir. Önceden NTD'li fetus veya çocuk hikayesi olanlar veya birinci, ikinci ya da üçüncü derece yakınlarında NTD hikayesi olanlar, insülin bağımlı diabeti olanlar, valproat ve karbamezepin türü epilepsi ilaçlarını kullananlar ve aminopterin, methotreksat gibi folik asit antagonisti kullanan kadınlar yüksek risk gurubuna girmektedirler. Bu gruptaki kadınların konsepsiyondan en az iki üç ay önce ve konsepsiyondan 12 hafta sonrasına kadar 5mg/gün folik asit almaları önerilmektedir (8, 77, 78).

Plansız gebelik oranlarının yüksek olması ve folik asitin NTD'den koruyucu etkisini bilmelerine rağmen kadınların folik asit kullanma yüzdelerinin düşük olması nedeniyle Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 1998 tarihinden itibaren besinlerin folik asitle zenginleştirilmesi uygulamasına geçilmiştir. ABD'de 100gr tahıla 140 µg folik asit katılmaktadır. Daha fazla folik asitle zenginleştirmenin olası vitamin B12 eksikliğini maskeleyebileceğinden yapılmamaktadır (79). ABD'de folik asitle zenginleştirme programından sonra NTD sıklığı %19 azalmıştır. Kanada'da yapılan bir çalışmada besinlerin folik asitle zenginleştirilmesinin yetişkin bir kişinin günlük folik asit alımında ortalama 100 µg artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bunun önerilen günde 400 µg folik asit gereksinimini karşılamaktan uzak olduğu görülmektedir. Bu gereksinimi karşılamak için besinlerin zenginleştirilmesinin yanında folik asit tabletlerinin kullanılmasının iyi olacağı düşünülmektedir (8, 80). Ayrıca son zamanlarda NTD'lerin etyolojisinde vitamin B12'nin de rolünün olduğu tartışması mevcuttur ve

NTD lerin önlenmesinde folik asit replasmanı yanında B12 takviyesinde yapılması gündeme gelmiştir (42).

Folik asit desteğiyle sağlanan birincil koruma, prenatal tanı sonrası NTD'li gebeliğin sonlandırılabilmesi biçimindeki ikincil korumaya karşı, sonlandırma kararının getireceği duygusal travma ile klinik emek ve mali yük de düşünöldüğünde, daha iyi bir seçenek olarak önem kazanmakta ve halk sağlığı açısından önemli bir fırsat olarak değerlendirilmektedir (44).

3.MAYERYAL METOD

Çalışmamızda Samsun ilinde NTD sıklığını, folik asid ve vitamin B12 düzeyi ile NTD ilişkisini, NTD'li olguların ailelerinin sosyo-demografik özellikleri ve beslenme alışkanlıkları ile NTD etyolojisindeki muhtemel diğer faktörleri inceledik

3.1. Vaka seçimi.

Temmuz 2007-28 Şubat 2008 tarihleri arasında Samsun ili doğum kliniklerinde doğumda ya da gebeliğin sonlandırılması sırasında saptanan veya yenidoğan polikliniklerine başvuran nöral tüp defektli hastalar (izole meningoşel, meningomyelose, anensefali, ensefalose) çalışmamıza dahil edildi.

3.2.Vaka Takibi

Samsun il sınırları içinde doğum gerçekleştirilen altı ilçe (Çarşamba, Terme, Bafra, Vezirköprü, Kavak, Havza) Devlet Hastanesi, Samsun Merkez Doğumevi Hastanesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi ve tüm özel hastaneler doğum kayıtları ve NTD li vaka tespiti için düzenli olarak ziyaret edildi. NTD saptanan tüm vakalar hastaneden taburcu edilmeden önce aynı pediatri hekimi tarafından değerlendirildi. Nöral tüp defekti ile birlikte ek anomali saptanan hastalar değerlendirilmeye alınmadı.

3.3.Nöral Tüp Defektinin Sıklığının Belirlenmesi

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

3.4.Sosyodemografik Özellikler, Beslenme ve İlgili Diğer Risk Faktörleri

Nöral tüp defekti saptanan hastaların sosyodemografik özellikleri ebeveynlerle yüz yüze görüşülerek yapılan anketlerle değerlendirildi. Çalışmada kullandığımız anket formumuz ek-1'de gösterilmiştir. Anne ve babanın yaşı, eğitim düzeyleri, meslekleri, ailenin barınma durumları, ailenin gelir düzeyi, anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı, nöral tüp defektli kardeş öyküsü, annenin gebelik sayısı, düşük ya da ölü doğum öyküsü, annenin gebelik öncesi vücut kitle indeksi, ilk defa hamileliğin kaçınıc ayında doktora başvurdukları, hamileliğin ilk trimesterinde, sigara, alkol, ilaç kullanımı, radyasyonla temas öyküsü, enfeksiyon geçirip geçirmediği soruldu. Ayrıca annenin beslenme durumu sorgulandı. Aynı anket ultrason ile anomali tespit edilmeyen, sağlıklı

gebeliğe sahip anneler ve sağlıklı doğum yapmış annelerden oluşan kontrol grubuna da uygulandı.

Baba meslekleri memurlar, serbest meslek sahibi, işçi ve işsiz olarak gruplandırıldı. Anne mesleklerinde işsiz yerine ev hanımlığı meslek olarak eklendi. Anne-babaların eğitim durumları, okuryazar değil, okuryazar, ilkokul, ortaokul, lise ve yüksekokul mezunu şeklinde sınıflandırıldı.

Ailenin gelir düzeyi değerlendirilmesinde asgari ücret esas alındı. Gelir düzeyleri asgari ücretin altı ya da üstü şeklinde gruplandırıldı. Ayrıca evde yaşayan birey sayısına göre kişi başına düşen gelir düzeyi hesaplandı.

Anneler gebeliğin ilk trimesterinde geçirilen ateşli hastalıklar (pnömoni, grip, bronşit, otit, tonsillit, farenjit, diş absesi, deri infeksiyonları, idrar yolu infeksiyonları, pelvik inflamatuvar hastalık) yönünden sorgulandı.

Anketteki beslenme durumunu belirleyen sorular literatüre uygun olarak düzenlendi (81). Annelere gebelikleri boyunca et, süt, yoğurt, yumurta, sebze ve meyveler, tahıllar, peynir ve kurubaklagilleri hangi sıklıkta tükettikleri kalitatif olarak araştırıldı. Cevap kategorileri hiç, ayda bir, ayda 2, ayda 3, haftada 1, haftada 2, haftada 3, haftada 4, haftada 5 ve haftada 5 ten fazla şeklinde düzenlendi. Her bir cevap için sırasıyla (1-10) arasında skora yapıldı.

3.5. Serum Vitamin B12, Folik Asit ve Tam Kan Sayımı İncelemesi

NTD gelişimi ile maternal vitamin B12 ve folik asit düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması için 3 grup oluşturuldu.

Birinci grup: NTD'li gebeliğe sahip annelerden,

İkinci grup: Sağlıklı bebek doğuran ve/veya intrauterin USG ile normal bir gebeliğe sahip olduğu saptanan annelerden,

Üçüncü grup: Doğurganlık yaşında ve herhangi bir sağlık sorunu olmayan normal popülasyondan seçilen gebe olmayan bayanlardan oluştu.

Maternal vitamin düzeyleri değerlendirilirken kan vitamin durumunun değişmemesi amacıyla sadece gebeliği boyunca hiç vitamin kullanmayan anneler istatistiksel değerlendirmeye alındı.

Tam kan sayımı, vitamin B12 ve folik asit düzeyi için her 3 gruptan kan örnekleri alındı. Kan örnekleri sabah kahvaltı öncesi alındı. Tam kan sayımı için alınan kanlar hemen çalışıldı. Vitamin B12 ve folik asit için kanlar içinde antikoagülan bulunmayan

bir tübe koyuldu. Üç bin devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -70°C dondurucuda saklandı. Serum B12 ve folik asit ölçümleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında yapıldı. Vitamin B12 düzeyi immünoassay yöntemi ile Roche Hitachi E 170 cihazında, folik asit düzeyi ise immünoassay yöntemi ile immulite 2500 BİO-DER cihazında ölçüldü.

Çalışma için yerel etik kurul onayı alındı (Karar no: 2007/151)

3.6.İstatistiksel Analiz

İstatiksel değerlendirme SPSS 13.0 (Statistical Program in Social Sciences) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve ortalamanın standart hatası olarak ifade edildi. İstatistik analiz yöntemlerinden gruplar arasındaki karşılaştırmalar iki ortalamalar arasındaki farkın önemlilik testi “Mann-Whitney-U” ile yapıldı. Kategorik veriler “ki-kare” aracılığı ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel testlerde 0.05’in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Sekiz aylık çalışma döneminde hastane ve Samsun İl Sağlık Müdürlüğü Ana Çocuk Sağlığı Bölümü kayıtlarından Samsun il sınırları içinde 13974 canlı, ölü ve abortus olduğu öğrenildi. Bu süre içinde toplam 65 NTD'li vaka tespit edildi. NTD'li 2 hasta birlikte diğer ek anomalileri olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Kalan 63 izole NTD hastasının 48'i Samsun il sınırları içinden geliyordu. Samsun ili için NTD sıklığı % 3,43 olarak hesaplandı.

Toplam 63 hastanın 33'ü spinabifida %52.4 [26'sı (%41.3) meningo-myelose, 7'si (%11.1) meningo-sele], 27'si (%42.9) anensefali, 3'ü (%4.8) ensefalose tanı aldı. NTD'li hastaların 34'ü (%52.4) kız 29'u (%47.6) erkekti. 39 hasta (%61.9) 2 trimesterde, 7 hasta (%11,1) 3. trimesterde, 17 hasta (% 26.9) termde tanı aldı.

Hastaların illere göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1 I. NTD'li Hastaların İllere Göre Dağılımı

	NTD'li Hasta (n) (%)
Samsun	48 (76.1)
Ordu	6 (13.9)
Tokat	3 (%4.7)
Amasya	3 (%4.7)
Sinop	2 (%3.17)
Çorum	1 (%1.58)
Toplam	63 (%100)

4.1.Hasta ve Kontrol Grubunu Genel Demografik Özellikleri:

Çalışma grubunu oluşturan **annelerin yaş ortalaması** 27.2 ± 5.54 (18-39), kontrol grubundaki annelerin yaş ortalaması 26.5 ± 5.31 (18-40) idi. Anne yaşlarının

dağılımı (<19, 20-24, 25-29, 30-34, 35>) yönünden gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grubu olgularının yaş dağılımları Tablo III'de verilmiştir.

Tablo III. Çalışma Ve Kontrol Grubu Annelerin Yaş Dağılımları

	Çalışma Grubu n(%)	Kontrol Grubu n(%)	P
≤19	6(%9.5)	6(%6.18)	>0.05
20-24	15(23.8)	34(%35)	>0.05
25-29	22(34.9)	31(%31.9)	>0.05
30-34	17(27)	20(%20.6)	>0.05
34≥	3(4.8)	6(%6.1)	>0.05
Toplam	63(%100)	97(%100)	

Çalışma ve kontrol grubunda **annelerin eğitim düzeyleri** karşılaştırıldığında çalışma grubunda annelerinin 41'i (%65.1) ilkokul, 9'u (%14.3) ortaokul, 6'sı lise (%9.5) ve 2'si (%3.2) üniversite mezunu, 1'i (%1.6) okuryazar, 4'ü (%6.3) okuryazar değildi. Kontrol grubunda annelerin 48'i (%49.4) ilkokul, 11'i (%11.3) ortaokul, 34'ü (%34.3) lise, 4'ü (%4.1) üniversite mezunu idi. Her iki grubun eğitim düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda lise mezunları anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Her iki grubun eğitim düzeyleri Tablo IV.'de verildi.

Tablo IV. Çalışma ve Kontrol Grubu Annelerin Eğitim Düzeyi

	Çalışma Grubu n (%)	Kontrol Grubu n(%)	P
Okuryazar Değil	4(%6.3)	-	>0.05
Okuryazar	1(%1.6)	-	>0.05
İlkokul	41(65.1)	48(%49.4)	>0.05
Ortaokul	9(14.3)	11(%11.3)	>0.05
Lise	6(%9.5)	34(%35)	<0.05
Üniversite	2(3.2)	4(%4.1)	>0.05
Toplam	63(%100)	97(%100)	

Babaların eğitim durumları incelendiğinde çalışma grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Her iki gruptaki babaların eğitim durumları Tablo V de verildi.

Tablo V. Çalışma ve Kontrol Grubundaki Babaların Eğitim Durumları

	Çalışma Grubu n(%)	Kontrol Grubu n(%)	P
Okuryazar Değil	1(%1.6)	-	>0.05
Okuryazar	-	-	>0.05
İlkokul	39(%61.9)	44(%45.3)	>0.05
Ortaokul	10(%15.9)	20(%20.6)	>0.05
Lise	11(%17.5)	21(%21.6)	>0.05
Üniversite	2(3.2)	12(%13.0)	>0.05
Toplam	63(100)	97(100)	

Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların **babaları meslekleri yönünden** değerlendirildiğinde, çalışma grubundaki babaların %20,6'sı işçi, %3,2'si memur, %30,2'si serbest meslek sahibi, %46'sı ise işsizdi. Kontrol grubundaki babaların ise %23,7'si işçi, %19,6'si memur, %44,3'si serbest meslek sahibi ve (%12,4)'ü işsizdi. Çalışma grubundaki babalarda işsizlik oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,05$). Her iki gruptaki babaların meslek dağılımı Tablo VI.'da verilmiştir.

Tablo VI. Çalışma ve Kontrol Grubundaki Babaların Meslekleri

	Çalışma Grubu n(%)	Kontrol Grubu n(%)	P
İşsiz	29(%46)	12(%12.4)	<0.05
İşçi	13(%20.6)	23(%23.7)	>0.05
Memur	2(%3.2)	19(%19.6)	>0.05
Serbest Meslek	19(%30.2)	43(%44.3)	>0.05
Toplam	63(%100)	97(%100)	

Annelerin meslek dağılımları şöyleydi. Çalışma grubundaki annelerin 58'i (% 92) ev hanımı, 2'si(%3.2) işçi, 2'si (%3.2) memur, 1'i(%1.6) serbest meslek

sahibiydi. Kontrol grubunda ise annelerin 85'i (%87.6) ev hanımı, 4'ü (%4.1) işçi, 3'ü (%3.1) memur, 5'i (%5.2) serbest meslek sahibiydi. Meslek grubu açısından çalışma ve kontrol grubu anneleri arasında fark yoktu ($p>0.05$). Çalışma ve kontrol grubundaki annelerin meslek dağılımları Tablo VII.'de verilmiştir.

Tablo VII. Çalışma ve Kontrol Grubu Annelerin Meslek Yönünden Karşılaştırılması

	Çalışma n(%)	Kontrol n(%)	P
Ev Hanımı	58(%92.1)	85(%87.6)	>0.05
İşçi	2(%3.2)	4(%4.1)	>0.05
Memur	2(%3.2)	3(%3.1)	>0.05
Serbest Meslek	1(%1.6)	5(%5.2)	>0.05
Toplam	63(%100)	97(%100)	

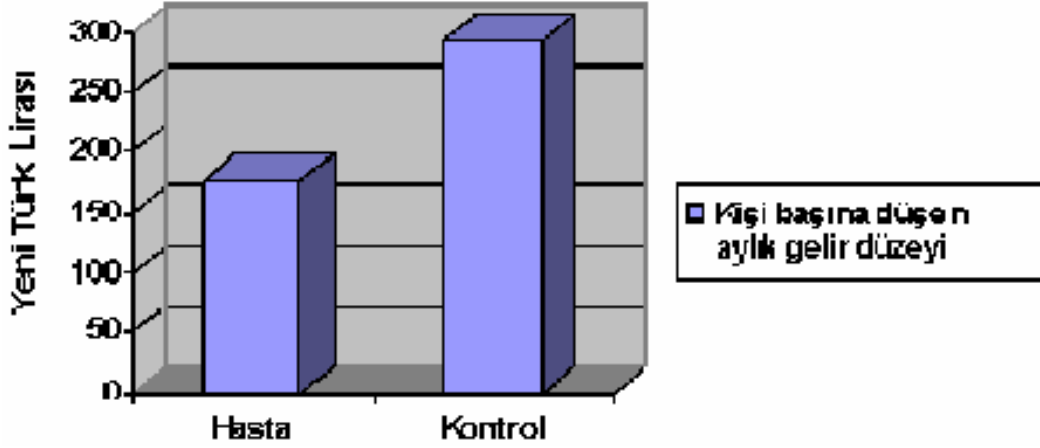
Her iki grubun **aylık gelir düzeyleri değerlendirildiğinde** çalışma grubunda 20 aile (%31) 500 Yeni Türk Lirasının (YTL) altında, 43 aile (%69) 500 YTL ve üzeri aylık gelire sahipti. Kontrol grubunda 11 aile (%11.3) 500 YTL nin altında, 86 aile (%88.7) ise 500 YTL ve üzeri aylık gelire sahipti. Gelir dağılımları yönünden iki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Çalışma ve kontrol grubunun aylık gelir durumları Tablo VIII.'de verildi.

Tablo VIII. Çalışma Grubu ve Kontrol Grubu Ailelerin Aylık Gelir Durumları

	Aylık geliri <500YTL n(%)	Aylık geliri ≥500YTL n(%)	Toplam
Çalışma Grubu	20 (%31)	43 (%68.2)	63(100)
Kontrol Grubu	11 (%11.3)	86(%88.7)	97(100)
P	<0.05	<0.05	

Çalışma ve kontrol grubunun ailedeki **fert sayısına göre aylık geliri** hesaplandığında çalışma grubunda kişi başına düşen gelir 176.7 ± 162.9 (20-1000) YTL, kontrol grubunda ise 293.4 ± 162.9 (25-1250)YTL olduğu görüldü. İki grup arasında kişi

başına düşen gelir düzeyi yönünden anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Her iki grupta kişi başına düşen aylık gelir düzeyi şekil XIV’de gösterilmiştir.



Şekil XIV. Çalışma Grubu ve Kontrol Grubunda Kişi Başına Düşen Aylık Gelir

Her iki grup **barınma yönünden** değerlendirildiğinde çalışma grubunun 19’u (%30.2) kirada, 37’si (%57.8) anne baba evinde, 7’si (%11.1) kendi evlerinde oturuyordu. Kontrol grubunun 39’u (%40.2) kirada, 18’i (%18.6) anne baba evinde, 40’ı (%41.2) kendi evlerinde oturuyordu. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre anne baba evinde oturma oranı daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Çalışma ve kontrol grubunun barınma durumlarına ait bilgiler Tablo IX.’da verilmiştir.

Tablo IX. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Barınma Durumlarının Karşılaştırılması

	Çalışma grubu n(%)	Kontrol grubu n(%)	P
Kira	19(%30.2)	39(40.2)	>0.05
Anne Baba Evi	37(58.7)	18(18.6)	<0.05
Kendilerinin	7(11.1)	40(41.2)	>0.05
Toplam	63(100)	97(100)	

Her iki grupta **anne-baba arasındaki akrabalık durumu** incelendiğinde çalışma grubunda 12 (%19), kontrol grubunda 8 (% 8.2) çift arasında akrabalık bulunmuştur. NTD’li bebek sahibi olan annelerde akrabalık oranı 2 kat daha fazla olmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Çalışma ve kontrol gruplarında anne-baba arasındaki akrabalık durumuna ait bilgiler Tablo X.’da verilmiştir.

Tablo X. Akrabalık Yönünden Çalışma ve Kontrol Grupları

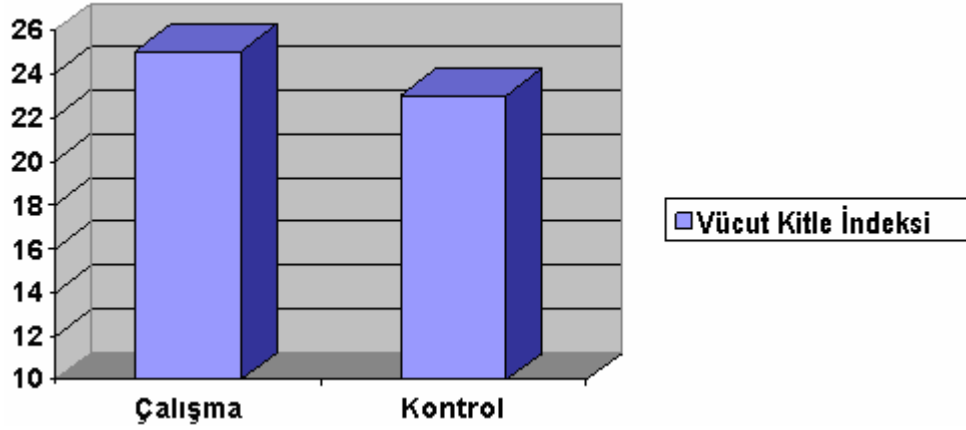
Akrabalık	Çalışma Grubu n(%)	Kontrol Grubu n(%)	P
Var	12(%19)	8 (%8.2)	>0.05
Yok	51(%81)	89(%91.8)	>0.05
Toplam	63(%100)	97(%100)	

Çalışma ve kontrol grubunun daha önce kendilerinin veya yakın akrabalarının NTD’li çocuk sahibi olma hikayeleri değerlendirildi. Çalışma grubundaki annelerin 2’si (%3.17) daha önce NTD’li gebeliğe sahipti. Yine çalışma grubundaki 8(%12.6) ailede yakın akrabalarında NTD’li çocuk sahibi olma öyküsü vardı. Kontrol grubunda ise daha önce kendilerinde veya yakın akrabalarında NTD’li çocuk doğurma öyküsü yoktu. Çalışma grubundaki annelerin kendilerinde veya yakın akrabalarında daha önce NTD’li çocuk sahibi olma oranı kontrol grubu annelerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$, Tablo XI.).

Tablo XI. Çalışma ve Kontrol Grubu Anneleri ve Akrabalarında daha Önceki NTD’li Çocuk Hikayesi

NTD’li çocuk	Çalışma Grubu n(%)	Kontrol Grubu n(%)	P
Var	10(15.9)	0	<0.05
Yok	53(%84.1)	97(%100)	<0.05
Toplam	63(%100)	97(%100)	

Çalışma ve kontrol grubunda annelerin **vücut kitle indeksleri** hesaplandı. Çalışma grubunun vücut kitle indeksi ortalaması 25.0 ± 4.93 (18.1-41.5)) kontrol grubunun vücut kitle indeksi ortalaması $23.2 \pm 3,9$ (16.7-41) olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p< 0.05$). Her iki gruba ait vücut kitle indeksleri şekil XIV’de verildi.



Şekil XV. Çalışma ve Kontrol Grubunda Annelerin Vücut Kitle İndeksleri

Çalışma ve kontrol grubundaki anneler **vücut kitle indekslerine** göre dört gruba ayrıldığında, çalışma grubunda vücut kitle indeksi 27-29 arasında olanlar kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0.05$). Her iki gruptaki annelerin vücut kitle indekslerine ait bilgiler Tablo XII.'de verildi.

Tablo XII. Çalışma ve Kontrol Grubunun Vücut Kitle İndeksleri

	Çalışma Grubu n(%)	Kontrol Grubu n(%)	P
≤19	8(12.7)	16(16.5)	>0.05
20-26	29(%46)	62(%6.9)	>0.05
27-29	16(%25.4)	12(%12.4)	<0.05
29 >	10(%15.9)	7(%7.2)	>0.05
Toplam	63(%100)	97(%100)	

Çalışma ve kontrol grubundaki annelerin gebelik sayıları karşılaştırıldığında çalışma grubunun 24'ü (%38.1) 1.gebelik, 11'i 2.gebelik (%17.5), 13'ü 3.gebelik (%20.6), 15'i 4 ve daha fazla (%22.3) gebeliğe sahipti. Kontrol grubunun ise 33'ü (%34) 1.gebelik, 34'ü (%35) 2.gebelik, 15'u (%15.4) 3.gebelik, 15'si (%15.4) 4 ya da daha fazla gebeliğe sahipti. Çalışma grubunun gebelik sayısı ortalaması 3 ± 1.63 (1-9), kontrol grubunun gebelik sayısı ortalaması 2 ± 1.16 (1-5) olarak bulundu. Her iki grup arasında gebelik sayıları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Her iki grubun gebelik sayıları Tablo XIII'de verildi.

Tablo XIII. Çalışma Ve Kontrol Gruplarının Gebelik Sayılarının Karşılaştırılması

Gebelik Sayısı	1	2	3	4+	Toplam
Çalışma n(%)	24(%38)	11(%17.5)	13(%20.6)	15(%22.3)	63(%100)
Kontrol n(%)	33(%34)	34(%35)	15(%15,4)	15(%15.4)	97(%100)
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

Prenatal kayıp oranı yönünden çalışma ve kontrol grubu incelendiğinde çalışma grubundaki annelerin 14'ünün (%22.3), kontrol grubundaki annelerin ise 19'unun (% 19.6) daha önce spontan düşükle sonuçlanan gebeliği olmuştu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Çalışma ve kontrol grubunun spontan düşük oranları Tablo XIV.'de verildi.

Tablo XIV. Çalışma ve kontrol grubunun spontan düşük oranları

Spontan düşük	Çalışma grubu n(%)	Kontrol grubu n(%)	P
Var	14(22.3)	19(19.5)	>0.05
Yok	49(%77.7)	78(%80.5)	>0.05
Toplam	63(%100)	97(%100)	

Çalışma ve kontrol grubundaki anneler daha önceki **ölü doğumları** yönünden değerlendirildiğinde; çalışma grubunda 6 annede (%9.5), kontrol grubunda ise 1 annede (%1.4) 1 ya da 2 kez olan ölü doğum hikayesi vardı. İki grup arasında önceki ölü doğumları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Çalışma ve kontrol grubunun ölü doğum oranları Tablo XV.'de verilmiştir.

Tablo XV. Çalışma ve kontrol grubunun ölü doğum oranları

Ölü doğum	Çalışma grubu n(%)	Kontrol grubu n(%)	P
Var	6(%10.5)	4 (%4.1)	>0.05
Yok	57(%1.4)	96(%98.9)	>0.05
Toplam	63(%100)	97(%100)	

Hastaların **perinatal bakım** için doktora ilk başvuru dönemleri değerlendirildiğinde çalışma grubundaki annelerin 44'ü (%69.8) ilk trimestirde, 12'si (%19) ikinci trimestirde, 7'si (%11.1) üçüncü trimestirde perinatal bakım amacıyla doktora başvurmuşlardı. Kontrol grubundaki annelerin ise 74'ü (%76.2) ilk trimestirde, 20'si (%20.6) ikinci trimestirde, 3'ü (%3) üçüncü trimestirde perinatal bakım amacıyla doktora başvurmuştu. Çalışma ve kontrol grubu arasında doktora başvurma zamanları açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Çalışma ve kontrol grubunun perinatal bakım için ilk başvuru zamanları Tablo XVI.'da verilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubundaki hiçbir anne NTD gelişiminin kritik dönemi olan ilk bir ay içerisinde folik asit veya multivitamin içeren vitamin desteği almamıştı.

Tablo XVI. Çalışma ve Kontrol Grubunun Prenatal Bakım Başlangıç Zamanları

	Çalışma Grubu n(%)	Kontrol Grubu n(%)	P
1.Trimestir	44 (% 69.8)	74(%76.2)	>0.05
2.Trimestir	12(%19)	20(%20.6)	>0.05
3.Trimestir	7(%11.1)	3(%3)	>0.05
Toplam	63(%100)	97(%100)	

4.2.Çalışma ve Kontrol Grubunun Teratojen Etkiler Yönünden Karşılaştırılması:

Gebeliğin ilk trimestirinde nöral tüp gelişimini etkileyebilecek **ateşli hastalık geçirme** yönünden çalışma ve kontrol grubu anneleri karşılaştırıldı. Çalışma grubundaki annelerin 18'i (%28.6), kontrol grubundaki annelerin ise 10'u (%18) prenatal dönemde ateşli hastalık geçirmişti. Gebelikte çalışma grubu kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla ateşli hastalık geçirmişti ($p<0.05$, Tablo XVII).

Tablo XVII. Çalışma Ve Kontrol Grubunun Ateşli Hastalık Geçirme Yönünden Karşılaştırması.

	Çalışma Grubu n(%)	Kontrol Grubu n(%)	P
Ateşli Hastalık Geçiren	18(28.6)	11(%11.3)	<0.05
Ateşli Hastalık Geçirmeyen	45(%71.4)	87(%88.7)	<0.05
Toplam	63(%100)	97(%100)	

Çalışma ve kontrol grubu gebeliğin ilk 3 ayında **ilaç kullanımı** açısından değerlendirildiğinde çalışma grubunun %50.7'si (32 kişi), kontrol grubunun ise %19.5'i (19 kişi) ilaç kullanmıştı. Çalışma grubunda gebeliğin ilk 3 ayında ilaç kullanma oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.05$).

İlaç kullanımı açısından daha detaylı değerlendirildiğinde çalışma grubunda 17 hasta (%26.9) antipiretik, 4 hasta (%6.3) antibiyotik, 3 hasta (%4.76) hormon ilacı, 4 hasta (%6.3) antiemetik, 4 hasta (%6.3) diğer (antideprasan, antitroid, antitüssif, antasit) ilaçları kullanmıştı. Kontrol grubunda ise 7 hasta (%7.2) antipiretik, 6 hasta (%6.2) antibiyotik, 4 hasta (%4.1) hormon ilacı, 1 hasta antimetk ve 1 hasta antasit kullanmıştı. Çalışma grubundaki annelerin ilk trimestırda antipiretik kullanma oranı kontrol grubundaki annelere göre anlamlı oranda daha fazla idi ($p<0.05$, Tablo XVIII.).

Tablo XVIII. Çalışma Ve Kontrol Grubunun İlaç Kullanımı Yönünden Karşılaştırılması

İlaç Grubu	Çalışma Grubu n(%)	Kontrol Grubu n(%)	P
Antipiretik	17(%26.9)	7(%7.2)	<0.05
Antibiyotik	4(%6.3)	6(%6.2)	>0.05
Hormon	3(%4.7)	4(%4.1)	>0.05
Antiemetik	4(%6.3)	1(%1)	>0.05
Diğer	4(%6.3)	1(%1)	>0.05
Toplam	32(50.7)	19(%19.5)	>0.05

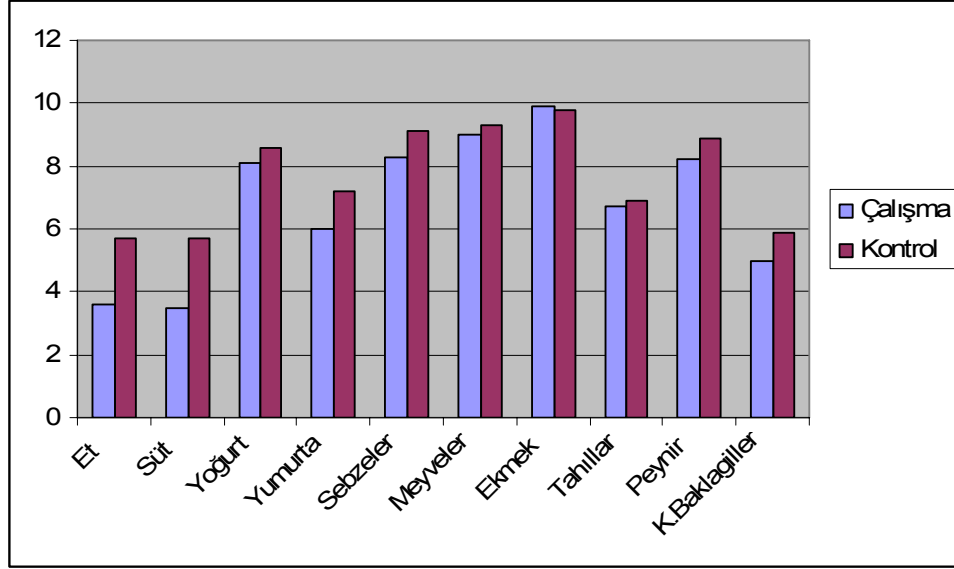
Hamilelik sırasında çalışma ve kontrol grubundaki annelerin hiçbiri alkol kullanmamışlardı. Çalışma grubunda 4 kişinin (%6.3) radyasyonla temas öyküsü vardı. Kontrol grubunda radyasyonla temas öyküsü olan yoktu.

Çalışma grubundan 4 kişi (%6.3), kontrol grubundan 4 kişi (%4.1) hamilelikleri süresince sigara kullanma hikayesi verdi. Aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

4.3.Çalışma ve Kontrol Grubunun Beslenme Düzenlerinin Karşılaştırılması:

Çalışma ve kontrol grubunun beslenme düzeni kalitatif olarak değerlendirildiğinde kontrol grubunun çalışma grubuna göre et, süt, yumurta, sebzeler, peynir ve kurubaklagilleri çalışma grubuna göre anlamlı olarak daha sık tükettiği,

yoğurt, meyveler, ekme  ve tahılları t kietme açısından istatistiki olarak fark olmadığı görüldü ( ekil XIVve Tablo XIX) .



Şekil XVI. Çalışma ve Kontrol Grubunun Besin Alımlarının Karşılaştırılması.

Tablo XIX. Çalışma ve Kontrol Grubunun Besin Alım Skalasının Karşılaştırılması.

Yiyecek �eşidi	Çalışma grubu Ortalama Değer (n=63)	Kontrol grubu Ortalama Değer (n=97)	P
Et	3.6±1.8	5.7±2.11	p<0.05
Süt	3.5±3.4	5.7±3.4	p<0.05
Yoğurt	8.1±2.4	8.6±2.1	p>0.05
Yumurta	6.0±3.3	7.2±3.2	p<0.05
Sebzeler	8.3±1.95	9.1±1.6	p<0.05
Meyveler	9.0±1.5	9.3±1.4	p>0.05
Ekme�	9.7±0.7	9.8±0.6	P>0.05
Tahıllar	6.7±1.9	6.9±1.7	p>0.05
Peynir	8.2±2.6	8.9±2	p<0.05
K.Baklagiller	5.0±1.9	5.9±2	p<0.05

Çalışma ve kontrol grubunda sosyodemografik, beslenme ve teratojen etkenler yönünden anlamlı bulunan özellikler Tablo XX de verildi

Tablo XX: Çalışma ve Kontrol Grubunda Sosyodemografik, Beslenme ve Teratojen etkenler Açısından İstatistiksel Olarak Anlamlı Bulunan Farklılıklar.

	Çalışma n=63	Kontrol n=97	P
Anne eğitim düzeyi <i>Lise eğitimi</i>	%9.5	%35	<0.05
Baba meslekleri <i>İşsiz</i>	%46	%12.4	<0.05
Aile gelir düzeyi <500 YTL olanların oranı	%31	%68.2	<0.05
Kişi başı gelir düzeyi (YTL)	176.7±162.9	293.4±162.9	<0.05
Barınma durumları <i>Anne baba evinde oturan</i>	%58.7	%18.6	<0.05
Aile-akrabada NTD'li çocuk hikayesi olanlar	%15.9	%0	<0.05
Ortalama Vucut kitle indeksi	25.0± 4,93	23.2±3.9	<0.05
Vucut kitle indeksi 27-29 arası olanlar	%25.4	%12.4	<0.05
İlk trimesterde ateşli hastalık geçirme öyküsü olanlar	%28.6	%11.3	<0.05
İlk trimesterde ilaç kullanım öyküsü olanlar	%50.7	%19.5	<0.05
İlk trimesterde antipiretik kullanım öyküsü olanlar	%26,9	%7.2	<0,05
Beslenme öyküsü <i>Et ,süt, yumurta ,sebze, peynir , k.baklagil tüketimi</i>	<i>Fazla</i>	<i>Az</i>	<0.05

4.4.Çalışma ve Kontrol Grubunda Serum Vitamin B12, Folik Asit ve Kan Sayımlarının Değerlendirilmesi:

Çalışma grubunda 63 NTD'li gebeliğe sahip annenin 20'si(Grup 1) ve sağlıklı gebeliğe sahip 97 annenin 38'i(Grup 2) gebeliği boyunca hiç vitamin preparatı almamıştı. Grup 1 deki gebelerin 14'ü ikinci trimesterde 6'sı 3.trimesterde, Grup 2 deki gebelerin 28'i 2.trimesterde 10'u 3.trimesterde idi. Normal populyasyondan aldığımız 78 hamile olmayan bayanın (Grup 3) hiçbiri gebeliği boyunca vitamin kullanmamıştı.

Çalışma grubunda gebelik döneminde vitamin preparatı almayan annelerin (n=20, Grup 1) ortalama serum vitamin B12 düzeyi 143.1 ± 72.6 pg/ml, ortalama serum folik asit düzeyi 7.6 ± 5.3 ng/ml idi. Gebeliğinde vitamin preparatı kullanmayan ve sağlıklı gebeliği olan annelerin (n=38, Grup 2) ortalama serum vitamin B12 düzeyi 183 ± 72.5 pg/ml, ortalama serum folik asit düzeyi 11.2 ± 6.2 ng/ml idi. Diğer iki gruba benzer yaş dağılımına sahip hamile olmayan, sağlıklı bayanlardan seçilen üçüncü grubun (n=78, Grup 3) ortalama serum vitamin B12 düzeyi 279 ± 99.7 pg/ml, ortalama serum folik asit düzeyi 8.5 ± 3.4 ng/ml idi. Bu üç grup karşılaştırıldığında grup 1 deki annelerde vitamin B12 ve folik asit düzeyleri grup 2 deki annelere göre anlamlı oranda düşüktü ($p < 0.05$). Grup 3 deki bayanların vitamin B12 düzeyi grup 1 ve grup 2 deki annelerden anlamlı oranda yüksek, folik asit düzeyleri ise grup 1'e göre yüksek, grup 2'ye göre düşük bulundu ($p < 0.05$, Tablo XXI).

Tablo XXI. NTD'li Annelerle, Normal Gebe Ve Normal Populyasyondan Kadınların Serum Folik Asit ve Vitamin B12 değerlerinin Ortalamaları.

	Çalışma Grubu (n=20)	Normal Hamile (n=38)	Normal Populasyon (n=78)	P
VitaminB12(pg/ml)	143.1 ± 72.6	183 ± 72.5	279 ± 99.7	<0.05
Folik Asit (ng/ml)	7.6 ± 5.3	11.2 ± 6.2	8.5 ± 3.4	<0.05

Her üç grubun hemoglobin, hematokrit ve MCV değerleri karşılaştırıldığında. Grup 1 ve 2'deki annelerin ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında fark yoktu. Grup 3 teki bayanların ortalama hemoglobin ve hematokrit düzeyleri ise diğer iki

gruptan anlamlı oranda daha yüksekti ($p<0.05$). Her üç grubun ortalama MCV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$, Tablo XXII.)

Tablo XXII. NTD’li Annelerle, Normal Hamile ve Normal Populasyondan Kadınların Kan Sayım Parametrelerinin Ortalama Değerleri

	Çalışma Grubu (n=20)	Normal Hamile (n=38)	Normal Populasyon (n=78)	P
Hemoglobin (g/dL)	11.8±1	11.6±1.1	12.9±1,1	<0.05
Hematokrit (%)	35.3±3	34.5±2.9	39.3±2,9	<0.05
MCV(fL)	87.4±4.9	84±10.7	86.6±5.7	>0.05

5.TARTIŞMA

Nöral tüp defektleri konjenital anomalilerin en ağırlarından olup epidemiyolojik veriler, görülme sıklığının bölgesel ve demografik özelliklere göre değiştiğini göstermektedir (8). Bebek ölümlerinin yaklaşık %3,5'ü NTD'ne bağlanmaktadır (82).

Nöral tüp defektleri maternal serum alfa-feto protein düzeyi ve prenatal dönemde yapılan ultrasonografi incelemeleri ile antenatal olarak saptanabilmektedir. Çeşitli araştırmalarda folik asitin nöral tüp defektlerini önleyici etkisinin gösterilmesi ile birçok ülkede gebe kadınların folik asit içeren gıdaları almaları teşvik edilmekte, gebelikten en az bir ay öncesinden başlayarak konsepsiyondan üç ay sonrasına kadar 400µgr/gün folik asit preparatı almaları önerilmektedir. ABD ve Kanada'da uzun süredir besinlerin folik asitle zenginleştirilmesi uygulamasıyla NTD sıklığı Amerika'da %19, Kanada'da %46 oranında azalma olduğu bildirilmiştir (8, 83). Prenatal tanı imkanlarının artması, folik asit tabletlerinin kullanımının özendirilmesinin sağlık politikası haline getirilmesiyle Avrupa ülkelerinde, ABD ve Kanada'da NTD sıklığında belirgin azalma sağlandığı bildirilmektedir (84).

Türkiye'de sağlık kayıt sisteminin yetersiz olması çeşitli konjenital malformasyonların sıklığı hakkındaki bilgileri sınırlı tutmakta ve yeni yapılacak sıklık çalışmalarını yürütmede de sıkıntılara yol açmaktadır. Ülkemizde NTD olarak termine edilen birçok gebeliğin kayıtlara sadece konjenital anomali olarak geçtiğini görmekteyiz.

Türkiye'de farklı illerde ve çeşitli yıllarda yapılan çalışmalarda NTD sıklığı binde 1,5-6,3 arasında saptanmıştır (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). Bu değerler ülkemizde NTD sıklığının Avrupa ve ABD'den yüksek olduğunu göstermektedir. Çernobilden sonra Elazığ'da binde 6,9, İzmirde binde 8,9, Bursa Mustafa Kemal Paşada binde 20 ye kadar yükselen değerler saptanmıştır(4, 85). Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda bu yüksek oranlar doğrulanamamıştır(86, 56).

Karadeniz bölgesinde NTD sıklığı için ilk çalışma Mocan ve arkadaşları tarafından Trabzon'da 1981-1986 yılında ve takibinde 1987-1988 yıllarında yapılmış ve NTD sıklığı binde 2,12 ve 4,39 olarak bulunmuştur (87, 9). Karadeniz bölgesinde diğer bir çalışma 1988 yılında Yeşilipek ve ark. tarafından Samsun'da yapılmış ve NTD sıklığı binde 3,84 olarak bulunmuştur (7) Yapılan bu çalışmada sadece yeni doğan

dönemindeki canlı doğan bebekler taranmış, erken dönemde termine edilen vaka sayısı bildirilmemiştir. Çalışmalarında buldukları binde 3,84 oranı mikrosefali ve hidrosefali olgularını da içermektedir. Bu çalışmada sadece NTD vakaları alındığında NTD sıklığının binde 3,15 olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda bulduğumuz binde 3,43 değeri yenidoğan veya gebelik sürecinde saptanıp termine edilen bütün NTD vakalarını içermektedir. 1986 yılında NTD için tipik olan ultasonografik intrakranial bulgular tanımlanmıştır. Bunlar serebral vermisin deplase olması ile oluşan arnold chiari malformasyonunun görüntüsü olan banana sign, bilateral frontal bosing nedeniyle oluşan limon sign görüntüsü ve vakaların %70'inde görülen lateral ventriküllerdeki dilatasyondur. Böylece NTD'lerde erken prenatal tanı imkanları artmıştır (2). Samsun'da 20 sene önce yapılan çalışma döneminde hastaların prenatal tanı merkezlerine ulaşabilmelerinin zor olması, prenatal tanı imkanlarının kısıtlı olması nedeniyle NTD'li gebeliklerin prenatal dönemde nadiren saptandığı ve bu gebeliklerin medikasyon amaçlı erken sonlandırılmasının sınırlı sayıda olduğu olasıdır. Günümüzde prenatal tanı imkanlarının artması, doktora ulaşımın nispeten daha kolay olması nedeniyle çalışmamızda 63 NTD vakasının sadece 17'si (%27) term bebek olarak saptanmış geri kalan 46 vaka gebeliğin çeşitli dönemlerinde medikal amaçlı termine edilmiştir.

Son yirmi yılda ilimizde NTD sıklığında değişiklik olmadığı görülmektedir. Ülkemizde 2004 yılında 18 yaş üstü bayanlarda yapılan bir çalışmada folik asitin doğum defektlerini önlediğini, çalışmaya katılanların sadece %13'ünün bildiği tespit edilmiş ve bunların da daha çok üniversite mezunları olduğu görülmüştür (88). Çalışmamızdaki bayanların hiçbirinin önerildiği şekilde gebelik öncesi ve gebeliğin ilk bir ayında folik asit kullanmamış olması ilimizde NTD sıklığının azalmama sebebini açıklayabilir.

Dünyada yapılan çalışmalara baktığımızda NTD'lerinde kız cinsiyetinin baskın olduğunu görmekteyiz (3). Yeşilipek ve ark. yaptıkları çalışmada NTD'lerinde erkek-kız oranı 0,78 olarak bulunmuştur (7). Himmetoğlu ve ark.(1996) çalışmalarında erkek/kız oranını 0,56 olarak bulmuştur (10). Bizim çalışmamızda da erkek kız oranı 0,85 bulunarak hafif bir oranda kız cinsiyetinin baskın olduğu görülmüştür.

Yeşilipek ve ark. (1988) Samsunda yaptıkları çalışmada spina bifidayı en sık NTD tipi olarak bulmuşlardır (7). İkinci ve üçüncü sırada sırasıyla anensefali ve

ensafalysel yer almıştır. Uluslararası doğum defektlerini izleme birimi'nin son verilerine göre de (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, ICBDMMS) dünyanın pek çok ülkesinde spina bifida en sık, anensefali ikinci sıklıkta ve ensafalysel üçüncü sıklıktaki NTD tipi olarak bildirilmiştir (89). Bizim çalışmamızda da spina bifida %52,4 ile en sık NTD tipini oluşturmuştur. İkinci sıklıkta anensefali ve üçüncü sıklıkta ensafalysel tespit edilmiştir. Bununla birlikte anensefaliyi en sık NTD tipi olarak bulan veya NTD tipleri arasında farklılık bulmayan çalışmalar da mevcuttur (3, 90). NTD tiplerinin dağılımındaki bu farklılıklar değişik bölgelerde epidemiyolojik farklılıkların olduğunu ve NTD için değişik risk faktörleri olabileceğini düşündürmektedir (3).

Anne ve doğacak bebeğin sağlığı için gebelikten önce ve gebelik sırasında annenin ekonomik durumu, yaşı, sağlık imkanlarından yararlanabilme olanağı, diyet alışkanlıkları ve yaşam tarzı önemli görülmektedir.(91, 92) Annenin eğitim düzeyinin düşük olması, ileri anne yaşı veya Türkiye'nin doğusunda ya da kuzeyinde yaşaması Tunçbilek ve ark.(1999) tarafından NTD için risk faktörü olarak bildirilmiştir (86). Farley ve ark (2002) düşük maternal eğitim seviyesinin NTD'li bir çocuk sahibi olma açısından önemli bir gösterge olabileceğini belirtmişlerdir (93). Mandıracıoğlu ve ark.(2004) İzmir'de yaptıkları çalışmada NTD'li bebek sahibi annelerin eğitim düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulmuşlardır (94). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da NTD'li bebek sahibi annelerin eğitim seviyesinin kontrol grubu annelerine göre daha düşük olduğu görülmüştür.

Anne eğitim düzeyinin NTD gelişimindeki önemi birçok yayında vurgulanmakla beraber Rouhani ve ark. (2001) İspanya'da anne eğitimini güçlü bir sosyoekonomik gösterge olarak aldıkları çalışmalarında, bütün kadınların folik asitten zengin gıdalara ulaşmasına imkan sağlandığında, sosyoekonomik düzeyin NTD gelişmesinde önemli risk olmadığını belirtmişlerdir. Folattan zengin diyet, devlet tarafından folik asit desteğinin yapılması ve folat içeren yiyeceklerin önemi hakkında sosyoekonomik düzeyi düşük kadınlara yeterli eğitim verilmesinin önemini belirtmişlerdir (95). Bu bağlamda folik asitin NTD'lerinin önlenmesi konusundaki anne eğitimi ile prenatal folat desteğinin organize bir şekilde uygulanmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

Bazı çalışmalarda baba mesleğinin de NTD gelişiminde önemli olduğu belirtilmektedir. Mutchinic ve ark.(1996) NTD'li çocukların babaları arasında, sağlıklı

çocukların babalarına oranla duvar örme işinde çalışanların daha sık olduğunu tespit etmişler ve bunun düşük sosyoekonomik seviye ile alakalı olduğunu belirtmişlerdir (96). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da NTD'li çocukların babaları arasında işsizlerin oranı kontrol grubundan daha fazlaydı ve ekonomik durumları kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşüktü.

Wasserman ve ark.(1988) düşük sosyoekonomik seviyeye sahip olmanın yanında, düşük sosyoekonomik çevrede oturmanın da artmış NTD'li gebelik riskini taşıdığı, özellikle düşük sosyoekonomik çevrede oturmanın NTD riski için daha güçlü bir gösterge olduğunu tespit etmiştir (18). Tunçbilek ve ark.(1999) Hacattepe Üniversitesi'nde yaptıkları çalışmada NTD prevalansının sırasıyla batı Anadolu, güney Anadolu, iç Anadolu, kuzey Anadolu ve doğu Anadoluya doğru arttığını görmüşler ve Türkiye'de NTD'nin bu coğrafik dağılımını, NTD gelişimiyle sosyoekonomik düzey arasındaki ilişkiyle izah etmişlerdir (86).

Akraba evlilikleri çocuk mortalite ve morbiditesini anlamlı ölçüde etkilemektedir ve akraba evlilikleri Türkiyede yaygındır. Akraba evliliklerinin oranı ülkemizde %25 dolayındadır (43). Akraba evliliğinin NTD gelişiminde etkisi belirlenmiştir (97). Bizim çalışmamızda çalışma ve kontrol grubu arasında akrabalık yönünden anlamlı fark olmamakla beraber çalışma grubundaki akrabalık oranı kontrol grubuna göre iki kat daha fazlaydı.

İleri anne yaşı fetal kayıp, prematür doğum, düşük doğum ağırlığı, çeşitli konjenital anomaliler ve infant mortalitesi için yüksek risk oluşturmaktadır (98, 99). Birtakım çalışmalarda çok genç ve yaşlı anneler arasında NTD riskinin çok yüksek olduğu belirtilmekle beraber mandıracıoğlu ve ark.(2004) NTD'li bebeği olan annelerin yaşları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulmamışlar ve her iki grupta annelerin genç yaş grubunda olduğu görülmüşlerdir (94). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde çalışma ve kontrol grubu annelerin çoğunluğu genç yaş grubunda yer alıyordu. Çalışma ve kontrol grubundaki annelerin yaş dağılımları arasında fark yoktu.

Nöral tüp defektlerinin oluşumunda maternal obesite risk faktörlerinden biri olarak görülmektedir. Sukroz içeren ve yüksek glisemik indekse sahip yiyeceklerin tüketiminin özellikle obez bayanlarda NTD için risk oluşturduğu belirtilmektedir. Aynı zamanda artmış fiziksel aktivitenin NTD riskini düşürdüğü düşünülmektedir (100). Obesitenin NTD'ne nasıl yol açtığı tam açık olmamakla beraber glukoz

metabolizmasıyla ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Hayvan deneylerinde hipergliseminin embriyo için teratojen olduğu gösterilmiştir. Obesitenin tip iki diabete yatkınlık sağlaması düşünülerek çoğu tip iki diabet hastasının başlangıçta bozulmuş glukoz toleransına sahip olduğu belirtilmektedir. Gebeliğin ilk aylarında iyi glukoz kontrolü yapılamayan maternal diabet hastalarında NTD dahil birçok konjenital anomalinin geliştiği bilinmektedir (101).

Richards ve ark. 1969 yılında anensefali'li gebeliğe sahip annelerin daha kilolu olduğunu görmüştür (102). Daha sonra Wald ve ark.(1981) anensefalili veya spina bifidalı gebeliğe sahip annelerin ortalama ağırlığının kontrol grubundaki annelerden daha fazla olduğunu saptamıştır (103). Shaw ve ark. (2008) vucut kitle indeksi 30 ve üzeri olanları obez kabul ettikleri çalışmalarında obez hastaların anensefali için 2,4 kat, spinabifida için 1,8 kat artmış riske sahip olduklarını bulmuşlardır (100). Kalen (1998) ise yaptığı çalışmada NTD'li bebek sahibi annelerde, hafif kilolu (vucut kitle indeksi>26) olma durumunu kontrol grubu annelerine göre 1,3 kat daha yüksek olarak belirlemiştir (104). Rasmussen ve ark.(2008) yaptıkları meta analiz çalışmasında, 12 çalışmayı değerlendirmiştir. Bu çalışmada normal kilolu bayanlara göre hafif kiloluların 1,22 kat, obezlerin 1,7 kat ve aşırı obezlerin 3,11 kat artmış NTD riskine sahip olduklarını belirlemişlerdir (101). Bizim çalışmamızda çalışma grubunda vucut kitle indeksi 26'nın üzerinde (hafif obez) olan annelerin oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Gebelikte prenatal bakım, fetüste oluşabilecek anomalileri önleme açısından önem arzeden bir konudur. Genellikle prenatal bakımın gebeliğin ilk üç ayında başlaması önerilmekle beraber Amerikan halk sağlığı örgütü prenatal bakımın gebelikten önce başlamasını önermektedir. Böylece diabet, hipertansiyon gibi hastalıklara yönelik önlemlerin alınabilmesi ve genetik danışma için fırsat elde edilebileceği ifade edilmektedir. Örneğin perikonsepsiyonel dönemde diabet için daha iyi glukoz kontrolü sağlanabileceği ve konjenital malformasyonların önlenebileceği, benzer şekilde perikonsepsiyonel folik asit alınmasının sağlanması ile NTD'nin önlenebileceği belirtilmektedir (105). Çalışmamızda her ne kadar çalışma ve kontrol grubu arasında prenatal bakıma başlama zamanları arasında fark olmamakla beraber her iki gruptan hiçbiri perikonsepsiyonel dönemde folat desteği almamıştı. Karadeniz

bölgesinde NTD sıklığının yüksek taraflarda seyretmesinin nedenlerinden biri de perikonsepsiyonel dönemde folat desteği almaması olabilir.

Nöral tüp defektlerinin oluşumunda, özellikle nöral tüpün oluşum periyodunda karşılaşılan teratojen etkenler sorgulanmıştır. Sigara kullanımı, alkol kullanımı, gebelikte geçirilen ateşli hastalıklar ve gebelikte kullanılan ilaçlar üzerinde durulmuştur. Bu teratojenlerin gelişmekte olan embriyo için toksik olacağı, örneğin sigaranın içinde bulunan kadmiyumun anensefali yaptığı, nikotinin ise farelerde embriyonik apoptoza yol açtığı gösterilmiş (106), gebelikte kullanılan antiepileptik ilaçların (valproik asit, karbamazepinin) ve folik asit antagonistlerinin (metotreksat, aminopterin, trimetoprim) NTD'ye yol açtığı belirlenmiştir (108, 22, 29, 30).

Suarez ve ark. (2007) sigara ve alkolün NTD gelişimi ile olan ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında günde yarım paketten fazla sigara içenlerde NTD riskini 4 kat artmış olarak hesaplamışlardır (106). Alkol kullanımı ve NTD arasında ise herhangi bir ilişki bulamamışlardır. Bununla beraber yapılan çalışmalarda hayvan modellerinde alkolün alındığı hafta ve miktara bağlı olarak NTD'ye ve diğer birçok anomalilere yol açtığı gösterilmiştir. Çalışmamızda alkol alan anne yoktu ve ilk trimesterde sigara içme yönünden kontrol ve çalışma grubu arasında fark olmadığını gördük.

Sigara ve alkolün yanında gebelikte vucut ısısının yüksek olmasına neden olan enfeksiyon hastalıklarının hayvanlarda fetal kayıp ve çeşitli malformasyonlara yol açtığı bildirilmiştir. Shaw ve arkadaşları (1998) 538 NTD'li ve 539 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada gebeliğin ilk Trimesterinde geçirilen enfeksiyon hastalıklarının iki kat artmış NTD riskine neden olduğunu saptamışlardır. Shaw aynı zamanda antipiretik ilaç kullanımının vucut ısısını düşürerek NTD gelişimini önlediğini belirlemiştir (107) Lynberg ve ark. (1994) ise çalışmalarında hamilelikte geçirilen gripal enfeksiyonlar ve yüksek ateşle birlikte kullanılan antipiretik ilaçlarında NTD riskini artırdığını belirlemişlerdir (108). Li ve ark.(2007) 363 NTD'li çocuk sahibi anne ve 523 sağlıklı bebek annesinde yaptıkları çalışmada ateşli hastalık geçirmenin ve antipiretik ilaç kullanmanın NTD için risk oluşturduğunu saptamışlardır (109). Benzer şekilde çalışmamızda çalışma grubundaki annelerin gebelikte ateşli hastalık geçirme sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti ve bu anneler kontrol grubuna göre

anlamlı oranda daha fazla antipiretik ilaç kullanmıştı. Çalışmamızda özellikle NTD'ye yol açtığı bilinen antiepileptik ve folik asit antagonisti ilaçları kullanan hastamız yoktu.

Nöral tüp defektlerinin oluşumunda etkili olan önemli çevresel faktörlerden biri gebelikten önce ve gebelik sırasında olan beslenme durumudur. Dünya Sağlık Örgütü gebelikte günlük 370- 470 µgr folik asit alınmasını önermektedir. Türkiyede günlük tüketilen besin miktarı ile besinlerin folik asit içeriklerinden yararlanarak ülkemizde besinlerle 353 µgr folik asit alınabileceği hesaplanmıştır. Ancak pişirme sırasında meydana gelen folik asit kaybı dikkate alındığında bu miktar 250 µgr civarına düşmektedir. Bu nedenle kadınların gebelik öncesi ve gebelikte maya, yeşil yapraklı sebzeler (ıspanak, brokkoli, kuşkonmaz), karaciğer, böbrek, turunçgiller, baklagiller, yumurta sarısı, tahıl tanelerinin bütünü, fıstık ve badem gibi folik asitten zengin besinlerle beslenmeleri ve yiyeceklerdeki folik asitten maksimum yararlanabilmeleri için folik asit kayıplarını en aza indiren doğru hazırlama, pişirme ve servis yöntemlerini kazandıracak bir beslenme eğitimi almaları folik asit gereksinmesinin doğal yollardan karşılanmasına katkı sağlayacaktır (110).

Kramer ve ark. artmış sosyoekonomik eşitsizlik durumunda gebelikte kötü sonuçların artabileceğini, fakirlik ortadan kaldırılmadıkça gebeliklerin kötü sonuçlarının ortadan kaldırılamayacağını belirtmişlerdir (111). Sosyoekonomik eşitsizliği ifade eden gelir düzeyinin ve eğitim seviyesinin düşük olması gebelikteki beslenme kalitesinin de düşük olmasına yolaçmakta, diyetin daha çok ekmek ve şekerden zengin; meyve, sebze ve etten fakir olmasına neden olmaktadır (94).

Mandıracıoğlu ve ark. (2004) İzmir'de yaptıkları çalışmalarında NTD'li hastaların annelerinin sosyoekonomik düzeylerinin düşük olduğunu ve kontrol grubuna göre süt ürünlerini, meyve, sebze, et ve ekmeği daha az tükettiklerini saptamışlardır (94). Bizim çalışmamızda da NTD'li gebeliğe sahip annelerin eğitim seviyelerinin ve gelir durumlarının düşük, sebze, et, süt ve yumurta tüketimlerinin kontrol grubuna göre az olduğunun saptanması ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yine çalışmamıza benzer şekilde Zhang ve ark. (2008) NTD'li gebeliğe sahip bayanlarda yaptıkları çalışmada bu bayanların diyetlerinde kontrol grubuna göre daha az oranda et, yumurta, taze sebze, meyve ve taze patatesi tükettiklerini saptamışlardır. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre folik asitin bol bulunduğu sebzelerin ve vitamin B12'nin daha çok bulunduğu et ve diğer hayvansal gıdaların daha az tüketildiği belirtilmiştir (40) Grainger ve ark. (1954)

vitamin B12 den fakir diyetle beslenmenin hamile hayvanlarda hidrosefalus ve diğer doğumsal anomalilere yol açtığını bildirmişlerdir (40).

Beslenme ve NTD arasındaki ilişkide, folik asitle birlikte eksikliği üzerinde en çok durulan vitamin B12 olmuştur. Çeşitli çalışmalarda vitamin B12 eksikliğinin NTD için bir risk faktörü olabileceğini düşündüren bulgular elde edilmiştir. Bu çalışmalarda amnion ve serum vitamin B12 düzeyinin düşük, homosistein düzeylerinin yüksek bulunması vitamin B12 eksikliğinin NTD etiolojisinden sorumlu olabileceği fikrini doğurmuştur. Vitamin B12 ve folik asit eksikliğinde meydana gelen homosistein metabolizmasının bozulmasının DNA sentez ve transkripsiyonunu etkilediği ve özellikle embriyogenez sırasındaki hücre proliferasyonunu bozduğu ortaya konmuştur (40). Rosenquist ve ark. homosisteinin gelişmekte olan tavuk embriyosunda kalp ve nöral tüp defektlerine yol açtığını belirlemişlerdir (112).

Wilson 1971 yılında nöral tüp defektlerinin sosyoekonomik düzeyi düşük kesimlerde daha sık görüldüğünü saptamıştır (113). Smithells ve Rogozinski folik asiti de içeren birçok vitaminin serum düzeylerinin sosyoekonomik düzeyi düşük olan bayanlarda sosyoekonomik düzeyi yüksek bayanlara göre daha düşük olduğunu saptamışlardır (113)

Smithells ve ark. (1976) NTD'li gebeliğe sahip annelerde folik asit eksikliğini göstermiştir (115). Kirke ve ark.(1993) düşük folik asit ve vitamin B12 düzeylerinin NTD için bağımsız risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (41). Wright ve ark.(1995) NTD'li hamileliğe sahip annelerde serum folik asit düzeylerini normal bulmuşlar fakat vitamin B12 seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulmuşlardır (114).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla NTD etyolojisinde folik asit ve vitamin B12 daha belirgin hale gelmiştir. Groenen ve ark.(2004) NTD'li çocuğu olan 445 kadını içeren çalışmalarında vitamin B12 seviyesini kontrol grubuna göre düşük bulmuş ve bunun NTD için 3,5 kat artmış riske neden olduğunu belirtmişlerdir (115). Zhang ve ark.(2008) 84 NTD'li hamile ve 110 hamile kontrol vakasında yaptıkları çalışmada serum vitamin B12 ve folik asit düzeyini kontrole göre düşük, homosistein düzeyini yüksek bulmuşlardır (40). Candito ve ark.(2008) da benzer sonuçları bulmuşlardır (116).

Ratan ve ark (2008) ise 35 NTD'li, 31 NTD dışı anomalili yenidoğan ve 25 normal yenidoğanla birlikte her üç grubun da anne ve babasını inceledikleri

çalışmalarında NTD'li bebeklerin annelerinde folik asit seviyesini kontrollere göre düşük; serum homosistein, vitamin B12 düzeylerini normal olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada ilginç olarak NTD'li çocukların babalarında diğer kontrollerdeki babalara göre RBC, serum folik asit, vitamin B12 seviyelerini düşük, homosistein seviyelerini yüksek bulmuşlardır (117).

Ray ve ark.(2007) yiyeceklerin folik asitle zenginleştirildiği birleşik Amerika'da 89 NTD'li ve 422 normal gebeliği olan bayanda vitamin B12'nin göstergelerinden olan holotranskobalamin düzeylerini incelemişler. Serum holotranskobalamin seviyesini kontrole göre belirgin olarak düşük bulmuşlardır. Elde ettikleri verilerle NTD'lerin %34 ünün düşük vitamin B12 nedeni ile meydana gelebildiğini düşünmüşlerdir. Yiyeceklerin folik asitle zenginleştirilmesinin yanında vitamin B12 ile de zenginleştirilmesi gerektiğini, bunun NTD'yi önlemeye katkısı yanında folik asitle zenginleştirme sonucu maskelenebilen vitamin B12 eksikliğini ve nörolojik sekelleri de önlenebileceğine dikkat çekmişlerdir (42).

Bügüne kadar vitamin B12 ve folik asitle ilgili pek çok çalışmada değişik sonuçlar elde edilmekle beraber genelde folik asit yanında vitamin B12 nin NTD etyolojisinde rol aldığı düşünülmekte ve gebelikte folik asit takviyesi yanında vitamin B12 takviyesinde yapılması da gündeme gelmeye başlanmıştır. (13, 14, 15, 16, 40, 42.). Yapılan bu çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da çalışma grubundaki annelerde serum folik asit ve vitamin B12 düzeyi kontrol grubundaki hamile annelere göre anlamlı ölçüde düşük olarak bulunmuştur. Karadeniz bölgesi için benzer bir çalışma saptanmamıştır.

Çalışma ve hamile kontrol grubunun hemoglobin ve hematokritin normal populyasyondan seçtiğimiz hamile olmayan bayanlara göre düşük çıkması gebeliğin getirdiği hemodülsiyondan dolayı olduğunu düşünmekteyiz.

Nöral tüp defektli gebelik riskinin azaltılması için perikonsepsiyonel dönemde kullanılan folik asitin etkinliği bugün için tartışılmaz durumdadır. Bu bilgi pek çok ülkenin sağlık politikası haline dönüştürülmüştür. Bulgularımıza göre 1/4500 de bir görülen fenil ketonüriden (118) 15 kat ve 1/2700 (119) sıklığında görülen konjenital hipotroididen 9 kat daha fazla görülen NTD defektleri de önlenebilir bir hastalık olması yönüyle, önemle üzerinde durulması gerekli bir halk sağlığı sorunudur.

Plansız gebeliklerin yaygın olduğu ülkemizde NTD sıklığının azaltılması için besinlerin ek folik asitle zenginleştirilmesi önemli bir yaklaşım olarak görülmektedir. Ancak besinlerin folik asitle zenginleştirilmesinin kısmen etkin olduğu bunun yanında folik asit tabletlerinin kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır. Uygulanan çeşitli programlara rağmen ABD, Puerto Rico, Hollanda, Batı Avustralya'da folik asit tableti kullanan kadınların sıklığının artmadığı gösterilmiştir. Bu ülkelerde yapılan çeşitli çalışmalar bu oranın %30 civarında olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar özellikle doktorların bu konuda halkı ve hastalarını bilgilendirmedeki rolünü göstermektedir. Kitle iletişim araçlarının etkin şekilde bilgilendirme amaçlı kullanılması, ilgili kurumların NTD'nin birincil korumasının sağlanması için besinlerin folik asitle zenginleştirilmesi, doğurganlık çağındaki kadınların folik asit kullanmasının teşviki ve folik asitten zengin gıdaların tüketilmesi yönünde eğitim verilmesi gerekmektedir (8).

Sonuç olarak çalışmamızda Samsun ilinde NTD sıklığının Türkiye'nin birçok bölgesine kıyasla daha yüksek olduğunu görüldü. Nöral tüp defektinin eğitim, gelir, meslek ve beslenme durumları itibariyle daha düşük seviyedeki bireylerde daha sık görüldüğü tespit edildi. Düşük serum vitamin B12 ve folik asit seviyelerinin NTD için artmış risk ile ilişkili olduğunu düşündüren bulgular elde edildi. Folik asidin hücre içinde kullanılabilmesi için vitamin B12 ye gereksinim olması sebebiyle gebelik öncesi vitamin B12 eksikliği tespit edilenlerin, folik asitle beraber vitamin B12 tedavisi de alması gerektiği düşünöldü. Çalışma ve kontrol grubundaki hamilelerin önerilen gebelik periyodunda vitamin desteği almamış olması, gebelikte vitamin desteğinin öneminin annelerce bilinmediğini düşündürdü. Benzer çalışmaların henüz yeterli olmayışı nedeni ile de NTD sıklığı açısından %3,4 olarak tespit edilen NTD sıklığının Karadeniz bölgesini temsil edebilecek bir oran olduğu öngöröldü. Tüm bu bulguların ışığında anne adaylarının gebelik öncesi yeterli folik asit almasını sağlayacak eğitim programları ve koruyucu hekimlik uygulamalarının Karadeniz bölgesi gibi yüksek riskli bölgelerde sağlık politikası haline getirilmesinin NTD'lerin önlenmesine önemli katkı sağlayacağı kanısına varıldı.

6.SONUÇLAR

Nöral tüp defektlerinin Samsun ilinde sıklığını ve NTD ile ilgili risk faktörlerini incelediğimiz bu çalışmada ulaşılan sonuçlar:

1-Nöral tüp defektlerinin Samsun ilindeki sıklığı %3,43 olarak saptandı.

2-Nöral tüp defektli gebeliğe sahip annelerin eğitim seviyelerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu belirlendi

3- Nöral tüp defektli çocukların babaları arasında işsizlik oranının kontrol grubundan daha fazla olduğu saptandı.

4- Nöral tüp defektli çocuğa sahip ailelerin aylık gelirleri ve kişi başına olan aylık gelirleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşüktü.

5- Nöral tüp defektli gebeliğe sahip annelerin et, süt, yumurta, sebze, peynir ve kurubaklagilleri tüketimlerinin kontrol grubuna göre az olduğu görüldü.

6-Çalışma grubundaki annelerin gebelikte ateşli hastalık geçirme sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti ve bu anneler kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha fazla antipiretik ilaç kullanmıştı.

7- Nöral tüp defektli hamileliğe sahip anneler hamileliğin başında daha fazla kiloya sahiptiler

8- Nöral tüp defektli gebeliğe sahip annelerin serum folik asit ve vitamin B12 düzeyleri kontrol grubundaki hamile annelere ve normal popülasyondaki bayanlara göre anlamlı ölçüde düşük olarak bulundu.

9- Nöral tüp defektli olgular arasında en sık NTD tipi Spina bifida (meningomyelosele+meningosele), ikinci sıklıkta anensefali ve üçüncü sıklıkta ensefalosele geldiği ve kız cinsiyetinin hafif bir şekilde üstün olduğu görüldü.

10- Samsun bölgesinde 20 yıl önce Yeşilipek ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre NTD sıklığında değişiklik olmamasının, düşük sosyoekonomik durum, beslenme yetersizliği ve annelerin gebeliğin önerilen periyodunda folik asit almamaları ile ilgili olabileceği düşünüldü.

11- Folik asidin hücre içinde kullanılabilmesi için vitamin B12 ye gereksinim olması sebebiyle gebelik öncesi vitamin B12 ve folik eksikliği tespit edilen bayanların folik asitle beraber vitamin B12 alması gerektiği ve önerilen gebelik periyodunda folik asit kullanımının NTD' nin önlenmesine önemli katkı sağlayabileceği kanısına varıldı.

7.KAYNAKLAR

1. Detrait ER, George MT, Etchevers CH, et al. Human neural tube defects: Developmental biology, epidemiology, and genetics. *Neurotoxicology and teratology* 2005; 27: 515-524.
- 2.Nikkila A, Rydhström H, Kallen B. The incidence of spina bifida in Sweden 1973-2003: The effect of prenatal diagnosis. *European Journal of Public Health* 2006; 16(6): 660-662
3. Li Z, Ren A, Zhang L, Ye R, Li S, Zheng J, Hong S, Wang T, Li Z. Extremely high prevalence of neural tube defects in a 4-county area in Shanxi province, China. *Birth Defects Research* 2006; 76 (Part A): 237-240
- 4.Akar N, Çavdar A and Arcasoy A: High Incidence of Neural Tube Defects in Bursa, Turkey. *Pediatric and Perinatal Epidemiology* 1998; 2: 89-92
- 5.Say B, Tunçbilek E, Balcı S, et al. Incidence of congenital malformations in a sample of the Turkish population. *Hum Hered* 1973; 23: 434-441
- 6.Güvenç H, Uslu MA, Güvenç M, Ozekici U, Kocabay K, Bektaş S. Changing trend of neural tube defects in eastern Turkey. *J Epidemiol Community Health* 1993; 47(1): 40-1
- 7.Yeşilipek M.A, Melikoğlu M, Anlar B, Balcı S.Samsun yöresinde konjenital anomali sıklığı: Yirmibeşninaltıyüzelliye yenidoğan bebeğin değerlendirilmesi. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları Dergisi* 1989; 31: 253-263
- 8.Tunçbilek E. Türkiye'deki yüksek nöral tüp defekti sıklığını ve önlemek için yapılabilecekler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları* 2004; 47: 79-84.
- 9.Mocan H, Bozkaya H, Özbay G, et al. Neural Tube Defects in eastern Black Sea region in 1990. *Pediatr Perinat Epidemiol* 1992; 6: 465
- 10.Himmetoğlu O, Tiras MB. The incidence of congenital malformation in a Turkish population. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 55: 117-121.
- 11.Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Blom HJ et al. Neural tube defects and elevated homocysteine levels in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1436-41.
- 12.Ray JG, Blom HJ. Vitamin B12 insufficiency and the risk of fetal neural tube defects. *Q J Med* 2003; 96: 289-295
- 13.Adams MJ, Khoury MJ, Scanlon KS, et al. Elevated midtrimester serum methylmalonic acid levels as a risk factor for neural tube defects. *Teratology* 1995; 51(5): 311-7

14. Vander put NM, Thomas CMG, Eskes TKAB, et al. Altered folate and vitamin B12 metabolism in families with spina bifida offspring. *Q J Med* 1997; 90: 505-510
15. Schorah C J, Smithells RW, Scott J. Vitamin B12 and anencephaly. *Lancet* 1980;19: 880
16. Candito M, Houcher B, Boisson C, et al. Neural tube defects and vitamin B12: a report of three cases. *Ann Biol Clin* 2004; 62(2): 235-8
17. Elwood JM, Little J, Elwood JH. *Epidemiology and control of neural tube defects.* Oxford (UK): Oxford University Press; 1992: 442-444
18. Wasserman CR, Shaw GM, Selvin S, et al. Socioeconomic status, neighborhood social conditions, and neural tube defects. *Am J Public Health* 1998; 88:1674-80
19. Feldman JG, Stein SC, Klein RJ, et al. The prevalence of neural tube defects among ethnic groups in Brooklyn, New York. *J Chron Dis* 1982; 35:53-60
20. Hemminki K, Mutanen P, Saloniemi I, et al. Congenital malformations and maternal occupation in Finland: multivariate analysis. *J Epidemiol Community Health* 1981; 35:5-10
21. Nevin NC, Johnston WP, Merrett JD. Influence of social class on the risk of recurrence of anencephalus and spina bifida. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23:155-159
22. Behrman ER, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics, 17 th Edition* 2004: 1983-1987
23. Sadler TW. *Langman's medikal embrioloji. Santral sinir sistemi.* Palme yayıncılık. 7. baskı 1996; 358-396.
24. Oğur G. Nöral tüp kapanma defektleri-Embriyolojik gelişim ve genetik yönleri. 48. Milli Pediatri Kongresi. Samsun, 2004. Özet kitabı. s. 200-203
25. Padmanabhan R, Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenital Anomalies* 2006; 46: 55-67
26. Wilson DR, Desilete V, Wyatt P, et al. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: The use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *JOGC* No.201 (Replaces guideline no.138), December 2007
27. Frey L, Hauser AW. Epidemiology of Neural Tube Defects. *Epilepsia* 2003; 44(3): 4-13

28. Rhoads GG, Mills JL: Can vitamin supplements prevent neural tube defects. Current Evidence and Ongoing investigations. *Clin Obstetrics and Gynecology* 1986; 29: 569-576
29. Mitchell LE, Adzick SN, Melchionne J, et al. Spina bifida. *Lancet* 2004; 364:1885-95
30. Berg KF, Oppen ACCV, Holthe W, Schielen PCJI, et al. Neural tube defects associated with prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Reproductive Toxicology* 2007; 24 :57–80
31. Rothman KJ, Moore L, Singer RM, et al. Teratogenicity of high vitamin A intake, *The New England Journal of Medicine* 1993;333(21): 1369-1373
32. Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S et al. Maternal hypertermia and the risk for neural tube defects in offspring. *Epidemiology* 2005;16: 216-219
33. Suarez L, Felkner M, Hendricks K The effect of fever, febrile illnesses, and heat exposures on the risk of neural tube defects in a Texas-Mexico border population. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2004, 70(10): 815-819
34. Munoz BJ, Lacasana M, Aburto BHV, et al. Socioeconomic Factors and The Risk of Anencephaly in a Mexican population: A Case-control study. *Public Health Rep* 2005; 120(1): 39–45.
35. Velie EM, Shaw MG, Malcoe H et al. Understanding the increased risk of neural tube defect-affected pregnancies among Mexico-born women in California: immigration and anthropometric factors. *Pediatric and Perinatal Epidemiology* 2006; 20: 219-230.
36. Hauser AW. Epidemiology of Neural Tube Defects. *Epilepsia* 2003; 44(3): 4-13
37. Farley TF, Hambidge SJ, Daley MF. Association of low maternal education with neural tube defects in Colorado, 1989-1998. *Public Health*.2002;116(2): 89-94
38. Gupta H, Yang J, Carmichael S L, Canfield M, et al. Socioeconomic status in relation to selected birth defects in a large multicentered US case-control study. *AM J Epidemiol.* 2008; 167(2): 145-45
39. Gupta P. Neural tube defects and Folic Acid Indian Pediatrics 2004; 41:5
40. Zhang L, Ren AG, Li ZW, et al. Plasma and red blood cell folate levels among women in their first trimester of pregnancy from rural areas with high or low prevalence of neural tube defects, China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2006; 27(8): 659-63

41. Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, et al. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med* 1993; 86(11): 703-8
42.) Ray J G, Wyatt P R, Miles D T, Marian J V, Cris M, Pui-Yuen W, Sandra A F, David ECC. Vitamin B12 and the risk of neural tube defects in a folic-acid –fortified population. *Epidemiology* 2003; 18(3): 362-366
43. Tunçbilek E. Genetik hastalıklardan korunma. *Katkı pediatri dergisi* 2003; 25(5-6): 744-758.
44. Turan JM, Say L, Bulut A. Nöral tüp defektlerinin folik asit kullanımı. *Sürekli tıp eğitim dergisi* 2000; Ağustos:1-6
45. Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A et al. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995-2002. *Pediatrics* 2005; 116(3): 580-586
46. Cherian A., Seena S. Bullock RK., Antony AC. Incidence of neural tube defects in the least-developed area of India: a population-based study. *The Lancet* 2005; 366: 930-931
47. Golalipour MJ, Mobasheri E, Vakili MA, et al. Epidemiology of neural tube defects in northern Iran, 1998-2003. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2007; 13(3): 560-566
48. Lekea V, Tzoumaka-Bakoula C, Golding J. Incidence of anencephalus and spina bifida in Greece. *Teratology* 1988; 38(4): 347-9
49. Stevenson RE., Allen WP, Pai GS., Best R, et al. Decline in Prevalence of Neural Tube Defects in an High-Risk Region of the United States. *Pediatrics* 2000;106(4): 677-683
50. Samson GR. The incidence and demography of neural tube defects in Abu Dhabi, United Arab Emirates (1992-1999). *Journal of Tropical Pediatrics* 2003; 49(4): 256-257
51. Bower C, Eades S, Payne J, D'Antoine H, Stanley F. Trends in neural tube defects in western australia in indigenous and non-indigenous populations. *Pediatric and perinatal Epidemiology* 2004; 8: 277-280
52. Busby A, Abramsky L, Dolk H, Armstrong B. Preventing neural tube defect in Europe: population based study. *BMJ* 2005; 330(12): 574-575
53. Nikkila A, Rydhström H, Kallen B. The incidence of spina bifida in Sweden 1973-2003: The effect of prenatal diagnosis. *European Journal of Public Health* 2006; 16,(6): 660-662

54. Botto LD, Moore AC, Khory MJ, Erickson DJ. Neural-Tube Defects. The New England Journal of Medicine 1999; 341(20): 1509-1519
55. Hacımustafaoğlu K M, Nöral tüp defektlerinde anne ve çocukta serum folatı, eritrosit folatı ve serum B12 vitamin değerleri ve karşılıklı ilişkileri. Uzmanlık Tezi 1989
56. Kadanalı. S. Uzmanlık Tezi. Türkiye’de Nöral Tüp Defekti İnsidansı. 1992
57. Coşkun T. Folik asit. Katkı pediatri dergisi. 2003;25(3-4): 489-498
- 58) Kayaalp O. Megaloblastik anemilere karşı kullanılan ilaçlar ve eritropoetin. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10.baskı 2002; s.1517-1526
59. Dikmen M. Homosistein metabolizması ve hastalıkları ilişkisi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004; 24: 645-652
60. Akan N. Nöral Tüp defektli bebek doğurma riski azaltılabilir. C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2002; 6(1): 42-48
61. Beaudin AE, Stover JP. Folate-mediated one-karbon metabolism and neural tube defects: Balancing genome synthesis and gene expression. Birth defects research 2007; 81 (Part C): 183-203
62. Refsum H. Folate, vitamin B12 and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome. British Journal of Nutrition 2001; 85, 2:109-S113
63. Coşkun T. B12 vitamini. Katkı pediatri dergisi 2003; 25(3-4): 419-433
64. Berkow R, Beers HM. The Merck Manual Tanı /Tedavi El Kitabı 2002; 17. Edisyon: 865-868
65. Groenen PMW, Rooij IALMV, Peer PGM, et al. Marginal maternal vitamin B12 status increases the risk of offspring with spina bifida American Journal of Obstetrics and Gynecology 2004; 191; 11-7
66. Gaber KR, Farag MK, Soliman SE, et al. Maternal vitamin B12 and the risk of fetal neural tube defects in Egyptian patients. Clin Lab 2007; 53(1-2): 69 75
67. Fenichel MG. Disorders of cranial volume and shape. Clinical Pediatric Neurology 5th Edition 2005; 364-367
68. Neyzi O, Ertuğrul T. Merkezi sinir sisteminin gelişim bozuklukları. Pediatri cilt 2. 2002 3. Baskı (Ed): Apak S. s.1338-1341
69. Gökalp H.Z, Erongun U. Spinal disrafizm. Nöroşirürji ders kitabı 1988. s.295-313.
70. Brock DJH, Sutcliffe RG Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. Lancet 1972; 2(7770): 197-199

71. Brock DJ, Bolton AE, Scimgeour JB. Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly through maternal plasma alpha-fetoprotein measurement. *Lancet* 1974; 303: 767-769
72. Muller F. Prenatal biochemical screening for neural tube defects, *Childs Nerv Syst* 2003; 19: 433-435
73. Yılmaz MN. Gebelerde üçlü tarama testinin duyarlılığının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi 2005.
74. Beksaç MS, Demir N, Koç A, et al. Prenatal tanıda biyokimyasal yöntemler. *Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji Ders Kitabı* 2001, s.202-206
75. Yüksel A. Obstetrik ve jinekolojide sonografi. *Prensipeler ve Klinik Uygulamalar* 2000, s.379-381
76. Piktin MP. Folate and neural tube defects. *Am J Clin Nutr* 2007;85(1): 285-288
77. Wilson RD, Wyatt P, Langlois S, et al. Pre-conceptional vitamin/folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *Joint SOGC-Motherisk clinical practice guideline*. 2007; 201: 1003-1011
78. Honein AM, Paulozzi JL, Mathews JT, et al. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; 285(23): 2981-2986
79. Helga VT. Folic acid and neural tube defects. *ACMG practice guideline* 2005; 7(4): 283-284
80. Rader IJ, Schneeman OB. Prevalence of neural tube defects, folate status, and folate fortification of enriched cereal-grain products in United States. *Pediatrics* 2006; 117: 1394-1399
81. Block G, Gillespie C, Rosenbaum HE, et al: A Rapid Food Screener to Assess Fat and Fruit and Vegetable Intake. *AM J Prev Med* 2000; 18(4): 284-288
82. Wen SW, Liu S, Joseph KS, Rouleau J, Allen A. Patterns of infant mortality caused by major congenital anomalies. *Teratology* 2000; 61: 342-346.
83. Walls PD, Tairou F, Allen VIM, et al. Reduction in neural –tube defects after folic acid fortification in Canada. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357: 135-42
84. Busby A, Abramsky L, Dolk H, Armstrong B. Preventing neural tube defect in Europe: population based study. *BMJ* 2005; 330(12): 574-575

85. Çağlayan S, Kayhan B, Menteşoğlu S, Akşit S. Changing incidence of neural tube defects in Aegean Turkey. *Pediatr Perinat Epidemiol* 1989; 3(1): 62-5
86. Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikasıfoğlu M. Neural tube defects in Turkey: Prevalence, distribution and risk factors. *Turk J Pediatr* 1999; 41: 299-305.
87. Mocan H, Bozkaya H, Mocan MZ, et al. Changing incidence of anencephaly in the Eastern Black sea Region of Turkey and Chernobyl. *Paediatr perinat Epidemiol* 1990; 4: 264-268
88. Unusan N. Assessment of Turkish women's knowledge concerning folic acid and prevention of birth defects. *Public Health Nutrition* 2004; 7(7): 851-855
89. Liu J, Yang G Z, Zhou L J, et al. Prevalence of neural tube defects in economically and socially deprived area of china. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 1119-1124
90. EORACAT Working group. Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and impact of prenatal diagnosis, 1980-1986. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1991; 45: 52-58
91. Suitor CW. Nutrition for women in their childbearing years: a review of the literature and a summary of expert recommendations. *Nutr Clin Care* 1999; 2: 11-45.
92. Bussel G, Marlow N. The dietary beliefs and attitudes of women who have had a low birthweight baby : a retrospective preconception study. *J Hum Nutr Dietet* 2000; 13: 29-39
93. Farley TF, Hambidge SJ, Daley MF. Association of low maternal education with neural tube defects in Colorado, 1989-1998. *Public Health* 2002; 116: 89-94.
94. Mandıracıoğlu A, Ulman İ, Lülecı E, Ulman C. The incidence and risk factors of neural tube defects in İzmir, Turkey: a nested case-control study. *The Turkish of Pediatrics* 2004; 46: 214-220
95. Rouhani Pş Fleming LE, Frias J, et al. Pilot study of socioeconomic class, nutrition and birth defects in Spain. *Matern Child Health J* 2007; 11(4): 403-5
96. Muthinick O, Orozco E, Lisker R, et al. Risk factors associated with neural tube defects: exposure during the first trimester of gestation. *Gaceta Medica de Mexico* 1996; 126: 227-34
97. Nussbaum R, McInnes R, Willard HF, Boerkoel FC. Thompson & Thompson. *Genetics in medicine Sixth Edition*. Neural tube defects: 304-307

98. Ziadeh SM. Maternal and perinatal outcome in nulliparous women aged 35 and older. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54(1): 6-10
99. Hollier ML, Leveno KJ, Kelly MA. Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 701– 6.
100. Shaw M G, Carmichael L S. Prepregnant obesity and risks of selected birth defects in offspring. *Epidemiology* 2008; 198(6): 611-9
101. Rasmussen AS, Chu SY, Kim SY, et al. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(6): 611-619
- 102) Richards ID. Congenital malformations and environmental influences in pregnancy. *Br j Prev Soc Med* 1969; 23: 218-225
103. Wald Cuckle H, Boreham J, Terzian E, et al. Redman C. The effect of maternal weight on maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981; 88: 1094-1096
104. Kalen K. Maternal smoking, body mass index, and neural tube defects. *American Journal of Epidemiology* 1998; 147(12): 1103-1111
105. Nili F, Jahangiri M. Risk factors for neural tube defects: A study at university-affiliated hospitals in Tehran. *Arch Iranian Med* 2006; 9(1): 20-25
106. Suarez L, Felkner M, Brender JD, et al. Maternal exposures to cigarette smoke, alcohol, and street drugs and neural tube defect occurrence in offspring. *Matern Child Health J* 2008;12: 394–401
107. Shaw G, Todorof K, Velie ME, Lammer JE. Maternal illness, including fever and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology* 1998; 57: 1-7
108. Lynberg MC, Khoury MJ, Lu X, et al. Maternal flu, fever, and the risk of tube defects: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 244-255
109. Li Z, Ren A, Liu J, et al. Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects: A population-based case –control study in northern China. *Birth Defects Research (Part A)* 2007; 79: 295-300
110. Budak N. Folik asitin kadın ve çocuk sağlığında önemi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2002; 24(4): 209-214
111. Kramer MS, Sequin L, Lydon J, Goulet L. Socioeconomic disparities in pregnancy outcomes: why do the poor fare so poorly. *Paediatric&Perinatal Epidemiology* 2000; 14(3): 194-210

112. Rosenquist TH, Ratashak SA, Selhub J.1996. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid. Proc Natl Acad Sci USA Developmental Biology 1996; 93: 15227–15232.
- 113.Yates WRJ, Ferguson-Smith MA, Shenkin A, et al. Is disordered folate metabolism the genetic predisposition to neural tube defects. Clinical Genetics 1987; 31: 279-287
- 114.Wright EW. A case-kontrol study of maternal nutrition and neural tube defects in northern Ireland. Midwifery 1995; 11(39): 146-152
- 115.Groenen PMW, Rooij IALMV, Peer PGM, at al. Marginal maternal vitamin B12 status increases the risk of offspring with spina bifida American Journal of Obstetrics and Gynecology 2004; 191: 11-7
- 116) Candito M, Rivet R, Herbeth B, et al. Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolism in neural tube defects: A multicenter case-control study. American Journal of Medical Genetics 2008; 146A: 1128-1133
- 117.Ratan KS, Rattan NK, Pandey MR, et al. Evaluation of the levels of folate, vitamin B12, homocysteine and fluoride in the parents and the affected neonates with neural tube defect and their matched controls. Pediatr surg int 2008; 24(7): 803-8
- 118.Neyzi O, Ertuğrul T: Amino asit metabolizması bozuklukları.(Ed): Demirkol M. Pediatri cilt 1. 2002; 3.Baskı: 662-680
- 118.Neyzi O, Ertuğrul T: Troid bezi. (Ed): Günöz H. Pediatri cilt 2. 2002; 3.Baskı: 1229-1247

8.1.Ek 1: Sorgulamada Kullanılan Anket formu

1-Çocuğun adı Soyadı

.....

2-Cinsiyeti : a) Erkek () b) Kız ()

3-Doğum Tarihi :.....

4-Annenin Adı Soyadı:.....yaşı

5-Babanın Adı Soyadı.....yaşı.....

6-Adresi

.....

.....

7-Telefon Numarası:.....

8-Babanın Eğitim Durumu

Annenin Eğitim Durumu

Okur yazar değil

.....

Okur yazar

.....

İlkokul Mezunu

.....

Ortaokul Mezunu

.....

Lise Mezunu

.....

Yüksek Okul Mezunu

.....

Meslek Okul Mezunu

.....

Diğer

.....

9-Babanın Mesleği

Annenin Mesleği

Memur

.....

İşçi

.....

Serbest meslek

.....

İşsiz

.....

Diğer

Ev Hanımı

10-Evin Durumu : a) Kira (Miktar) b) Kendilerinin
c) Anne baba evi d) Diğer

11-Ebeveynler arasında akrabalık var mı ?

- 1- Akrabalık yok 2 -Amca çocukları 3- Amca torunları
4 - Hala çocukları 5 -Hala torunları 6- Teyze çocukları
7-Dayı çocukları 8- Dayı torunları 9 Teyze torunları
10- Diğer

12-Ailede başka NTD li çocuk var mı?

- a) Yok
b) Var

- Meningosel ()
- Meningomyelosel ()
- Meningosel + Hidrosefali ()
- Menigomyelosel + Hidrosefali ()
- Anensefal ()
- Ensefalosel ()

13-Annenin gebelik sayısı

- a) 1 b) 2 b) 3 c) 4+

14-Annenin düşükle sonuçlanan gebelikleri oldu mu ?

- a) Hayır b) 1 kez c) 2 kez d) 3+

15-Annenin ölümle sonuçlanan gebelikleri oldu mu ?

- a) Hayır b) 1 kez c) 2 kez d) 3+

16-Varsa ölü doğumların sebebi ? a) Bilinmiyor

b) Hatırlanmıyor

c) Nedeni

17-Doğduktan sonra ölen çocuk var mı ?

Cinsiyeti Yaşı

a) Evet

b) Hayır

18-Hamileliğin ilk 3 ayında sigara içtiniz mi?

a) Hayır b) Evet (günde kaç tane?)

19-Hamilelikte alkol kullandınız mı ?

a) Hayır

b) Evet

20- Hamilelikte ilaç kullandınız mı? a) Hayır b) Evet

(.....)

21- Hamilelikte vitamin kullandınız mı? a) Hayır

b) Evet

Zamanı -Gebelikten önce

-Gebeliğin başından itibaren

-Diğer

22-Hamilelik sırasında ateşli hastalık geçirdiniz mi ?

a)Hayır

b)Pnömoni

c)grip

d)Bronşit

e)Otit

f)Tonsillit

g)Farenjit

ğ)Diş absesi

ı)Deri enfeksiyonları

i)İdrar yolu enfeksiyonları

k)Pelvik iltihabi hastalık

23-Hamilelikte ilk defa doktor kontrolünüz hangi ayda oldu.?

a) Yok

b) Var

24- Hamilelik başlangıcındaki kilonuz?

.....

TANI:

Laboratuvar değerleri

Serum folik asit düzeyi:

Serum B12 düzeyi

Kan sayımı değerleri:

8.2.Ek 2: Beslenme Sorgu Çizelgesi

	HIÇ	AYDA 1	AYDA 2	AYDA 3	HAFTADA 1	HAFTADA 2	HAFTADA 3	HAFTADA 4	HAFTADA 5	HAFTADA 5'TEN FAZLA
ET										
ŞÖT										
YOĞURT										
YUMURTA										
ŞEBZELELER										
MEYVELER										
EKMEK										
TAHILLAR										
PEYNİR										
BAKLAGİLLER										