



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**DÜZCE İLİNDE İNTRAUTERİN DÖNEMDE NÖRAL TÜP
DEFEKTİ SAPTANAN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. SEREN TOPUZ

DÜZCE-2013



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**DÜZCE İLİNDE İNTRAUTERİN DÖNEMDE NÖRAL TÜP
DEFEKTİ SAPTANAN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. SEREN TOPUZ

TEZ DANIŞMANI

YARD. DOÇ. DR. METE ÇAĞLAR

OCAK- 2013

ÖNSÖZ

Eđitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Selahattin Kumru, Prof. Dr. Serdar Dilbaz, Prof. Dr. Yusuf Üstün, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Albayrak, Yrd. Doç. Dr. Ali Yavuzcan ve Yrd. Doç. Dr. Mete Çağlar' a teőekkürlerimi sunarım.

Tezimin oluőturulmasında yardım ve ilgilerini esirgemeyen Prof. Dr. Yusuf Üstün ve Yrd. Doç. Dr. Ali Yavuzcan' a ayrıca teőekkür ederim.

Birlikte çalıőtıđımız süre boyunca eğitimime olan katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Ahmet Karataő' a,

5 yıl boyunca aynı çalışma ortamını paylaőtıđım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize,

Hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, asistanlık hayatımın büyük kısmında yanımda olan, her zaman bana destek olan anne ve babama,

Sabır, destek ve güvenleri için teőekkür ederim.

Dr. Seren Topuz

Düzce-2013

KISALTMALAR

NTD: Nöral tüp defekti

USG: Ultrasonografi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

SES: Sosyoekonomik statü

AFP: Alfa fetö protein

MSAFP: Maternal serum alfa fetö protein

FSAFP: Fetal Serum alfa fetö protein

ASAFP: Amniyotik sıvıdaki alfa fetö protein

ASACHE: Amniyotik sıvı asetilkolin esterazı

ACHE: Asetilkolin esteraz

Zn: Çinko

MoM: Multiples of median

BPD: Biparietal diameter

MRI: Magnetic resonance imaging

BT: Bilgisayarlı tomografi

BOS: Beyin omurilik sıvısı

IUGR: Intrauterine growth restriction

GH: Gebelik haftası

TL: Türk lirası

SAM: S-adenosil metiyonin

SAH: S-adenosil homosisteine

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
KISALTMALAR	II
İÇİNDEKİLER	III
ŞEKİLLER, TABLOLAR VE RESİMLER	V, VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
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 Etyolojisi	5
2.4. Nöral Tüp Defektlerinin Epidemiyolojisi ve Sıklığı	15
2.5. Nöral tüp defektlerinin Klinik Tipleri	17
2.6. Nöral Tüp Defektlerinin Tanısı	25
2.7. Korunma	29
3- MATERYAL METOD	31
4- BULGULAR	32
5- TARTIŞMA	36
6- SONUÇLAR	42
7- KAYNAKLAR	43
8- EKLER	59

ŞEKİLLER

Şekil 1. Nöral Tüpün Oluşumu

Şekil 2. Nöral Tüpün Kapanması

Şekil 3. Nöral Tüpün Kapanma Bölgelerine Göre Anomali Durumu ve Etkileyen Faktörler

Şekil 4. Dünyanın çeşitli bölgelerindeki NTD sıklığı

Şekil 5. Spina bifida tipleri

Şekil 6. NTD olan ve olmayan olgularda anne yaşı dağılımı

Şekil 7. NTD olan ve olmayan olgularda paternal yaş dağılımı

Şekil 8. NTD olan ve olmayan olgularda vücut kitle indeksi dağılımı

Şekil 9. Gebelik haftalarına göre fetal serum, amniyotik sıvı ve MSAFP düzeyleri

Şekil 10. İkinci trimester sağlam ve NTD' li gebelerde MSAFP MoM

TABLolar

Tablo 1. Tahmini NTD riski

Tablo 2. Şişmanlığın NTD' ye etkisi

Tablo 3. Besinlerin folik asit içerikleri

Tablo 4. Türkiye' de Çeşitli Yıllarda Yapılmış NTD Sıklığı İle İlgili Çalışmalar

Tablo 5. Kontrol grubu ve NTD saptanan hastaların oluşturduğu grup arasında demografik verilerin karşılaştırılması.

Tablo 6. Kontrol grubu ve NTD saptanan hastaların oluşturduğu grup arasında demografik verilerin karşılaştırılması

Tablo 7. Maternal eğitim düzeyi ile NTD arasındaki ilişki

Tablo 8. Paternal meslek ile NTD arasındaki ilişki

RESİMLER

Resim 1. Anensefali

Resim 2. Oksipital Ensefalosel

ÖZET

Nöral tüp defektleri(NTD) embriyoda nöral tüpün kapanmasındaki hatalar sonucu oluşmaktadır. İntrauterin dönemde ultrasonografi(USG) ile genellikle tanı konulabilen merkezi sinir sistemi anomalileridir. Tüm dünyada NTD' lerin bütün formlarının insidansı 1000 canlı doğumda 1,4-2 arasındadır. Çalışmamızda NTD etyolojisinde etkili olan faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza Mayıs 2010 ila Mayıs 2013 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yaşama bağdaşmayan NTD bulunması nedeniyle terminasyon yapılan hastalar ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalında NTD tanısıyla tedavi verilen hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak Düzce İlinde sağlıklı tek canlı bebek doğumu gerçekleştiren hastalar alınmıştır. Çalışma grubunda 30 vekontrol grubunda 30 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Her iki grup arasında prekonsepsiyonel/konsepsiyonel folik asit replasmanı, yaş, eş yaşı, boy, kilo, vücut kitle indeksi(VKİ), meslek, eş mesleği, gravida, parite, sigara/alkol kullanımı, akraba evliliği, infertilite öyküsü ve prekonsepsiyonel dönem ile gestasyonel BMI değerleri arasındaki fark karşılaştırılmıştır.

NTD riskine karşı gebelikte verilen folik asit desteği önemli bir koruyucu etken olarak saptanmıştır($p=0,018$). Gravida sayısı NTD riskini orta düzeyde etkilemektedir ($r=0,314$, $p=0,015$). Annenin eğitim düzeyinin artması ve babanın mesleği de NTD riskinde etkili olan diğer faktörlerdir ($p= 0,012$ ve $p=0,017$). Ülkemizde NTD riskini etkileyen faktörlerin daha net ortaya konabilmesi için geniş kapsamlı ve randomize olarak yapılmış yeni çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Düzce; nöral tüp defekteri; risk faktörleri.

THE INVESTIGATION OF THE PATIENTS WITH NEURAL TUBE DEFECTS IN DUZCE PROVINCE

ABSTRACT

Neural tube defect (NTD) is the result of the errors of neural tube closure in an embryo. NTDs are the anomalies of the central nervous system, can be detected in utero by fetal ultrasound. All over the world the incidence of all forms of NTDs is between 1.4 to 2 per 1000 live births. We aimed to evaluate the factors that influence the etiology of NTD in our study.

The patients undergoing termination of NTDs incompatible with life in Duzce University, Department of Obstetrics and Gynecology and treated with the diagnosis of NTDs in Duzce University, Department of Pediatrics between May 2010 to May 2013 were included in this study. The patients who gave birth one healthy live baby in Düzce province were considered as control group. The study group was consisted of 30 patients, and the control consisted of 30 patients. The folic acid supplementation during preconception period or first trimester, age, spouse's age, height, weight, body mass index (BMI), occupation, spouse's profession, gravida, parity, smoking, alcohol use, family marriage, infertility history, and difference of body mass index between the gestational and preconception period were compared.

A protective effect of the folic acid supplementation during pregnancy against the development of neural tube defects (NTDs), was found in our study ($p=0,018$). There was a moderate association between the number of gravidity and the risk of fetal NTDs ($p=0,015$ and $rr=0,314$). The level of education of mother and father's profession were the other factors affecting the risk of NTDs ($p= 0,012$ and $p=0,017$). Randomized and controlled studies on larger patient population are needed in order to unravel the underlying a etiology of NTDs in our county.

KeyWords: Düzce; Neural tube defect; risk.

1-GİRİŞ ve AMAÇ

Nöral tüp defektleri (NTD) embriyoda nöral tüpün kapanmasındaki hata sonucu oluşan, intrauterin dönemde ultrasonografi (USG) ile genellikle tanı konulabilen etyolojisi heterojen bir grup anomalidir. İzole defekt veya bir genetik sendromun bir kısmı olarak ortaya çıkabilirler. Nöral tüp defektleri konjenital kalp hastalıklarından sonra ikinci en sık major doğumsal anomalidir (1). NTD; etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı multifaktoryel kalıtım gösteren hastalıklardır. Kişilerde mevcut bulunan genetik yatkınlık, kolaylaştırıcı çevresel etkenlerle bir araya geldiğinde hastalık ortaya çıkmakta ve bu hastalıklar yaşam boyu süren ciddi sakatlıkların nedeni olmaktadır (2, 3).

NTD' lerin ağır formları mevcut olup intrauterin dönemde veya doğumdan hemen sonra ölümlerle sonuçlanabilir. Yaşama bağdaşabilen hafif formları mevcut olup neonatal dönemde ve/veya sonraki dönemlerde ciddi morbiditeye yol açar. Bu hastalar hayat boyu süren nörolojik, ortopedik ve ürolojik problemler yaşayabilirler. Getirdiği manevi yükün yanı sıra tedavi güçlükleri de söz konusudur ve sıklıkla uzun süreli bakım gerektirmektedirler. Bu nedenlerle sağlık giderlerinde ciddi mali yükü neden olmaktadır. Meningomyeloselli bir vaka için 20 yıllık bir sürede yaklaşık 1,4 milyon dolarlık bir harcama gerekmesi hastalığın mali yönünü daha iyi göstermektedir (4).

Nöral tüp, konsepsiyonun 22. gününden itibaren baş ile vertebral kolonun birleşme yerinden itibaren rostral ve kaudal yönde kapanmaya başlar. 24-26. günlerde rostral kapanma gerçekleşmezse kraniumda gelişme olmaz ve anomali (akrani-anensefali) ortaya çıkar. Gebeliğin 4. haftasından itibaren kapanması gereken kanalın posterior kısmının kapanmaması sonucunda ise spina bifida meydana gelir (5).

NTD' nin tüm dünyada insidansı 1000 canlı doğumda 1,4-2 arasındadır (6). İnsanlarda NTD gelişiminde genetik faktörler kadar çevresel faktörlerin de rolü vardır. Epidemiyolojik bulgular prevalansın bölgesel ve demografik özelliklere göre değiştiğini göstermektedir (7) . Çernobil'den sonra İzmir'de binde 8,9; Bursa, Mustafa Kemal Paşa'da binde 20,0'ye kadar yükselen değerler saptanmış olmakla

birlikte vaka sayılarının çok düşük oluğu, doğum hızının ve doğum sayılarının düşüklüğu bu rakamların değerlendirilmesinde güçlük yaratmaktadır (8). Yukarıda verilen değerler ülkemizde NTD sıklığının Avrupa ve ABD (Amerika Birleşik Devletleri) değerlerinden yüksek olduğunu göstermektedir. Bir çalışmada spina bifida/anensefali oranının 1.20 bulunması da NTD sıklığının yüksek olduğuna işaret eden ve bunu destekleyen bir bulgudur (9).

Hastalığın risk faktörleri arasında önceki nöral tüp defekti öyküsü, nöral tüp defekli partner, yakın akrabalarda nöral tüp defekti öyküsü, folik asit eksikliği, tip1 diabetes mellitus, obezite gibi medikal risk faktörleri ve pestisit, radyasyon, kurşun, anestezi ajan maruziyeti, maternal ateş ve sigara kullanımı gibi medikal olmayan risk faktörleri söz konusudur (10.11.12). Yıllardır yapılan araştırmalardan prekonsepsiyonel dönemde yeterli folik asit tüketiminin NTD' nin sayısında azalma sağlayabildiğine dair veriler elde edilmiştir(13). Türkiye'de yapılan çalışmalarda NTD sıklığının Batı Anadolu'da en düşük Kuzey ve Doğu Anadolu'da en yüksek olduğuna saptanmıştır. Annenin eğitiminin olmadığı grupta % 9,1' e kadar yükselen NTD sıklığı yüksek okul mezunları arasında % 1,3' ekadar düşmesi sosyoekonomik düzeyle NTD ilişkisine bağlanmaktadır (13). Düşük sosyoekonomik düzeye sahip bölgede doğan çocuklarda, yüksek sosyoekonomik düzeye göre nöral tüp defekti anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunmuştur (15, 16, 17, 18).

Bölgemizde NTD' lerinin sıklığını, vitamin düzeyi, paternal yaş ve demografik özellikler ile ilişkisini ortaya koyan çalışma sayısı son derece kısıtlıdır. Bu çalışmada amacımız Düzce ilinde NTD sıklığını ortaya koymak, obezite, yaş, folik asit ve infertilite ile NTD ilişkisini belirlemek, NTD' li olguların ailelerinin sosyodemografik özellikleri ve NTD etiolojisindeki diğer faktörlerin saptanmasına katkıda bulunmaktır.

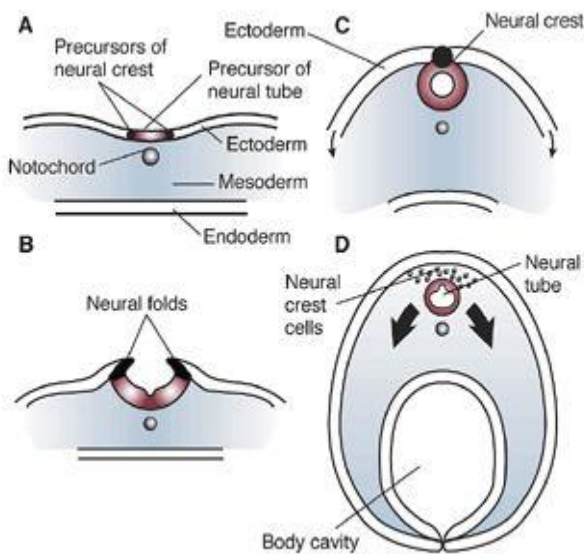
2-GENEL BİLGİLER

2.1. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ'NİN TANIM ve SINIFLAMASI:

Nöral tüp defektleri (NTD) embriyogenezin 3. ve 4. haftaları arasında nöral tüpün kapanma yetersizliği sonucu gelişen konjenital anomalilerin en ağırlarından biridir (9). NTD olarak kabul edilen başlıca malformasyonlar, anensefali, ensefalosel, spina bifida, nöroenterik kist, dermal sinus, diyastometamyeli, lipomeningomyelosel ve nöroenterik kisti içerir (19).

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

Nöral tüpün morfolojik ve moleküler gelişimine ait güncel bilgiler çoğunlukla civciv ve fare embriyolarından edinilmiştir (20). Nöral tabaka üçüncü embriyolojik hafta içerisinde, embriyonun dorsal orta hattında bulunan ektodermin kalınlaşmaya başlamasıyla oluşur. Alttaki mezenkim ve üstteki yüzey ektodermi ile sağlanan güçlerin yardımıyla oluşan hücre şekillenmesi (apikobazal uzama, apikal sınırın belirlenmesi ve bazal genişleme), hücre hareketi ve hücre adezyonu nöral katlantıları yükseltir. Böylece dorsal orta hat boyunca birleşen lateral katlantılar, nöral tüpü meydana getirmek için füzyon oluştururlar (21)



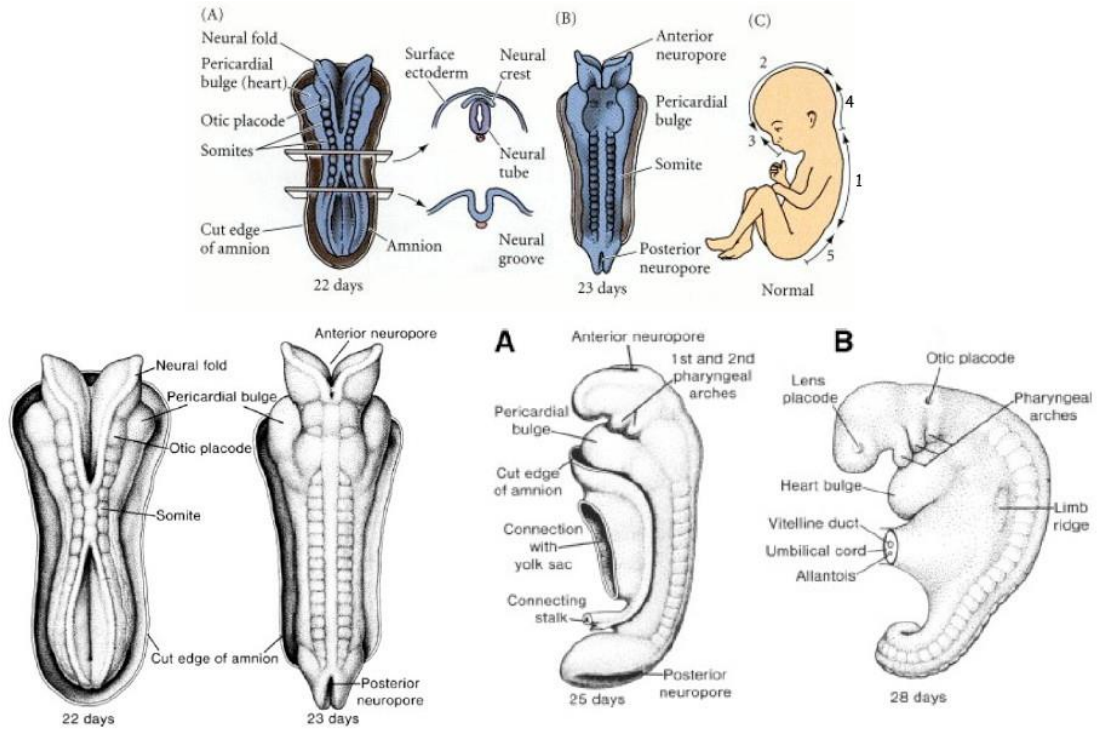
ŞEKİL1. Nöral tüpün oluşumu:

A ile gösterilen kısımda, insana ait 3 katmanlı yapı net bir şekilde görülmektedir.

B. Nöral Katlantıların Başlangıcı. Bu katmanlardan orta katman (mezoderm) içerisinde notokord oluşur (94)

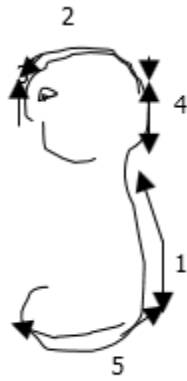
Kaynaşma servikal bölgede, 4. somit alanında başlar, çift taraflı kaudal ve kranial yönler doğru ilerler. Embriyonun kaudal ve kranial uçlarında kaynaşma daha geç olduğundan kranial ve kaudal nöroporlar yoluyla, amnion boşluğuyla nöral tüp arasında geçici bir ilişki kurulur. Kranial nöroporun kapanması, biri servikal bölgeden başlayan ilk kapanma noktasından başlayarak ve diğeri de ön beyinden 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 (22).

Nöral tüp defektleri nöral tüpün oluşumu ve kapanma dönemini kapsayan embriyolojik yaşamın ilk dört haftasında, embriyoyu etkileyen faktörler sonucu nöral tüpün çeşitli kısımlarının kapanmasındaki yetersizlik sonucu oluşur. Kapanmanın ne zaman ve ne kadar kesintiye uğradığına bağlı olarak hem kranial hem de kaudal uçlarında defektler oluşabilir. 23 ve 26. gün hasarları, kranial nöropor etkilenmesi nedeni ile daha çok anensefali, 26. gün sonrası hasarları ise kaudal nöropor hasarları olduğundan meningo-myelosele olarak karşımıza çıkar (23).



ŞEKİL 2. (86)

- A. Nöral tüp kapanması: Primer nörolasyonun arka görünümü.
- a. Nöral tüp kapanması: Transvers kesit. Nöral plaka lateral katlantıları oluşturmak için yükselir ve nöral tüpü oluşturmak üzere birleşir Midservikal alandan başlayacak olan çift yönlü füzyon orijini ve çift yönlü füzyon (22. - 23. Gün)
- B. Kapalı nöral tüp



Bölgeler	Etkileyen Faktörler	Anomali
1. Bölge	Folik asit yetersizliği, metabolik teratojenler	Spina bifida
2. Bölge	Folik asit yetersizliği, yüksek ateş, metabolik teratojenler	Anensefali, hidrosefali
3. Bölge	Genellikle teratojenlere dirençli	Yüz orta hattında kapanma bozukluğu
4. Bölge	Yüksek ateşe duyarlı	Sefaloseel
5. Bölge	Valporik aside duyarlı	Sakral meningosel

ŞEKİL 3. Nöral Tüpün Kapanma Bölgelerine Göre Anomali Durumu ve Etkileyen Faktörler: (Tinkle ve Sterling 1997) (39)

2.3. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNİN ETYOLOJİSİ:

Yıllarca yapılan detaylı epidemiyolojik ve deneysel çalışmalara rağmen NTD' nin tam etyolojisi anlaşılamamıştır. Nöral tüp gelişimi, genler tarafından sıkı şekilde kontrol edilen ve çevresel faktörlerden etkilenen çok basamaklı bir süreçtir. Nöral Tüp Defekti gelişiminde hem çevresel etmenlerin hem de kimi özgün genlerin rolü olduğu düşünülmektedir. (24,25)

Etyolojik açıdan NTD'ler iki ana grupta incelenmektedir:

2.3.1. Nöral Tüp Defektlerinin Genetik Nedenleri:

Bu tip NTD'lerin etyolojisinde tek gen mutasyonları ve kromozomal anomaliler rol oynamaktadır. Triploidi, trizomi 18, trizomi 13, trisomi 9 gibi kromozom anomalilerinde çeşitli malformasyonların yanında nöral tüp defektleride görülebilmektedir(26). Spina bifida otozomal trizomilerde çok daha sık görülür. Hayvan çalışmaları nörolasyonu etkileyen 100 kadar mutant gen olduğunu ve bunların insanlarda homologlarının bulunduğunu göstermiştir (27,28). NTD, Serebrokostomandibuler sendrom, Fraser sendromu, Meckel-Gruber sendromu, Waardenburg sendromu, Akrokallosal sendrom, Fankoni pansitopeni sendromu, hidrolethalus sendromu, Jarcho-Levin sendromu gibi pek çok ciddi tek gen hastalığı ile ilişkilidir. Bununla birlikte, insanlarda NTD' den tek başına sorumlu tek gen bilinmemektedir.

Anensefalik çocuklar doğumda veya hemen sonrasında öldüklerinden kalıtım şekli belirlenememiştir (29). Anensefalik fetüsler yaşayamadıklarından, ebeveynlerden çocuğa geçiş belirlenmemektedir. Dünyanın pek çok bölgesinde NTD prevalansı düşmesine rağmen, etkilenen ailelerde rekürrenste azalma yoktur (20). Esas olarak bu riskin malformasyonun anatomik ciddiyetinden değil hastaların akrabalık derecesinden etkilendiği düşünülmektedir (67). Somitler ve segmentasyonun koordinasyonunda, Notch-1 geninin rol aldığı düşünülmektedir. Bu gen bir transmembran reseptörünü kodlar; bu reseptör, hücre-hücre kohezyonu ile ilgilidir. Zinc gen ailesinin, NTD oluşumunda notch sinyalleri aktivasyonu yolu ile etkili olmaktadır.

Vertebralılarda (insanda da) somitlerin farklılaşması olasılıkla Hox gen ailesi ile olmaktadır. Pax-3, Pax-7 ve Pax-1 de presomitik mesodermde ya da somit sınırlarında ekspresye olan diğer regülatör genlerdir. Farelerde iki allelde Pax-3 mutasyonu izlenenlerde hücre migrasyon defekti ile inutero ex gösterilmiş, insanda Waardenburg sendromunda Pax-3 heterozigot mutasyonu tanımlanmıştır. Waardenburg sendromunda NTD, sağırılık ve inkomplet pigment anomalileri ile birlikte olmaktadır (nöral krest migrasyon defekti). Pax3 genini içeren (Waardenburg

sendromu tip 3) 2. kromozomda interstisiyel delesyonu olan hastalarda myelomeningosel bildirilmiştir.

NTD'li hastaların kardeşlerinde myelomeningoselle birlikte tekrarlama riski %2 ile %5 arasındadır (34). Etkilenen infantların birinci ve ikinci derece akrabalarında NTD insidansı genel popülasyona göre anlamlı olarak yüksektir. Kızların ve monozigotik ikizlerin NTD'ye özellikle eğilimli olduğu görülmektedir. İkizlerde tekil gebeliklere göre ensefalosel ve anensefali prevalansları artarken spina bifida prevalansı azalmaktadır (20). Özellikle anensefalinin yüksek akrabalık oranları ile birlikteliği sıktır (43, 44).

Popülasyon	İnsidans / 1000 canlı doğum
Anne referans alındığında	
Genel insidans	1,4 – 1,6
Yaş endikasyonu ile AS	1,5 – 3,0
Diabetes Mellitus	20
İlk trimestrede valproik asid kullanımı	10 - 20
Fetus referans alındığında	
NTD 'li 1 kardeş	15 - 30
NTD 'li 2 kardeş	57
NTD 'li eş	11
NTD 'li yarı kardeş	8
NTD 'li kuzen	10
Multipl vertebral defektlere bağlı ağır skolyoz	15 – 30
Okkult spina bifidalı kardeş	15 - 30
Sakrokoksigeal teratom / hamartomlu kardeş	<15 -30

TABLO 1. Tahmini NTD riski (66)

2.3.2 Nöral Tüp Defektlerinin Çevresel Nedenleri:

İzole NTD'lerin multifaktöryel olduğu yani genetik eğilim ve çevresel faktörlerin etkisiyle oluştuğu gösterilmiştir. Annenin yetersiz beslenmesi, yüksek ateş, obezite, diabetes mellitus, hipertansiyon gibi sağlık sorunları, kullandığı bazı ilaçlar, maruz kalınan çevresel kirlenmeler ve genetik faktörler nöral tüpün hatalı

kapanmasına neden olabilmektedir. NTD' nin coğrafi bölgeye, ebeveynin sosyoekonomik durumuna, mevsimsel değişikliklere göre farklı insidans göstermesi, etyolojide muhtemel çevresel komponentin yer almasına dayanmaktadır.

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. Mohammad Jafar Golalipour ve arkadaşları 1998-2005 yılları arasında Gorgan' daki 49534 yenidoğanı nöral tüp defektlerini saptamak amacıyla taramış. Bu çalışma, Kuzey İran' lı yenidoğanlarda anensefali prevalansının Avrupa popülasyonuna göre daha yüksek olduğunu, anensefalinin en sık görüldüğü mevsimin ise kış olduğu göstermiştir (30). Batı dünyasında en yüksek prevalans 1000 canlı doğumda 10 NTD vakasının görüldüğü İzlanda ve İskoçya' dadır (31). 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 sıktır. Kanada' nın doğu bölgelerinde de batı kısmından daha sık görülmektedir. Çin' de NTD kuzey bölgesinde güney bölgelerinden 6 kat daha yüksek görülmektedir (25). Türkiye' de yapılan çalışmalarda ise NTD prevalansının Kuzey ve Doğu Anadolu' da en yüksek (1000 canlı doğumda 4,3 ve 4,5), Batı Anadolu' da en düşüktür (1000 canlı doğumda 2,1) (9).

b) Teratojen faktörler:

Gebeliğin ilk ayında, nöral tüp kapanmadan önce fetusu etkileyen teratojenler NTD oluşturabilirler. Annenin hamilelik döneminde aldığı bazı ilaçlar folat düzeyini olumsuz etkileyerek konjenital malformasyonlardan nöral tüp defekti oluşumuna neden olabilir. Riski arttırdığı düşünülen bazı ilaçlar metotreksate, trimetreksate, trimethoprim (folat antagonistleri)(19, 37, 38), pyrietamine (antimalaryal), phenytoine, valproik asit, carbamazepine (antikonvülzan) phenothiazine, trisiklik antidepressanlardır. İntrauterin dönemde antikonvülzan ilaç kullanan annelerin fetüslerinde NTD riski %1–2 olarak ifade edilmektedir. Bu ilaçların metabolitlerinin

oluşturduğu serbest radikallerin gelişen embriyo dokusuna zarar verdiği düşünülmektedir. A vitamininin aşırı kullanımı da bir risk faktörü olarak belirtilmektedir (25,40). Yüksek oranda çözücülerin ve pestisitlerin bulunduğu ortamlarda çalışan kadınların çocuklarında anensefali görülme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (39).

Solunan havadaki polivinil klorid (20) ve atık çöp sahalarına yerleşim alanları özellikle 3 km'den daha yakın olan kişilerde kirliliği ve suya maternal maruziyetin negatif sonuçları bildirilmiştir (32,33).

Yapılan araştırmalarda içme suyunun dezenfeksiyonu için kullanılan klorun suyun yüzeyinde bulunan organik maddelerle tepkimesi sonucu oluşan ve teratojen ürünlerden biri trihalometandır. Bu maddeyi içeren su içen annelerin NTD' li bebek doğurma riskinin üç kat arttığı saptanmıştır. Bunlardan bromodiklormetanın NTD oluşturma riskini 1,5'dan 5,1'e çıkardığı saptanmıştır. Bir başka klorlama ikincil ürünü olan haloasetonitrilin de embriyo ve fetüs üzerinde toksik etkiye sahip olduğu, solunum yolu ile kloroformun alınması sonucu ise kromozom anomalilerine yol açtığı öne sürülmüştür (35,36).

c) Annede Yüksek Ateş:

Embriyonun sinir dokusunun gelişmeye başladığı günlerde annenin yüksek ısıya maruz kalmasının NTD' lerin gelişiminde etkili olduğu öne sürülmüştür (41). Artmış vücut ısısının proliferasyon, migrasyon, diferansiyasyon ve apoptoz gibi pek çok kritik hücre gelişim evresini etkilediği gözlenmektedir (42). Nörolasyonun kritik döneminde sauna ve sıcak su banyosu gibi fizyolojik olmayan yüksek ısıya maternal maruziyet ve antipiretik ilaçlarla tedavinin çocuklarda NTD riskini artırdığı saptanmıştır.

d) Maternal Diyabet ve Obezite:

Gelişen embriyoda gebeliğin 7. haftasına kadar pankreatik fonksiyon yoktur, bu yüzden yüksek maternal glukoz konsantrasyonu, nöral tüp kapanması sırasında zarar verebilir (45). Diabetes mellitusun teratojenik etkisi iyi anlaşılammış olmakla birlikte, gebelik öncesi haftalarda ve gebeliğin erken döneminde annenin kan glikoz

düzeyinin normal sınırlarda tutulmadığı durumlarda, hemoglobinin glikozilasyon (glikozun proteinlere bağlanması) oranının yüksek olmasına ve ketoasidoza bağlı konjenital defekt insidansının arttığı saptanmıştır.

Pregestasyonel diyabeti olan annelerin spina bifidalı gebeliğe sahip olma riski artmıştır. Bu kadınlarda spina bifidayı içeren SSS malformasyonları için normal popülasyona göre 2-10 kat artmış artmış risk tespit edilmiştir. Maternal obezite ve diyabetin NTD için risk olup olmaması konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamış olmakla birlikte çalışmalar kan glukoz konsantrasyonlarının NTD için risk faktörü olarak göz önüne alınması gerektiğini bildirmektedir. Gebelik planlayan kadınlarda özellikle perikonsepsiyonel dönemde kan glikoz düzeyi ne kadar iyi kontrol altına alınır, doğumsal defektlerin de o kadar azalacağı vurgulanmaktadır. Perikonsepsiyonel glukoz kontrolü, bu riski azaltmaktadır (48, 49).

Hiperinsülnemi Texas' taki İspanyollarda NTD açısından anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur (25).

Şişmanlığa yol açan fizyolojik nedenler ve şişman annelerin bazı besin maddelerini eksik alma durumlarının, nöral tüp gelişiminde rol oynayan metabolik süreçleri etkileyerek nöral tüp defektlerinin oluşma riskini arttırdığı belirtilmektedir (Lowdermilk DL, Perry SE, Bobak IM, 2001). NTD'li bebek sahibi olma riskinin 50–59 kg. ağırlığındaki kadınlarla kıyaslandığında, 80-89 kg. ağırlığındaki kadınlarda iki kat, 110 kg.ın üstündeki kadınlarda ise 4 kat arttığı saptanmıştır.



TABLO 2. Şişmanlığın NTD' ye etkisi (87)

Nöral tüp defektli bebeği olan gebeler ile normal gebeler arasında serum kolesterol ve plazma glukozu arasında anlamlı bir fark görülmüştür. Dislipidemilerden özellikle hipertrigliseridemi nöral tüp defekti ile ilişkili bulunmuştur (51).

e) Nöral Tüp Defektlerine Yaşın Etkisi:

NTD oluşumunda anne yaşının çok küçük bir risk teşkil ettiği düşünülmektedir. Bu riskin çok genç ve yaşlı annelerde daha fazla olduğu görülmüştür. NTD için risk faktörü olarak anne yaşı için yapılan bir metaanaliz çalışmasında, 40 yaşından büyük ve 19 yaşından küçük annelerde artmış risk bulunmuştur. Bu risk spina bifida için anensefaliye göre daha yüksektir (52, 53).

f) 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. Yapılan bir çalışmada düşük SES mahallelerde yaşayan ve lise mezunu olmayan kadınlarda, aynı mahallelerde yaşayan lise ve üzeri eğitimi olan kadınlardan daha yüksek NTD riski sergilediği görülmüştür (53, 54). Bu bulgu kısmen daha yüksek sosyal grupların veya yüksek öğrenimli annelerin prekonsepsiyonel dönemde ve nöral tüp kapanma döneminde folik asit kullanımının daha olası olduğu şeklinde açıklanabilir.

Smithells ve arkadaşları düşük sosyoekonomik sınıftaki kadınlarda, özellikle de bu sınıftaki NTD' li hastaların kanlarındaki besin öğelerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir (56). NTD oluşumunun perikonsepsiyonel folik asit suplementasyonu ile %50–70 oranında azalması keşfedildikten sonra mekanizmalar üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır. Pek çok protein, enzim ve transkripsiyon faktörünün fonksiyonunda rol oynayan bir başka önemli besin de çinko (Zn) dur. Spina bifida saptanan insanlarda Zn ve myoinositol konsantrasyonlarının düşük olduğu bildirilmiştir (55).

g) Folik Asit ve Vitamin B12:

İlk kez 1950-60'lı yıllarda gebelikte folat eksikliğinin megaloblastik anemi ve NTD'ye yol açtığı ve folik asit desteği ile gebelikte folat eksikliğinin önlenebileceği öne sürülmüştür. Smithells ve ark. 1976 yılında gebelikteki folik asit eksikliğinin NTD'ne neden olduğunu bildirmişlerdir(56) . Czeizel ve ark. yaptıkları bir çalışmada perikonsepsiyonel 0,8 mg folik asit içeren multivitamin desteği alan kadınlarla destek almayan kadınları karşılaştırdıklarında; 1 NTD vakası çalışma grubunda görülürken 9 NTD vakası kontrol grubunda görülmüş. Folik asit içeren multivitaminlerin NTD üzerine olan koruyucu etkisi olduğu sonucuna varmışlardır (57, 58).

Folik asidin NTD gelişmesini nasıl önlediği konusunda bilinenler sınırlı olmakla birlikte, nöral tüpün kapanmasında son derece kritik olan hızlı hücre döngüsünü kolaylaştırdığı saptanmıştır. Folatlar DNA ve RNA biyosentezinde ve hücre içi reaksiyonlarda görev yapan enzimlerin kofaktörü olarak rol alır. Deoksiuridilat monofosfatın timidilat monofosfata dönüşümünü sağlayan timidilat sentetazın koenzimi folik asittir ve bu reaksiyon DNA sentezinde hız kısıtlayıcı bir basamaktır (70).

Folik asit, metilasyon siklusunda bir dizi reaksiyonla S-adenosil metionine dönüşür. SAM' ın metil grubu DNA metiltransferaz aracılığıyla koparılarak, S-adenosil homosisteine (SAH) dönüşür. Bunun adenosilkısmının hidrolitik olarak parçalanmasıyla da homosistein oluşmaktadır. Vücuttaki homosistein transsülfürasyon veya yeniden metilasyon yollarında birini kullanarak metabolize olur. Metilasyon siklusuna vitamin B12 nin kofaktör olarak rol oynadığı enzimatik reaksiyonlarla metil grupları sağlayarak homosisteinin yeniden metionine dönüşmesini sağlar. Metiyonin esansiyel bir aminoasit olup, ya eksojen 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-adenosilmetiyonin (SAM)'e dönüşebilir.

DNA yapı taşlarından olan purin ve primidin biyosentezinde yer alan tek karbon grubunun kullanımı ve transferinin yanı sıra, farklı oksidatif reaksiyonlar için

karbon kaynağı (metil, metilen, formil veya formimino) olarak rol alır. Tek karbonlu bu üniteler serin, metionin, glisin, kolin, asetilkolin sentezinde kullanılır (70). Temel görevi ise mutagenlerin kendilerini ortaya koymasını önlemektir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), gebe olmayan kadınların ve yetişkinlerin günlük folik asit alımını 170 mcg olarak önerirken nöral tüp defektlerindeki etkisini göz önüne alarak gebelikte bu miktarı 370- 470, emzilikte 270 mcg olarak belirlemiştir (74). Tablo 3’ te besinlerin 100 gramlarındaki folik asit miktarları verilmiştir.

Sebzeler (haşlanmış)		Meyveler	
<i>Brüksel lahanası</i>	110	<i>Portakal</i>	30
<i>Ispanak</i>	90	<i>Greyfurt</i>	25
<i>Brokoli</i>	65	<i>Portakal suyu</i>	20
<i>Yeşil fasulye</i>	55	<i>Muz</i>	15
<i>Marul, çiğ</i>	55	Tahıllar	
<i>Karnabahar</i>	50	<i>Beyaz ekmek, ortalama</i>	30
<i>Bezelye</i>	45	<i>Kepekli ekmek, ortalama</i>	40
<i>Taze mısır</i>	35	<i>Spagetti, haşlanmış</i>	4
<i>Lahana</i>	30	<i>Pirinç, beyaz, haşlanmış</i>	4
<i>Patates, eski</i>	25	Diğer besinler	
<i>Patates, taze</i>	20	<i>Karaciğer, yağda pişmiş</i>	240
<i>Domates, çiğ</i>	15	<i>Ceviz</i>	77
<i>Havuç</i>	15		
<i>Salatalık, çiğ</i>	9		

TABLO 3. Besinlerin folik asit içerikleri (mcg / 100 g) (73)

Alımın yeterli olabilmesi için bu yiyeceklerin tüketimi artırılmalıdır. Ancak folik asit, ısı, ışık ve asit ortama duyarlı olup, pişirme ile besinlerin folik asit değeri düşmektedir. Kayıp oranı pişirme yöntemine göre değişmekle beraber sebzelerdeki folik asit miktarında önemli kayıplar olmakta, en çok kayıp ise, % 90–95 oranında bol suda pişirilen ve suyu atılan sebzelerde meydana gelmektedir. Buzdolabında saklanmazsa, sebzelerdeki folik asitin %70’i üç gün içinde kendiliğinden, suda pişirmekle de %90’ ı kaybolur.

Normal günlük folik asit gereksinimi bebekler ve 6 yaşına kadar olan çocuklarda günde 0,05–0,09 mg, 7–9 yaş arası çocuklarda günde 0,125 mg, 10–18 yaş arası erkeklerde günde 0,150–0,185 mg, 10–18 yaş kızlarda 0,145–0,180 mg. 19–

40 yaş arası kadınlarda 0,175 mg olduğu saptanmıştır. Gebelikte bu gereksinim 0,3 mg artmıştır (75). Dolayısıyla gebelikte alınması önerilen folik asit miktarı, eksikliğin durumuna göre ayarlanabilmekle birlikte, 0,4–0.475 mg'dır. Emzirme döneminde ise normal gereksinime ek olarak günde 1 mg folik asit alınmalıdır. Plazma homosistein seviyesi yüksek olanlara 0.650 mg daha önce NTD' li bebeği olanlara 4 mg folik asit verilmesi uygun görülmektedir (76). Bağırsak emiliminin bozuk olduğu durumlarda da günde 1 mg'lık dozlar halinde verilebilir.

İngiltere Tıbbi Araştırmalar Birliği' nin (UK Medical Research Council) 1991' de yaptığı deneysel araştırmada, 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 (71).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada da daha önce NTD' li çocuk doğurmuş 321 kadının 363 gebeliği izlenmiş ve gebe kalmadan başvuran 190 kadına gebelikten sekiz hafta önce başlamak ve gebeliğin ilk sekiz haftasında kullanmak üzere günde 5 mg folik asit verildiğinde hiç rekürrens görülmemiş, tedavi almayan 173 gebeden 7 tanesinde (% 4.04) tekrar NTD saptanmıştır (72).

Nöral tüp defektlerinin önlenmesi çabaları kapsamında gebe kalmayı planlayan kadınların gebelik öncesi dönemden başlayarak gebeliğin 12 haftası süresince ilaç eklentisi olarak günde 400 mcg folik asit almaları önerilir. İlk kez 1950-60'lı yıllarda gebelikte folat eksikliğinin megaloblastik anemi ve NTD' ye yol açtığı ve folik asit desteği ile gebelikte folat eksikliğinin önlenebileceği öne sürülmüştür. Folik asitin hücre bölünmesinde ve gelişmesindeki rolü kesin olarak belirlendikten sonra, bu vitaminin NTD oluşumu üzerindeki etkileri konusunda pek çok çalışma yapılmıştır. Nöral tüpün kapanmasında yetersizliğe neden olabilecek, spesifik hücresel olaylara işaret eden, folik asit metabolizmasındaki yetersizlikle ilişkili durumlara ait direkt deliller günümüzde mevcuttur. Smithells ve ark. 1976 yılında gebelikteki folik asit eksikliğinin NTD' ne neden olduğunu bildirmişlerdir (56). Perikonsepsiyonel folik asit kullanımının NTD oluşumunu ve tekrarını azalttığı

1980-1990'larda gösterilebilmiş ve gebelikte folat eksikliği ve NTD arasındaki ilişki doğrulanabilmiştir.

Folatlar DNA ve RNA biyosenteziyle hücre içi reaksiyonlarda görev yapan enzimlerin kofaktörü olarak rol alırlar. Folat eksikliğinin NTD gelişimi üzerindeki etkileri konusunda iki temel hipotez vardır. Her ikisinde de NTD oluşumunu etkileyen mikro besin ve genetik faktörler üzerinde durulmaktadır. İlk hipotezde düşük serum folat düzeyi durumunda, folik asitin embriyonun hücrelerine sınırlı olarak ulaşması nedeniyle normal hücre fonksiyonlarının bozulduğu ve proliferasyonun sınırlandığı ileri sürülmektedir. Folik asit yetersizliğinde metiyonin yapımı azalır, hücre içi S-adenosilmetiyonin düzeyi düşer. Bu da DNA da sitisin ve timinin metilasyonunu bozarak uygunsuz protoonkojenlerin aktivasyonuna yol açar, malignant dönüşümü uyarır ve mutant gen oluşumunu önleyemez. Timidilat yapımının sınırlanması da hatalı DNA yapımına yol açarak megaloblast oluşumunu uyarır. Ayrıca folik asit eksikliğinde hücreler bölünme durumunda metafaz ve anafazda ilerleyemez. İkinci hipoteze göre ise folik asit eksikliğinde plazma homosistein seviyesi artar. Homosistein de nöral epiteldeki N-metil-D-aspartate reseptörlerini baskılayarak nöral tüpün kapanmasına engel olur (84,85).

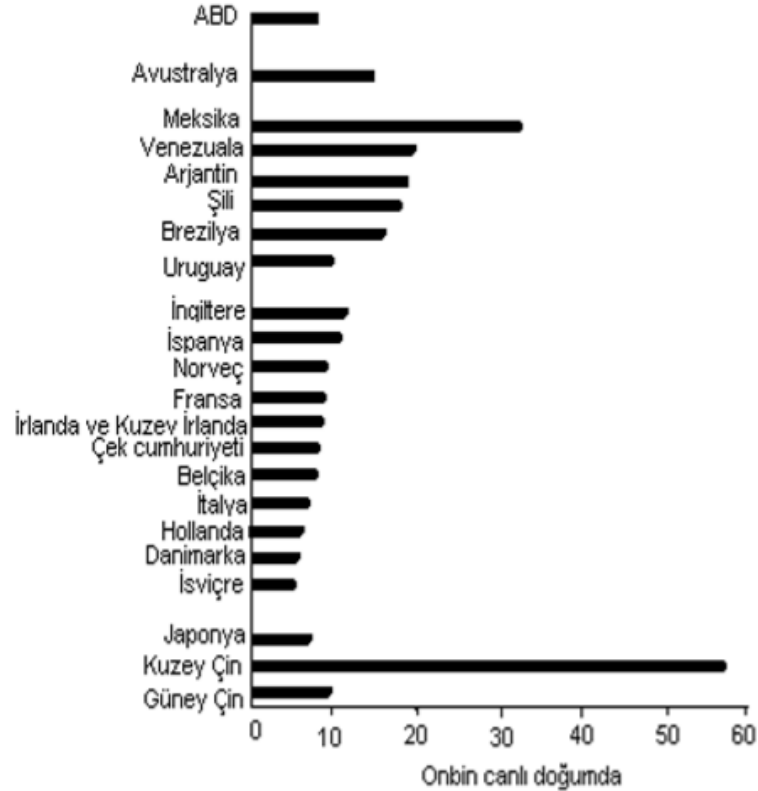
B12 vitamini eksikliğinin de folik asit eksikliğinden bağımsız olarak NTD riskini artırdığı saptanmıştır. B12 vitamininin metil kobalamin formu metilasyon döngüsü için elzemdir. Bunun eksikliğinde metionin sentezi yetersiz olur. B12 vitamini eksikliğinde plazma metil malonik asit ve homosistein düzeyinin yükseldiğine dikkat çekilmektedir. Bu bilgiler ışığında perikonsepsiyonel dönemde annelerin yeterli düzeyde B12 vitamini almalarının önemi ortaya çıkmaktadır.

2.4.NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE SIKLIĞI:

NTD' nin epidemiyolojisi coğrafi bölgelerde ve farklı ırklarda değişiklik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 2500 NTD' li bebek doğmakta ve tahminen 1500 etkilenmiş fetüsün hayatı düşükle sonuçlanmaktadır. Abortus ve ölü doğumlardaki NTD vakaları normal popülasyona göre çok daha

yüksektir (20). ABD’ de NTD prevalansı coğrafik duruma ve mevsimlere göre değişmekle birlikte 1000 canlı doğumda 6 olarak saptanmıştır (60). Kanada’da da her yıl ortalama 400 NTD’ li bebeğin doğduğu ve NTD insidansı 1000 canlı doğumda bir olarak saptanmıştır.

Tüm dünyada NTD’ lerin bütün formlarının insidansı 1000 canlı doğumda 1,4-2 arasındadır (6). Spina bifida 1000 doğumda 22 sıklığında görülürken (61), anensefali 1000 canlı doğumda 1 görülmektedir (5). Etkilenen fetüslerin üçte ikisi kızdır (62). Beyaz ırka göre zencilerde daha az sıklıkta görüldüğü belirlenmiştir (63). Dünyada insidansın en yüksek olduğu bölgeler, Çin’in kuzey bölgesi %13.87 (62), Hindistan %6, 5–8.21(27) olarak dikkati çekmiştir. En düşük NTD sıklığı bildiren ülke %0.58 İsviçre olmuştur (64).



ŞEKİL 4. Dünyanın çeşitli bölgelerindeki NTD sıklığı şekilde verilmiştir (65).

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

TABLO 4. Türkiye’ de Çeşitli Yıllarda Yapılmış NTD Sıklığı İle İlgili Çalışmalar

* Anensefali (88)

2.5. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNİN KLİNİK TİPLERİ

2.5.1. ANENSEFALİ:

Nöral tüpün sefali kısmının 6. haftaya kadar kapanmamasıyla oluşmaktadır. Anensefali nöral tüpün başa yakın kısmındaki kapanma bozukluğu sonucu ortaya çıkan, beyin, kafatası ve kafatası derisinin büyük bir kısmının yokluğu ile tanımlansa da, anensefalinin, eksensefali (kraniyum defektif gelişimi) veya akrania (kraniyumun yokluğu) olarak başladığı ve ilerleyen haftalarda serebral hemisferlerin amniyon sıvısına kronik maruziyetine ve mekanik travma sonucu, dejenere,

ödematöz ve anjiomatöz bir membranla örtülü dezorganize bir doku haline geldiği düşünülmektedir (120). Anensefali mortalitesi yüksek bir maformasyondur. Prognoz oldukça kötüdür. Anensefalili olguların %55 i düşükle sonuçlanmamakla beraber bebeklerin çoğu doğumda yaşamazlar veya birkaç saat içinde kalp ya da solunumun durması gibi sebeplerden yaşamlarını yitirirler. ABD’ de her yıl yaklaşık 1000-2000 anensefalili bebek doğmaktadır ve araştırmalar kız bebeklerin erkeklere oranla daha fazla etkilendiği göstermiştir (121).



Resim 1. Anensefali (122)

2.5.2.ENSEFALOSEL:

Kraniumdaki defektten meninksin kistik şekilde dışarı çıkması şeklinde içinde beyin omurilik sıvısı ihtiva etmesi halidir ve bazen içinde beyin dokusuna ilaveten gliozis gösteren dokuda bulunabilir (129). Eğer kesenin içinde nöral doku bulunmazsa o zaman kranial meningoel terimi kullanılır. Her 3000–5000 doğumdan 2 si ensefaloselli olarak dünyaya gelmektedir (126, 127, 128). Batı yarım kürede ensefalosellilerin %80 i oksipital bölgede yer alırken; doğu yarım kürede anterior bölgede lokalize olarak daha sık rastlanmaktadır. Ciddilik derecesi lokalizasyona ve fitiklaşan kısmın büyüklüğüne göre değişir. Tek efektif tedavi şekli doğumu takiben

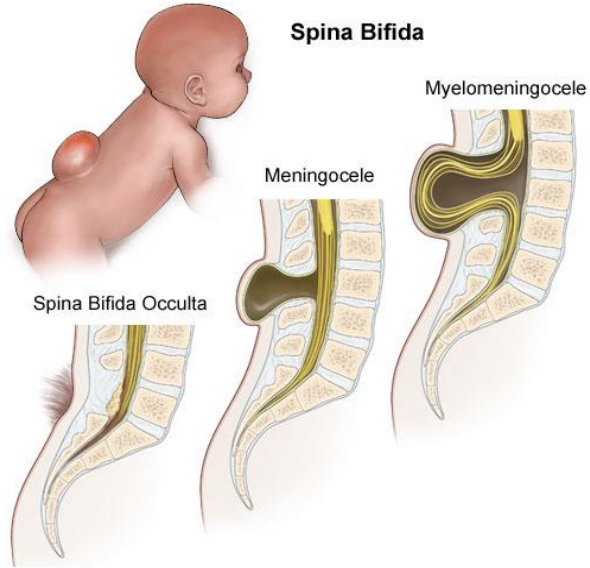
gerçekleştirilen kesenin eksizyonu, anatomik defektin tamiri ve kozmetik deformitelerin elden geldiği kadar düzeltilmesidir (123, 124, 125, 126, 130).



Resim 2. Oksipital Ensefalosel (131)

2.5.3. SPİNA BİFİDA:

Omurga boyunca meydana gelen kapanma hataları sonucu ortaya çıkan nöral tüp defektleridir. Üç çeşidi vardır: spina bifida okülta, myelosele, meningomyelosele.



ŞEKİL 5: Spina bifida tipleri (175)

a)Spina Bifida Okültta:

Omuriliği çevrelemesi gereken pluripotansiyel mezodermal dokunun hatalı gelişmesidir. Bazı istisnalar dışında nöral doku gelişimi normal ya da normal gelişme potansiyelindedir. Spinöz proses yokluğu ve lamina defekti mevcut olup, görülen meningeal veya nöral doku herniasyonu yoktur. Buna karşın vertebral kanalın dışında yer alan yarıklar kanal içine doğru yer değiştirmişlerdir. Deri ile kaplı vertebral kavislerdeki hasardır, genellikle altındaki dokuyu etkilemez. Okkültada (gizli anlamındadır) görünürde hiçbirşey de olmayabilir. Lumbosakral bölgede (L₄-S₁) görülür. Hasar vertebral kavislerin kaynaşamaması ile ortaya çıkar ve diğer açıdan normal bireylerin % 10'unda görülür. Sıklıkla fark edilmez ve nadiren engele sebebiyet verir. Tanı genelde başka bir nedenden dolayı çekilen omurga röntgeni esnasında şans eseri konur. Olgular nörolojik olarak normal doğabildikleri gibi, zaman içerisinde bazı nörolojik kayıplar geliştirme potansiyeline sahiptirler(132). 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 (133,134).

b) Meningosel:

Açık nöral tüp defektleri içinde en basit olanıdır. Sadece meninks ile çevrilmiş olup içinde beyin omurilik sıvısı bulunan kistik yapıdır. İçinde nöral eleman bulunmaz. Bazen kese açıldığında kesede nöral doku görülebilir. Spina bifidanın en az rastlanan türü posterior meningeseldir (meningeal kist). Posterior meningesel de bazı omurların dış yüzleri açıktır ve omuriliği çevreleyen zarlar buradan dışarı doğru fıtıklaşır. Kist şeklinde görünen bu yapı beyin ve omuriliği çevreleyen ve koruyan serebrospinal sıvı da içerir. Bu kistik görünümlü yapının boyutları değişken olabilir ve normal gelişimi sağlamak için ameliyat ile çıkartılabilir. Anterior meningeselde yine bazı omurların iç yüzleri etkilenmiştir ve

kist retroperitoneum ya da presakral boşluğa doğru gelişir. 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.

Kapalı spina bifida olgularında etyolojik faktör ne olursa olsun zaman içinde gergin omurilik -tethered cord- sendromu tablosu ile karşılaşılır. Tethered cord sendromu embriyolojik gelişim sırasında konus medullarisin L2 seviyesinde olan normal lokalizasyonuna ulaşamaması sonucunda gelişir. Mevcut embriyolojik oluşum defekti intrauterin gelişme sırasında spinal kordun yukarı doğru migrasyonuna engel oluşturur. Bu tablo neticesinde konus medullaris L2 düzeyinin altında yer almayan yanı sıra kronik olarak gerilir. Bu gerilim neticesinde fizyopatolojik olarak konus düzeyindeki vasküler beslenme bozulur ve iskemi sonucunda hastada kalıcı nörolojik defisitler ortaya çıkar. 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 meningeselli hastalarda kraniyal tomografi önerilir (136).

c) Meningomyelose (Spina Bifida Cystica):

Spina bifidanın en ciddi ve en çok rastlanan türüdür. Fıtıklaşan kistin içinde meningeselde bulunan zarların yanısıra sinir kökleri ve omuriliğin kendisi de bulunabilir. Belirli bir segmentte nöral tüpün kapanmaması plakod denen primitif nöral katların üzerinde dura, arkus vertebra ve cilt oluşumunu engeller. BOS normal nöral ektodermin mevcut olduğu, dolayısıyla subaraknoid mesafenin olduğu plakod altında mevcuttur. Bu bölümdeki BOS birikimi ise, plakodun defekt sınırından daha dorsale kabarmasına yani kese görünümüne yol açar. Sonuçta yeni doğanda görülen lezyon, ortada santral kanalda olmak üzere, membranla kaplı ve defektli cilt epidermisi ile devam eden plakodtur. Fetal omuriliğin sürekli amniyotik sıvı ile temasının dejenerasyonu arttırdığı deneysel olarak gösterilmiştir. Bu nedenle erken dönemde, intrauterin olarak myelomeningesel tamirinin seviyeye uyan komplet

nörolojik defisiti azaltabileceği düşünülmüştür. Belli merkezlerde yapılan kontrollü prospektif çalışmalarda 12. haftadan itibaren yapılan intrauterin tamir sonuçlarında omurilik fonksiyonları yönünden o seviyede beklenen defisitte herhangi bir fark olmadığı saptanmıştır (132). Doğum sonrası, lezyona koresif olacak solüsyonlardan kaçınılmalı steril serum fizyolojik ile nemli tutulmalıdır. Sistemik başka malformasyonların varlığı ekarte edilip cerrahi planlamaya geçilir. Bazen kist olmaz ancak omurilik kendisi tamamen fitikleşebilir. Omuriliği çevreleyen sıvı dışarıya kaçabilir. Açıklık cerrahi olarak kapatılmadığı sürece, etkilenmiş bebekler enfeksiyon açısından büyük risk altındadırlar. %15 inde hidrosefali eşlik eder çok nadir olgular dışında doğuma kadar olan sürede prognozu etkileyici bir faktör olarak görülmektedir. Aynı seansta şant takılması tercih edilmelidir. Cerrahi tedaviye rağmen bazı bebeklerde nörolojik mesane, pulmoner enfeksiyonlar, şant disfonksiyonu ve chiari malformasyonuna bağlı komplikasyonlardır. Bunların yanı sıra nörolojik performansı etkileyecek komplikasyonlar ise kifoz gelişimi, skolyoz ve siringomyeli oluşumu ile tethered cord sendromu görülür (137, 138, 139). Tedavi edilmeyen olguların en az %30'unun bir yıl, %20'sinin ise iki yıl üzerinde yaşadıkları ailenin bilmesi gerekli istatistiklerdendir. Gelişmekte olan ülkelerde giderek yok olmaktadır ancak santral sinir sisteminin cerrahi tedavi gerektiren en sık patolojisidir (139).



Resim 3. Meningomyelozel (176)

2.5.4. DİASTOMETAMYELİ

Ayrı dura yaprakları ile örtülü, kemik, kıkırdak ya da fibröz bir septa ile ayrılan, sadece lateral sinir köklerine sahip, paramedian köklerin bulunmadığı iki hemikorddan oluşan lezyonlar için kullanılmaktadır. Diplomyeli terimi ise orta hatta herhangi bir yapı iş bölünmüş tek bir dural kılıf içerisinde yer alan her iki parçanın hem lateral hem de medial kökler verdiği tam bir omurilik yapısı gösteren malformasyonlar için kullanılmaktadır. Bu tanımlara göre diastemetamyeli sahip oldukları kemik ya da kıkırdak septum nedeni ile nöral tüpün mezodermal invazyonu sonucunda geliştikleri kabul edilirken diplomyeli bir çeşit segmental duplikasyon olduğu düşünülmüştür. Her iki tip lezyonun yolk kesesi ve amniyon arasında anormal bir fistülün varlığı ve bu şekilde endodermin ve ektodermin segmenter olarak birbirinden ayrılmaması sonucunda olmaktadır. Bu iki terime birden ‘split-cord’ malformasyonları denilir. Özellikle lipomyelomeningosellerde embriyogenez sırasında oluşan myeloşizisin doğumdan itibaren tespit edilebilen bazı nörolojik defisitlere yol açabileceği, büyük intradural yağ dokusunun basısı sonucu ilerleyen kayıplara neden olabileceği unutulmamalıdır. 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 adele 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 (132). Tanı infant veya erken çocuklukta konursa cerrahi ile fibröz veya kemik septumun rezeksiyonu yapılır. Erken cerrahi girişim, olası nörolojik sekelleri önler (134).

2.5.5. DERMAL SİNÜS

Bu patolojide cilt yüzeyinden başlayan duvarları dermis ile kaplı bir tüp fasya, adele ve kemik dokusunu geçerek durayla iştirak halindedir. Olguların bir kısmında bu trakt dura dış yaprağında sonlanırken, bazı olgularda durayı delerek subaraknoidal mesafede ilerler ve konus medullarisle birleşir. Traktın iç duvarını döşeyen doku yassı epitel olduğu için sürekli sinüs boşluğuna düşen hücreler

enfeksiyona zemin hazırlamaktadırlar. Bu patoloji reküran menenjit nedenlerindedir. Tedavisi cerrahi eksizyon ve eksplorasyondur; prognoz iyidir(140).

2.5.6. NÖROENTERİK KİST

Endoderm tabakadan kaynaklı bu kistler nöral yapılarla ilişkilidirler. Bu özellikleri ile gastroenterik kistlerden ayrılırlar (141). Nöral yapılarla olan ilişki genellikle paravertebral sulkusta yerleşen bu lezyonların spinal kanal ile iştiraki olması şeklindedir. Genellikle alt servikal ve üst torakal lokalizasyonda bulunan bu lezyonların çoğu çocukluk döneminde tanı alır (142, 143). Semptomlar kistin özelliklerinden de anlaşılacağı gibi spinal kanala bası semptomları ve mediastende yer işgal etmelerinden kaynaklı semptomlar şeklinde olabilir. Vertebral anomaliler, solunum sistemi şikayetleri ve mediastinal kitle varlığı bize nöroenterik kisti düşündürür. Gastrik kistlerde olduğu gibi nadir de olsa gastrointestinal sistem ile ilişkili olabilir veya gastrik epitelle döşeli olabilir (144, 145). Böyle kistlerde, gastroenterik kistlerde anlatılan spesifik semptomlar olabilir. Benzer şekilde gastroenterik kistlerde de olan vertebra anomalileri; spina bifida, hemivertebra ve vertebra füzyonu nöroenterik kistlerde de vardır. Ancak spinal kanal iştiraki ve kanal içine büyüme nöroenterik kistlere spesifik bir bulgudur. Spinal kanal ile olan ilişkinin boyutuna göre semptomlar; basit duysal bozukluklardan, sırt ağrısı, hissizlik, motor kayıp ve meningeal irritasyon bulgularına kadar geniş yelpazede olabilir (141, 142). Tanı büyük mediastinal kistler için antenatal dönemde yapılan ultrason ile, çocukluk döneminde ise düz grafilere görülen paravertebral veya visseral kompartman yerleşimli lezyon için BT ve MRI ile konabilir. Özellikle MRI bu lezyonlarda spinal kanal ilişkisini göstermede çok önemlidir (146, 147). Cerrah öncesi kistin nöral kanal ile olan ilişkisi tam olarak anlaşılmalıdır. Preoperatif değerlendirme yapılırken beyin cerrahi konsültasyonu ile muhtemel laminektomi ihtiyacı sorgulanmalıdır. Tercih edilecek cerrahi yöntem için bir diğer önemli nokta, kistin gastrointestinal sistem ile ilişkisidir. Operasyon öncesi dönemde diyaframa komşu lezyonlarda gastrointestinal sistem iyi değerlendirilmeli, doğru cerrahi yaklaşım planlanmalıdır (148).

2.5.7. LİPOMENİNGOMYELOSEL

Terminal ya da kaudal tip hariç tutulursa, lipomyelomeningosellerin dorsal ve mikst (transisyonel) tiplerinde ortak özellik, anormal subkütan yağ kitlesinin dorsal dura, posterior vertebral arkuslar ve dorsolumbar fasiadaki defekt aracılığı ile spinal kord dokusuna invazyon göstermesidir (139, 149). Bu tanım sağlam cilt ektodermi altında oluşan kemik ve dura defekti ile mezenşimal kaynaklı anormal yağ dokusu gelişimine yol açan sekonder nörolasyon kusuru yanı sıra, nöral kapanma defektine neden olan primer nörolasyon kusurunun da varlığını gerektirmektedir. Nöral tüpte oluşan dorsal defektten dura altına geçen mezenşim dokudan kaynaklanan mezenşimal hücreler yapışıklıklara yol açmakta konusun spinal kanal içinde yükselmesini önleyerek L3 vertebra seviyesinde kalmasına neden olmaktadır. Cilt altından başlayarak fasya, adele ve kemik defektinden geçen lipomatöz doku dura materin bütünlüğünün olmaması nedeni ile subaraknoidal mesafeye girer ve omurilikle bütünleşir. Lipomların yer alış şekillerine göre 3 tipi mevcuttur. Dorsal tip, kaudal tip, tranzisyonel tip. Bu olgularda spinal kordun lipom yapısıyla bütünlük oluşturması nedeni ile kord vertebral kanal içinde hareket edememektedir ve yine gergin omurilik sendromu bulguları ortaya çıkmaktadır. Tedavide temel ilke cerrahi yaklaşımdır. Cerrahide lipom dokusu eksize edilerek yarım kalmış nörolasyon işlemi tamamlanır. Dura defekti onarılır ve omuriliğin subaraknoidal mesafe içinde rahat bir şekilde hareket etmesi sağlanır (132).

2.6. NTD TANISI

Engelli bir çocuğun doğumu aile için son derece travmatik bir olaydır. Bu yüzden uzun yıllardır erken prenatal tanı yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Koryon villus örnekleme, amniyosentez, kordosentez gibi bebeğe zarar verebilecek (200 vakada bir düşük yapma riski gibi) tanısal girişimleri en aza indirmek ve erken prenatal tanı amacı ile çeşitli testler geliştirilmiştir. Günümüzde kromozomal anomali (Down Sendromu ve Nöral Tüp Defekti) tarama testi olarak en sık Üçlü Tarama Testi kullanılmaktadır. 16. ve 18. gebelik haftası(GH) arası gebelerde yapılan Üçlü Tarama Testinin Alfa fetoprotein (AFP), serbest β insan koryonik gonadotropin (β -hCG) ve serbest estriol (E3) % 5 yalancı pozitiflik oranı ile % 69

doğruluk oranı olduğu bilinmektedir. Üçlü Tarama Test riski biparietal diameter (BPD) ölçümlerine göre hesaplanmaktadır.

2.6.1. ALFA-FETO PROTEİN (AFP):

Erken fetal hayatta dolaşımında en fazla bulunan fetüse özgü protein olup fetal serum globulinlerinin %90'ını oluşturmaktadır (151). Başlıca yolk kesesi ve fetal karaciğerden sentezlenen AFP konsepsiyondan 29 gün sonra fetal serumda saptanabilecek düzeylere erişir (150). Gebeliğin 32.-35. günlerinde karaciğer ve yolk kesesindeki yapım hemen hemen birbirine eşit düzeydedir (153).

2.6.2. AMNİYOTİK SIVI AFP (ASAFP):

Hepsinin fetüsten gelmesine karşın, diğer proteinlerinin % 95-98'i anneden gelmektedir (158, 160, 161). ASAFP' nin en önemli kaynağı fetal idrardır (158). Ancak idrarla yapılan ekskresyona ilave olarak çok daha az oranda fetüs cildi ve akciğeri ile fetüsten amniyotik sıvıya difüzyon yolu ile AFP geçmektedir (158). Gebeliğin 14. GH' ye kadar giderek artan ASAFP 14. GH' de 18 µg/ml değeri ile en üst seviyelere ulaşır, bundan sonra her hafta yaklaşık %12 oranında azalma göstererek termde 0,5-1 µg/ml düzeyine iner (150, 152, 154, 155, 156, 157). ASAFP' nin her gün yaklaşık %60' ı yutulma yolu ile fetüs tarafından uzaklaştırılır. Herhangi bir nedenle (örn: prenatal girişim nedeniyle ortaya çıkabilecek fetomaternal kanama) ASAFP miktarı artacak olursa, bu normalin dışındaki artış, yutulma yolu ile uzaklaştırılır ve yaklaşık 14 gün sonra ASAFP eski düzeylerine iner (152). ASAFP \geq 2,5 – 3,0 MoM olan olgularla yapılan çalışmalarda amniyotik sıvıda asetilkolin esteraz (ACHE) aktivitesine bakılmış ve anensefali ve spina bifida yakalama oranları sırasıyla %99,7 ve %99,5 olarak tespit edilmiştir. ASAFP yüksek bulunan ensefalosel olgularında ACHE aktivitesi de (+) bulunmaktadır. NTD' lerinde \geq 24.GH' da gerek defektin kısmen kapanma şansı arttığından gerekse de fetal serum AFP miktarı azaldığından, bu haftadan sonra ASAFP önemini yitirmekte, özellikle üçüncü trimesterde ASACHE (Amniyotik sıvı ACHE) değer kazanmaktadır (150). NTD ve batın on duvarı defekti gibi ASACHE' nin (+) olduğu iki durumu ayırmak için asetilkolin esteraz aktivitesi ile psödokolin esteraz aktivitesi arasındaki oran

üzerinde durulmaktadır. Bu oran 0,15' ten büyükse NTD, küçük ise batın ön duvarı defektleri düşünülmektedir (162, 163).

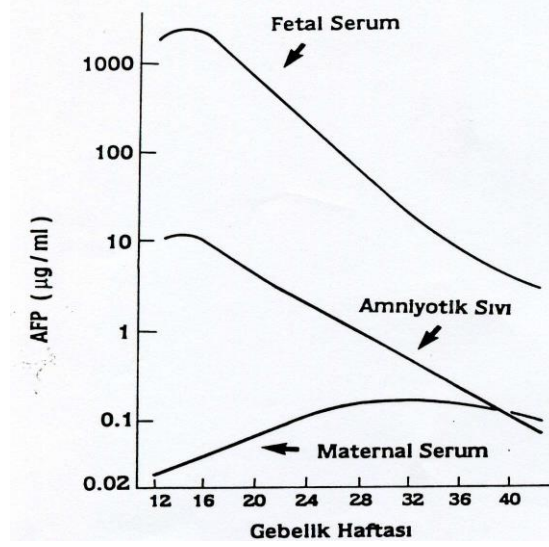
2.6.3. FETAL SERUM AFP (FSAFP):

Gebeliğin 45. gününde embriyo plazmasında yaklaşık 67µg/ml konsantrasyonunda bulunan AFP bundan sonra süratle yükselir ve 3 hafta gibi bir sürede 30 kat artarak 2000 µg/ml düzeyine erişir (158). 10–13. GH' de en yüksek düzeyi olan 3000 µg/ml' ye ulaştıktan sonra (bu dönemde tümüyle karaciğer orijinli sentez söz konusudur) 14.GH' den itibaren azalmaya başlar ve 32.GH' de 200 µg/ml düzeyinde bulunur. Gebeliğin 20. Haftasından 32.haftasına kadar olan dönemde fetüs ağırlığının 5,4 kat artmasına karşın, karaciğerdeki AFP sentezi sabit kalmakta, hatta biraz da azalmakta, fetal serumun giderek artış gösterdiği sulandırıcı etkiye bağlı olarak da FSAFP düzeyi bu şekilde düşmektedir (150, 152, 154, 155, 158, 159).

2.6.4. MATERNAL SERUM AFP (MSAFP):

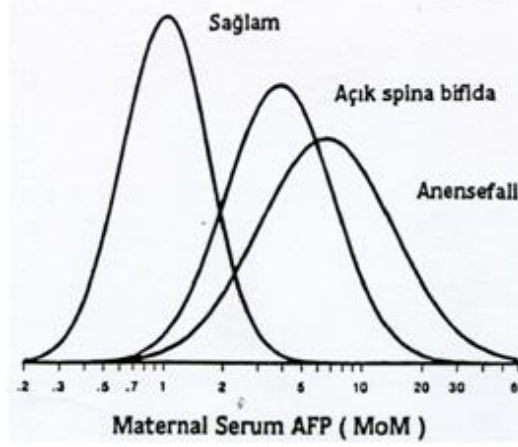
Gebe olmayan kadının serum AFP düzeyleri yaklaşık 1–2 ng/ml olup güçlükle saptanabilir. Gebeliğin 7. haftasından itibaren düzgün olarak artarak 28.-32.haftalar arası en yüksek düzeylere (32.GH' de 500–550 ng/ml) ulaşır (159, 164, 165). Bundan sonra terme kadar düzgün bir şekilde azalır. MSAFP, NTD taraması 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. Fetal serum ve ASAFP düzeylerindeki azalmaya karşın MSAFP' deki bu artış plasenta ve amniyotik zar gibi geçiş yüzeylerinin artan gebelik haftasıyla giderek büyümesine bağlanmaktadır (150, 152, 154, 155). Fetal kaynaklı AFP' nin anneye geçişi başlıca iki yolla olmaktadır. Transplasental difüzyon yoluyla yaklaşık %75–94 oranında, amniyotik sıvıdan amniyon zarı difüzyonu ile ise %6–10 oranında geçiş olmaktadır (154). Açık nöral tüp defektlerinde fetal serumda bulunan AFP, mevcut defektten amniyotik sıvıya geçmekte, buradan da amniyotik zar difüzyonu ile maternal serumda geçmektedir. Gebelik haftası ilerledikçe fetal serum, amniyotik sıvı ve MSAFP değerleri birbirine çok yaklaşmakta ve MSAFP' deki artışın NTD' lerini belirleyiciliği azalmaktadır. Bu nedenlerle NTD' lerin MSAFP ile taranmasında en uygun dönem, fetal serum, amniyotik sıvı ve maternal serum AFP düzeyleri

arasındaki farkın en belirgin olduğu 16.– 20. gebelik haftaları arasındadır. Çünkü ilerleyen gebelik haftasıyla fetal serum ve amniyotik sıvı AFP düzeyi, azalan senteze bağlı giderek düşmekte, buna karşın MSAFP, büyüyen geçiş yüzeyi nedeniyle artmaktadır (Resim 3).



Şekil 9. Gebelik haftalarına göre fetal serum, amniyotik sıvı ve maternal serum AFP düzeyleri (177)

Yüksek bulunan değer ≥ 4.0 MoM ya da gebelik 19. haftadan büyükse zaman kaybetmemek için acil genetik konsültasyon, USG ve gerekirse amniyosentez yapılmalıdır. MSAFP 2,5–3,9 MoM arasında ve gebelik 19. haftadan küçükse MSAFP bir kez daha tekrarlanmalıdır. Çünkü ikinci kontrolde MSAFP, olguların yaklaşık %25-50'sinde normal çıkmaktadır. Eğer MSAFP ikinci kontrolde de 2.5 MoM' dan yüksek çıkarsa USG yapılarak gebelik yaşından kesinlikle emin olunmalı; çoğul gebelik, abdomen duvar defektleri, fetal kayıp gibi durumların söz konusu olup olmadığı irdelenmelidir. Yapılan bu USG' ye rağmen MSAFP yüksekliği açıklanamıyorsa amniyosentez yapılmalıdır. Elde edilen amniyotik sıvıda AFP ve ACHE mutlaka bakılmalıdır. Amniyosentezde olguların %90–95' inde ASAFP normal sınırlar içinde bulunur. Ancak bu olguların prematür doğum ve IUGR riski taşıdığı da akılda tutulmalıdır (166).



Şekil 10. İkinci trimester sağlam ve NTD' li gebelerde MSAFP MoM (177)

NTD'lerin taramasında önemli konulardan biri de seçilecek MSAFP sınır değerini saptamaktır. Özellikle normal değerlerle fazla oranda çakışma gösteren açık spina bifida olgularında bu daha da önem kazanır. NTD taramasında günümüzde kabul gören başlıca MSAFP üst sınır değerleri 2,0 ve 2,5 MoM' dur. 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 vermektedir. Bu nedenle ultrasonografik olarak BPD ölçümleriyle gebelik yaşının doğrulanması gerektiği, böylece MSAFP değerlerindeki standart hata ve saçılmanın azaltılabileceği savunulmaktadır (167).

2.7. KORUNMA

Nöral tüp defektli gebelik riskinin azaltılması için perikonsepsiyonel dönemde kullanılan folik asitin etkinliği bugün için tartışılmaz bir kesinliktedir ve bu bilgi pek çok ülkede toplum sağlığı politikalarına dönüştürülmüştür. Folik asit NTD ilişkisi 1970'li yılların ortalarından beri ileri sürülmekte olup çeşitli ülkelerden pek çok çalışma bu bilgiyi desteklemiştir (172, 173). Uluslararası çok merkezli bir çalışmada da perikonsepsiyonel folik asit kullanımının NTD tekrarlama riskini %72 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada folik asit günde 4000 µg gibi yüksek bir dozda kullanılmıştır(168). "US Public Health Service" 1992 yılında 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 (169). Ancak plansız gebelik oranlarının yüksekliği ve bu bilgiyi bilmelerine rağmen kadınların folik asit kullanma yüzdelerinin düşük olması nedeni ile Amerika Birleşik Devletleri'nde 1 Ocak 1998 tarihinde besinlerin (tahıl) folik asitle mecburi zenginleştirilmesine bağlanmıştır (169). ABD'de folik asitle zenginleştirme dozu olarak 100 gr tahılda 140 µg folik asit olacak şekilde bir doz tercih edilmiştir.

Ancak bunun için zenginleştirilmiş besinlerle birlikte folik asit kullanımının artması ve folattan zengin besinlerin (portakal suyu, yeşil yapraklı sebzeler, fıstık, çilek gibi) alınmasının uygun olacağı belirtilmiştir. Kontrollü çalışmalar perikonsepsiyonel folik asit kullanımının üriner sistem, kardiyovasküler ve ekstremiteler anomalileri ile dudak ve damak yarıklarının da görülme sıklığını azalttığını göstermiştir (170). Ek olarak kişinin folik asit durumunun düzeltilmesi vasküler hastalıklar ve bazı kanserlerin görülme sıklığını da azaltmaktadır (171). Bütün bunların göz önünde tutularak ülkemizde çeşitli hastalıkların birincil korunması için besinlerin folik asit ile zenginleştirilmesi, riskli kişilerin folik asit tabletleri kullanılmasının teşviki ve folik asitten zengin besinlerin tüketilmesi eğitimlerinin verilmesi için Sağlık Bakanlığı, üniversiteler ve konu ile ilgili sivil toplum örgütleri başta olmak üzere ilgili kurumların acilen bir araya gelerek yeni bir hareket planlaması yapmaları gereğini bir defa daha hatırlatmak istiyorum. İnsan vücudu folik asidi üretilmediği için bu vitaminin dışarıdan alınması gerekmektedir. Folik asitin hangi dozlarla alınması gerektiği konusunda ise bir çok çalışma yapılmıştır. Normal günlük folik asit gereksinimi bebekler ve 6 yaşına kadar olan çocuklarda günde 0.05–0.09 mg, 7–9 yaş arası çocuklarda günde 0.125 mg, 10–18 yaş arası erkeklerde günde 0.150–0.185 mg, 10–18 yaş kızlarda 0.145–0.180 mg, 19–40 yaş arası kadınlarda 0.175 mg, olduğu saptanmıştır. Gebelikte bu gereksinim 0,3 mg artmıştır (178). Dolayısıyla gebelikte alınması önerilen folik asit miktarı, eksikliğin durumuna göre ayarlanabilmekle birlikte, 0,4–0.475 mg'dır. Folik asit tam olarak olmasa da doğal besin kaynakları ile de karşılanabilir. En iyi folik asit kaynakları yeşil yapraklı sebzeler, mantar, karaciğer, kök sebzeler, turunçgiller, sert kabuklu meyşler, kuru baklagiller, tahıl ve yumurta sarısıdır. Folik asit içeren

hububat türü gıdalardan (ekmek, makarna, ya da tahıl) günde 6 porsiyon yiyen kadınların folik asit gereksinimlerinin %80'ini karşılayabilecekleri vurgulanmaktadır (178). Öte yandan folik asidin NTD'leri önlemedeki etkisini artırmak için B12 vitamini eksikliğinin de giderilmesi gerekmektedir (135).

3-MATERYAL METOD

Çalışmamızda Düzce ilinde NTD tespit edilen hastalar ile sağlıklı tekil doğum yapmış hastalar arasında yaş, eş yaşı, boy, kilo, meslek, eş mesleği, gravida, parite, sigara-alkol kullanımı, vücut kitle indeksi ve prekonsepsiyonel dönem ile gestasyonel BMI değerleri arasındaki fark karşılaştırılmıştır. Çalışmamıza Mayıs 2010 ila Mayıs 2013 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında yaşamla bağdaşmayan nöral tüp defekti nedeniyle terminasyon yapılan hastalar ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları ABD de nöral tüp defekti tanısıyla tedavi verilen hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak Düzce İlinde sağlıklı tek canlı bebek doğumu gerçekleşen hastalar alınmıştır. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi belirtilen tarihler arasındaki tüm doğum kayıtları incelenmiştir. NTD saptanan tüm vakalar hastaneden taburcu edilmeden önce pediatri hekimi tarafından değerlendirilmiştir.

Nöral tüp defekti saptanan hastaların sosyodemografik özellikleri ebeveynlerle yüz yüze görüşülerek veya telefonla yapılan anketlerle değerlendirilmiştir. Çalışmada kullanılan anket formu ekte gösterilmiştir. Anne ve babanın yaşı, eğitim düzeyleri, meslekleri, 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 ve doğum sırasındaki vücut kitle indeksi, hamileliğin ilk trimesterinde folik asit, sigara, alkol, ilaç kullanımı, prekonsepsiyonel folik asit kullanımı, infertilite öyküsü olup olmadığı sorulmuştur. Aynı anket anomali tespit edilmeyen, sağlıklı gebelere de uygulanmıştır.

Baba mesleği olarak işsiz, memur, serbest meslek, işçi ve çiftçi olarak sınıflama yapılmıştır. Anne mesleği ev hanımı veya çalışıyor olarak ayrılmıştır. Ankette eğitim olarak anne eğitimi ele alınmıştır ve eğitimsiz, ilkokul, ortaokul, lise ve üniversite mezunu şeklinde gruplara ayrılmıştır.

Ailenin gelir düzeyi <1000TL, 1000-2000TL, 2000-3000TL, 3000-4000TL ve >4000 TL olarak gruplandırılmıştır.

İstatiksel değerlendirme SPSS 19.0 (Statistical Program in Social Sciences) bilgisayar programı kullanılarak yapılmıştır. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve ortalamanın standart hatası olarak ifade edilmiştir. İstatistik analiz yöntemlerinden gruplar arasındaki karşılaştırmalar iki ortalamalar arasındaki farkın önemlilik testi “Mann-Whitney-U” ile yapılmıştır. Kategorik veriler “ki-kare” aracılığı ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel testlerde 0.05’ in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4-BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması NTD grubunda 27,1±6,09, kontrol grubunda 26,3±3,79 idi. Çalışmamızda teratojenik ilaç kullanımı ile NTD saptanması arasında ilişki bulunamamıştır. Kontrol grubu hastalarında sadece 1 hastada teratojenik ilaç kullanımı mevcuttur, NTD saptanan grupta maternal teratojen ilaç kullanımı yoktur (p=1). NTD olan olguların 9’ unda erkek, 15’ inde kız cinsiyet mevcuttur. 6 tanesinde cinsiyeti erken haftalarda gebelik sonlandırıldığı için net tespit edilememiştir.

TABLO 5. Kontrol grubu ve NTD saptanan hastaların oluşturduğu grup arasında demografik verilerin karşılaştırılması.

	NTD (n=30)	Kontrol (n=30)	P değeri
Yaş*	27,1±6,09	26,3±3,79	0,544
Eşinin yaşı*	30,6±5,61	29,8±4,59	0,548
Boy*	162,9±5,77	163,5±5,34	0,678
Kilo*	69,4±15,58	72,3±12,51	0,425
BMI*	26,1±5,39	27,02±4,79	0,486
Gravida**	2 (1-5)	2(1-4)	0,023
Parite**	1 (0-5)	1 (1-3)	0,715
deltaBMI*	2,5±2,82	3,6±1,91	0,084

*ortalama±standard deviasyon

**ortanca (minumum-maksimum)

Maternal ev hanımlığı NTD grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla izlenmiştir. Ev hanımı olan olguların (24 kişi) %60' ında NTD izlenmiştir.

Çalışmamıza katılan olguların hiçbirinde alkol kullanım öyküsü yoktur.

Hastanın gebelikte aldığı kilonun NTD üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (P= 0,084).

TABLO 6. Kontrol grubu ve NTD saptanan hastaların oluşturduğu grup arasında demografik verilerin karşılaştırılması.

	NTD	Kontrol	P değeri
	n (%)	n (%)	
Konsepsiyonel folik asit kullanımı	12 (40)	22 (73,3)	0,018
Prekonsepsiyonel folik asit kullanımı	2 (6,7)	5 (17,2)	0,254
Aile öyküsü	3 (10)	0	0,237
Önceki gebelikte NTD öyküsü	1	0	1
Kronik hastalık	8 (26,7)	4 (13,3)	0,333
Sigara	8 (26,7)	4 (13,3)	0,333
İnfertilite öyküsü	2 (6,7)	5 (16,7)	0,424
Akraba evliliği	0	3 (10)	0,237

NTD izlenen hastalarda gebelikte folik asit kullanım oranı (%40) kontrol grubuna göre (%73,3) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur (p= 0,018). Prekonsepsiyonel folik asit kullanımı oranı NTD olgularında %6,7 (2 kişi), kontrol grubunda %17,2 (5 kişi) olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p= 0,254).

Kontrol grubu hastalarının aile öyküsünde NTD yokken, NTD olgularında 3 kişide (%10) aile öyküsü varlığı tespit edilmiştir. Ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,237$).

NTD saptanan olgularda sadece 1 tanesinde önceki gebelikte NTD öyküsü mevcuttur. Kontrol grubunda ise hiçbir hastada önceki gebelikte NTD öyküsü yoktur ($p= 1$) ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. NTD saptanan olgularda 8 kişide (%26,7) kronik hastalık mevcuttur. Kontrol grubunda ise 4 kişide (%13,3) kronik hastalık olduğu saptanmıştır. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,333$). Sigara kullanım öyküsü ve infertilite öyküsü de her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,333$ ve $p=0,424$ sırasıyla). NTD bulunan hastalar ile bulunmayanlar arasında akraba evliliği bulunması açısından istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p=0,237$).

TABLO 7: Maternal eğitim düzeyi ile NTD arasındaki ilişki

	Kontrol	NTD	P değeri
	n (%)	n (%)	
İlkokul	8 (26,7)	11 (36,7)	0,012
Ortaokul	5 (16,7)	13 (43,3)	
Lise	12 (40)	6 (20)	
Üniversite	5 (16,7)	0	

Çalışmamızda maternal eğitim düzeyi arttıkça istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde NTD insidansının azaldığı saptanmıştır ($p=0,012$).

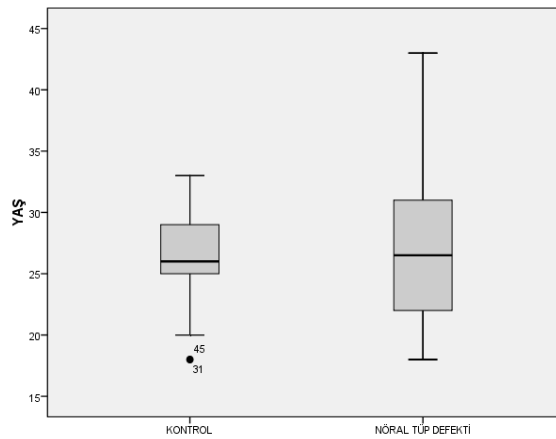
TABLO 8. Paternal meslek ile NTD arasındaki ilişki

	Kontrol (n%)	NTD n(%)	P değeri
Memur	9 (30)	3 (10)	0,017
İşçi	10 (33,3)	4 (28,6)	
Serbest meslek	11 (36,7)	22 (73,3)	
Çiftçi	0	1 (3,3)	

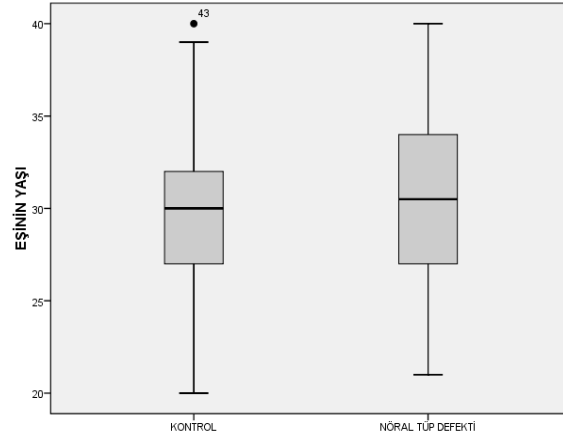
Eş mesleği ile NTD varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p= 0,017). Serbest meslek alanında çalışan babalarda NTD daha fazla (%73,3 22 kişi) izlendi.

Hastanın gebelikte aldığı kilonun NTD üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır(P= 0,084).

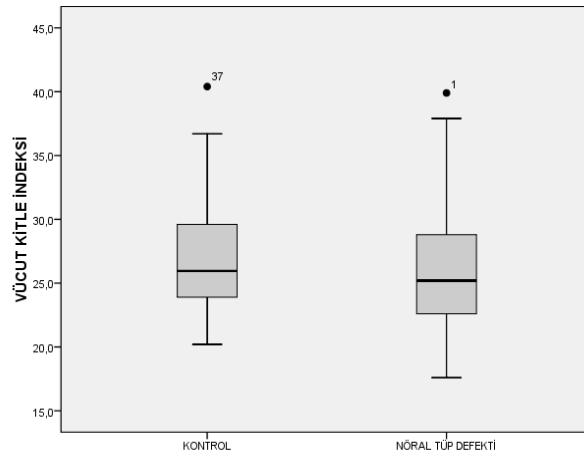
Yapılan korelasyon analizinde NTD ile gebelik sayısının (Gravida) orta düzeyde korelasyon gösterdiğini saptanmıştır (r=0,314, p=0,015). Diğer taraftan meslek (r=-0,283, p=0,029), eş mesleği (r=0,402, p=0,001) ve folik asitin (r=-0,336, p=0,009) de NTD varlığı ile korele olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 6. NTD olan ve olmayan olgularda anne yaşı dağılımı



Şekil 7. NTD olan ve olmayan olgularda paternal yaş dağılımı



Şekil 8. NTD olan ve olmayan olgularda vücut kitle indeksi dağılımı

5-TARTIŞMA

Nöral tüp defektleri (NTD) nöral tüpün oluşumu ve kapanma dönemini kapsayan embriyolojik yaşamın ilk dört haftasında, embriyoyu etkileyen faktörler sonucunda oluşmaktadır. Yıllarca yapılan detaylı epidemiyolojik ve deneysel çalışmalara rağmen NTD' nin tam etyolojisi anlaşılamamıştır. Nöral tüpün gelişimi, genler tarafından sıkı şekilde kontrol edilen ve çevresel faktörlerden etkilenen çok basamaklı bir süreçtir (24,25). Nöral tüpteki kapanma sürecinin etkilenme zamanı ve

etkilenen segmentin büyüklüğüne bağlı olarak nöral tüpün hem kranial hem de kaudal uçlarında defektler oluşabilir.

Annenin yetersiz beslenmesi, yüksek ateş, obezite, diabetes mellitus, hipertansiyon gibi sağlık sorunları, kullandığı bazı ilaçlar, maruz kalınan çevresel kirleticiler gibi birçok etkenin nöral tüpün hatalı kapanmasına sebep olabileceği gösterilmiştir. Yapılan çeşitli geniş kapsamlı çalışmalarda NTD coğrafi bölgeye, ebeveynin sosyoekonomik durumuna, mevsimsel değişikliklere göre farklı insidans gösterdiği saptanmıştır (15, 112, 113, 114).

NTD konjenital anomalilerin en ağır tiplerindendir. Görülme sıklığı bölgesel ve demografik özelliklerden etkilenmektedir (14). Bebek ölümlerinin %3,5'i NTD' ne bağlı olarak gerçekleşmektedir (7). Ancak Türkiye'de yetersiz arşiv ve kayıt sisteminin olması nedeniyle çeşitli konjenital defekler sıklığı hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Ülkemizde NTD nedeniyle terminasyon yapılan fetüslere ait detaylı bilgilere ulaşmak çok zordur (88).

NTD etyolojisinde tek gen mutasyonları ve kromozomal anomalilerin rol oynadıkları düşünülmektedir. Ancak tek başına sorumlu tek gen bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmaya göre NTD' li gebelik öyküsü olan kadınlarda, normal popülasyona göre sonraki gebeliğinde NTD bulunma riski belirgin olarak daha yüksektir(24). Dünyanın pek çok bölgesinde NTD prevalansı düşmesine rağmen, etkilenen ailelerde rekürrenste azalma yoktur (20). Esas olarak bu riskin malformasyonun anatomik ciddiyetinden değil hastaların akrabalık derecesinden etkilendiği öne sürülmektedir (67). NTD olan kişilerin de kardeşlerinde %2 ile %5 arasında değişen tekrarlama riski vardır(34) İkizlerde NTD sıklığının ikizler dışındaki yakın akrabalara göre anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (19). Çalışmamızda ise literatürdeki bu bilgilerin aksine NTD ile aile öyküsü arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Güney Doğu İran' da yapılan epidemiyolojik bir araştırmada akraba evliliğinin NTD oluşumunda etkili olabileceği saptanmıştır(181). Mahadevan B. ve ark. 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada akraba evliliğinden doğan bebeklerde NTD' ni anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (182). Çalışmamızda hem NTD' li

bebek öyküsü olan hastalarda hem de kontrol grubunda akraba evliliği öyküsü mevcut değildir.

Genel olarak anne yaşının NTD riskinde minimal bir artışa neden olduğu düşünülmektedir (90). NTD riski ile anne yaşı arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışmada çok genç ya da 40 yaş üstü gebelikte bağlantısı gösterilmiştir (90, 179). Polonya’da yapılan geniş çaplı bir araştırmada da genç anne yaşının NTD riskinde minimal de olsa bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (91). Ancak literatürdeki bu bilgilerin aksine çalışmamızda NTD ile anne yaşı arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bu sonucun çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta sayımızın yetersiz olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda paternal yaş ile NTD arasında anlamlı bir birliktelik bulunmamıştır. McIntosh ve ark. bizim çalışmamızın aksine ilerleyen baba yaşınının NTD’ yi arttırdığını belirtmiştir(92). Öte yandan Kazaura ve ark. Norveç’ te yaptıkları kapsamlı bir değerlendirmede baba yaşı 20 ile 24 arasında ise anensefali ve spina bifida riskinin referans popülasyona göre 1,3 kat arttığını öne sürmüştür (93). Amerika’da 2006 yılında yapılan başka bir araştırma da bu bulguları desteklemiştir (115). Bizim çalışmamızda NTD saptanan fetüslerin ortama baba yaşı 30 bulunmuştur. Çalışmamızda 25 yaş altındaki genç baba sayısı çok azdır.

NTD ile annenin boyu arasında yapılmış yayın sayısı çok azdır. Ancak maternal kilo ve vücut kitle indeksi ile ilgili benzer çalışmalar yapılmıştır. Obezite ile NTD arasındaki ilişki olduğunu birçok çalışmada gösterilmiştir. Supriya ve ark. Kuzey Hindistan popülasyonunda gebelikteki dislipidemi ile nöral tüp defekti arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada obez kadınlarda NTD riskinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır(51). Atlanta’ da yapılan bir çalışmada canlı/ölü doğum yapmış 307 kadın incelenmiş ve obez kadınlarda (pregravid vücut kitle indeksi > 29) spina bifidaya da anensefalili bebek doğurma riski 2 kat fazla bulunmuştur (95). Rasmussen ve ark. yaptıkları meta analizde 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 (97). Feldman B ve ark. yaptıkları çalışmada NTD riskinde obez ve obez olmayan kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (96). Bizim çalışmamızda çalışma

grubunda vücut kitle indeksi 26' nın üzerinde (hafif obez) olan annelerin oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak her iki grup arasında ortalama BMI değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Yapılan bir çalışmada primipar gebelerde NTD için artmış risk, ikinci doğumda NTD için azalmış risk, 3 ve üzeri paritede artmış NTD riski olduğu tespit edilmiştir (100). XueGu ve ark. 4 veya daha fazla doğum öyküsü olan kadınlarda NTD için artmış risk saptamışlardır (101). Ancak bir diğer çalışmada maternal fertilitte ve infertilitte tedavisi alan nulligravid kadınlarla NTD arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (98). Bizim çalışmamızda nöral tüp defekti ve gravida arasında orta düzeyde korelasyon bulunmuştur.

Anne ve baba mesleği ile NTD ilişkisi tam olarak kesinliğe kavuşturulamamıştır. Meslekleri temizlik ve tarım alanında olan kadınlarda NTD için artmış risk rapor edilmiştir. Matte ve ark. yaptığı bir çalışmada annenin hemşire olması ile özellikle spina bifida ve anensefali arasında artmış risk bulunmuştur (103). Kaynakçı ve ulaşım işçisi babaların çocuklarında artmış NTD risk oranı saptanmıştır(102). Irgens ve ark. 2000 yılında NTD ile babanın mesleği arasındaki ilişki ile ilgili yaptıkları çalışmada istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşamamışlardır (104). Anensefali ve baba mesleğinin ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada solvent maruziyeti ile ilgili mesleklerde anensefalili çocuk sahibi olma riski yüksek bulunmuştur. Bu riskin en yüksek boyacılarda olduğu görülmüştür. Daha az olmakla birlikte pestisit maruziyeti olanlarda da artmış NTD riski saptanmıştır (105). Yaptığımız çalışmada NTD izlenen olgularda 22 kişinin eşi serbest meslekle uğraşmakta olup tüm olguların % 73,3 ünü kapsamaktadır.

NTD'lerini önlemede prekonsepsiyonel folik asit kullanımı etkinliği kanıtlanmış en önemli yöntemlerden biridir. Birçok tanımlayıcı epidemiyolojik çalışmalar, vaka kontrol çalışmaları, kohort çalışmaları ve randomize çalışmalarından elde edilen çeşitli kanıtlar folat desteğinin protektif etkisini desteklemektedir (116, 117, 118, 119). Macaristan' da yapılan bir çalışmada 0,8 mg folat içeren multivitamin desteği alan kadınlarla temel mineral desteği alan kadınlar randomize edilmiştir. Folat ve multivitamin desteği alan kadınlarda tüm malformasyonların %50 azaldığı gözlenmiştir. Folat ve multivitamin desteği alan

kadınlarda NTD saptanmamıştır (106,107). Rekürren NTD' nin önlenmesini amaçlayan bir randomize çalışmada folat rekürrens riskini %75 azaltırken, sadece multivitaminlerin riski %20 azalttığı gözlenmiştir (108). Agha ve ark. gıda takviyesi ile NTD prevalansındaki düşüşü ve NTD'nin düşük sosyoekonomik düzey ile ilişkisini araştırmıştır. Gıda takviyesinin başlamasından sonra düşük ve yüksek sosyoekonomik bölgelerde doğan çocuklarda NTD sıklığı azalmıştır. Sonuç olarak, gıda takviyesi NTD sıklığını azaltmada başarılı iken, yüksek ve düşük sosyoekonomik düzeyin arasındaki farkı kapatmadığı ortaya çıkmıştır (109). İran' da yapılan bir araştırmada folik asit kullanımının; NTD sıklığını ek anomalilerin varlığında %79, normal gebeliklerde %94 azalttığı gösterilmiştir (110). Kanada Kadın doğum ve Jinekoloji Derneği Genetik Komitesi' nin 2007 kılavuzunda bir multivitamin ile folat takviyesinin NTD, konjenital kalp hastalığı, üriner sistem anomalisi, hidrosefali gibi spesifik doğum defektlerini ve aynı zamanda pediatrik kanserlerini azalttığı veya en aza indirdiği belirtilmiştir (111). Yaptığımız çalışmada da ilk trimester ve prekonsepsiyonel folik asit kullanımı kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur. NTD saptanan olgularda folik asit kullanım oranı daha düşüktür.

Maternal kronik hastalıklar içinde NTD ile ilişkisi en fazla araştırılanlar diabetes mellitus ve hipertermidir. Maternal obezite ve diyabetin NTD için risk olup olmaması konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamış olmakla birlikte çalışmalar kan glukoz konsantrasyonlarının NTD için risk faktörü olarak göz önüne alınması gerektiğini bildirmektedir. Shaw ve ark. yaptıkları çalışmada perikonsepsiyonel glukoz kontrolünün, bu riski azalttığını savunmuştur (49). Anderson ve arkadaşları Texas'ta yaptıkları çalışmada merkezi sinir sistemi anomalisi olan 477 vakayı araştırmışlar, annede obezite ve gestasyonel diyabetin MSS doğum kusurları riskini arttırabildiği sonucuna varmışlardır (187). İngiltere, Galler ve Kuzey İrlanda' yı içeren kapsamlı bir çalışmada diyabetli kadınlarda major konjenital anomali sıklığı 1000 doğumda 46 olup beklenenin 2 katından fazla bulunmuştur (tip 2 diyabet için 43/1000, Tip 1 diyabet için 48/1000 doğumda). Bu artışın kaynağı sinir sistemi anomalileri, özellikle nöral tüp defektleri (4,2 kat) ve konjenital kalp hastalığı (3,4 kat) olarak saptanmıştır (188). Gebelikte hiperterminin NTD ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Artmış vücut ısısının proliferasyon, migrasyon, diferansiyasyon ve

apoptoz gibi pek çok kritik hücrel gelişim evresini etkilediği gözlenmektedir (42). Yapılan retrospektif bir analizde ilk trimesterde ateşli hastalık öyküsü olan kadınların çocuklarında spina bifida/anensefali araştırılmıştır ve maternal ateşin NTD' yi arttığı bulunmuştur(180). Bizim çalışmamızda kronik hastalıklar ile NTD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamıştır.

Çalışmamızda NTD' li bebek öyküsü olan grup ile kontrol grubu arasında maternal sigara kullanımı açısından anlamlı fark bulunamadı. Literatürdeki çalışmalarda sigara ile NTD arasındaki ilişkiyle ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çin' de NTD bulunan 580 vaka araştırılmıştır ve sigara kullanmayan kadınların, partnerlerinin sigara kullanması sebebiyle bile NTD gelişme riskinin arttığı saptanmıştır (183). ABD' de 1041 NTD' li vaka üzerinden yapılan çalışmada aktif olarak günde 25 adet veya daha fazla sigara içen kadınlarda NTD riskinde artış görülmüştür(184). Bunun yanında sigaranın NTD' yi arttırdığına dair kanıt bulunamayan çalışmalar da mevcuttur. Wasserman ve arkadaşları ebeveynlerin sigara içmesinin NTD riskinde artış yapmadığını saptamışlardır (189). Sigara, alkol, kahve tüketiminin konjenital defektlerle ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada sigara tüketimi ve doğumsal anomaliler arasında hiçbir tutarlı kanıt bulunamamıştır (190).

NTD ile eğitim düzeyi arasındaki ilişkiye çeşitli çalışmalarda değinilmiştir. Jagteshwar Grewala ve arkadaşları ABD' de NTD olgularının sosyoekonomik karakteristiklerini araştırdıklarında düşük anne eğitim düzeyinin NTD için yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir (54). Çin'deki bir epidemiyolojik araştırmada, düşük eğitim düzeyinin bebeklerde NTD dahil tüm konjenital defektlerin görülme riskini arttığı görülmüştür (185). Ülkemizde Kuzey ve Doğu Anadolu'da NTD oranı en yüksek (bin canlı doğumda 4.32 ve 4.54), Batı Anadolu'da en düşüktür (bin canlı doğumda 2.17) (14). Bizim çalışmamızda da maternal eğitim düzeyi arttıkça NTD insidansının azaldığı saptanmıştır. Bu sonuç ülkemizde bölgeler arasındaki farktan da anlaşıldığı üzere maternal eğitim düzeyinin maternal beslenme özellikleri, gelir düzeyi ve çevresel faktörler üzerine etkili olmasıyla açıklanabilir.

6-SONUÇLAR

Çalışmamızda Batı Karadeniz'in büyük illerinden bir tanesi olan Düzce ilinde NTD sıklığında artışa neden olduğu düşünülen demografik ve sosyal özellikler değerlendirilmiştir. NTD riskine karşı gebelikte verilen folik asit desteği önemli bir koruyucu etken olarak saptanmıştır. Gravida sayısı NTD riskini orta düzeyde etkilemektedir. Annenin eğitim düzeyinin artması ve babanın mesleği de NTD riskinde etkili olan diğer faktörlerdir. Ancak NTD riskini belirgin olarak etkileyen faktörlerin daha net ortaya konabilmesi için geniş kapsamlı ve randomize olarak yapılmış yeni çalışmalara gerek duyulmaktadır.

7-KAYNAKLAR

1. Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard I, Prenatal tanı. Danforth's Obstetrik ve Jinekoloji, 10. Baskı Güneş Tıp Kitabevleri 2010:186-97.
2. Tunçbilek E, Boduroglu K. Nöral tüp defektlerinin önlenmesi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 1998,7:225-227, 2)
3. Steven E, Evrovski J, Cole D. Clinic chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism: an update. Clin Biochem 1997,30:189-201.
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. Ermiş BH, Erdoğan C. Bölüm 11a Merkezi Sinir Sistemi Anomalileri. In: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A Obstetrik Maternal-Fetal tıp & Perinataloji, Ankara, 2001:283-299
6. Cunningham FG, Leveno JK, Bloom LS, Hauth CJ, Gilstrap III CL, Wenstrom DK, Williams Obstetrics 22 nd ed. New York, 2005:285-312.
7. Wen SW, Liu S, Joseph KS, Rouleau J, Allen A. Patterns of infant mortality caused by major congenital anomalies. Teratology 2000; 61: 342-346
8. Hoffmann W. Fallout from the Chernobyl nuclear disaster and congenital malformation in Europe. Arch Environ Health 2001; 56; 479-484.
9. Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikışıfoğlu M. Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. Turk J Pediatr 1999; 41: 299-305
10. Krishnaswamy K, Nair KM. Importance of folate in human nutrition. Br J Nutr 2001;85(2):115-24
11. McLone DG. The etiology of neural tube defects: the role of folic acid. Child Nerv Syst 2003;19(7-8):537-9
12. Aydın K, Çağdaş A, Kayserili H, Kuseyri F, Tükel T, Eriş H, Apak MY. Prekonsepsiyonel folik asit ve multivitamin tedavisinin nonsendromik nöral tüp defektlerinin yinleme riski üzerine etkisi. T Klin J Gynecol Obst 1999;9(3):183-9
13. Iqbal MM. Prevention of neural-tube defects by periconceptional use of folic acid. Pediatrics in Review 2000,21:58-66

14. Tunçbilek E. Türkiye'deki yüksek nöral tüp defekti sıklığını ve önlemek için yapılabilecekler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları* 2004; 47: 79-84
15. Kit Sing Au¹, Allison Ashley-Koch², and Hope Northrup¹ Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects *Dev Disabil Res Rev.* 2010; 16(1): 6–15. doi:10.1002/ddrr.93
16. Elwood JM, Little J, Elwood JH. *Epidemiology and control of neural tube defects.* Oxford (UK): Oxford University Press; 1992: 442-444
17. 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
18. 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
19. Behrman ER, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th Edition 2004: 1983-1987
20. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom, Kyoto.* 2006;46:55-67.
21. Colas JF, Schoenwolf GC. Towards a cellular and molecular understanding of neurulation. *Dev Dyn.* 2001;221:117–145.
22. Sadler TW. *Langman's medikal embrioloji. Santral sinir sistemi.* Palme yayıncılık. 7. baskı 1996; 358-396.
23. Oğur G. Nöral tüp kapanma defektleri-Embriyolojik gelişim ve genetik yönleri. 48. Milli Pediatri Kongresi. Samsun, 2004. Özet kitabı. s. 200-203
24. Volcik KA, Blanton SH, Kruzel MC. Testing for genetic associations in a spina bifida population: Analysis of the HOX gene family and human candidate gene regions implicated by mouse models of neural tube defects. *Am J Med Genet.* 2002;110:203-207.
25. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia.* 2003;44:4– 13.
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. Juriloff DM, Harris MJ. Mouse models for neural tube closure defects. *Hum Mol Genet.* 2000;9:993–1000.
28. Klootwijk R, Schijvenaars MM, Mariman EC, Franke B. Further characterization of the genetic defect of the bent tail mouse, a Mouse model for human neural tube defects. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2004;70:880–884.
29. Pinar H. Postmortem findings in term neonates. *Semin Neonatol.* 2004;9:289–302.
30. Mohammad Jafar Golalipour PhD, Laily Najafi MD, Abbas Ali Keshtkar MD PhD Prevalence of Anencephaly in Gorgan, Northern Iran *Arch Iran Med* 2010; 13 (1): 34 – 37
31. Pitkin RM. Folate and neural tube defects. *Am J Clin Nutr* 2007;85(1):285
32. Vrijheid M, Dolk H, Armstrong B. EUROHAZCON collaborative group. Hazard potential ranking of hazardous waste landfill sites and risk of congenital anomalies. *Occup Environ Med.* 2002;59:768–776
33. Morris SE, Thomson AO, Jarup L, de Hoogh C, Briggs DJ, Elliott P. No excess risk of adverse birth outcomes in populations living near special waste landfill sites in Scotland. *Scott Med J.* 2003;48:105–107.
34. Sebold CD, Melvin EC, Siegel D. NTD Collaborative Group Recurrence risks for neural tube defects in siblings of patients with lipomyelomeningocele. *Genet Med.* 2005;7:64–67.
35. Dodds L.King, W. D. 2001. Relation between trihalomethane compounds and birth defects. *Occup Environ Med,* 58 (7) ; 443-6.
36. Kury S., Dreno B., Bezieau S., Giraudet S., Kharfi M., Kamoun R.Moisan, J. P. 2002. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet,* 31 (3) ; 239-40.
37. Mitchell LE, Adzick SN, Melchionne J, et al. Spina bifida. *Lancet* 2004; 364:1885 95

38. 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
39. Tinkle MB, Sterling BS (1997) Neural tube defects: a primary prevention role for nurses, *JOGNN*, 26(5):503-523.
40. 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
41. Lundberg Y. W., Wing M. J., Xiong W., Zhao J., Finnel R. H. 2003. Genetic dissection of hyperthermia-induced neural tube defects in mice. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 67 (6) ; 409-13
42. Edwards MJ, Saunders RD, Shiota K. Effects of heat on embryos and fetuses. *Int J Hyperthermia*. 2003;19:295–324.
43. Zlotogora J. Genetic disorders among Palestinian Arabs: 1. Effects of consanguinity. *Am J Med Genet*. 1997;68:472–475.
44. Al-Gazali LI, Sztriha L, Dawodu A. Pattern of central nervous system anomalies in a population with a high rate of consanguineous marriages. *Clin Genet*. 1999;55:95–102.
45. Cabrera RM, Hill DS, Etheredge AJ, Finnell RH. Investigations into the etiology of neural tube defects. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2004;72:330-44.
46. Janssen PA, Rothman I, Schwartz SM. Congenital malformations in newborns of women with established and gestational diabetes in Washington State, 1984-91. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1996;10:52–63.
47. Aberg A, Westbom L, Kallen B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev*. 2001;61:85-95
48. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM*. 2001;94:435 444.
49. Shaw GM, Quach T, Nelson V. Neural tube defects associated with maternal periconceptional dietary intake of simple sugars and glycemic index. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:972–978.

50. Laker 1996; Levine 1998; Lowdermilk, Perry, Bobak 2000; Reeder, Martin, Koniak-Griffin ve ark. 199
51. Supriya Gupta, Sarika Arora, S S Trivedi and Ritu Singh dyslipidemia in pregnancy may contribute to increased risk of neural tube defects -a pilot study in north indian population Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2009 / 24 (2) 150-154
52. Vieira AR, Taucher SC. Maternal age and neural tube defects: evidence for a greater effect in spina bifida than in anencephaly. Rev Med Chil 2005;133:62–70. [PubMed: 15768151]
53. Kit Sing Au, Allison Ashley-Koch, and Hope Northrup Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects Dev Disabil Res Rev. 2010; 16(1): 6–15. doi:10.1002/ddrr.93.
54. Grewal J, Carmichael S, Song J, et al. Neural tube defects: an analysis of neighbourhood- and individual-level socio-economic characteristics. Paediatr Perinat Epidemiol 2008;23:116–124. [PubMed: 19159398]
55. Gupta P. Neural tube defects and Folic Acid Indian Pediatrics 2004; 41:5
56. Groenen PM, Peer PG, Wevers RA. Maternal myo-inositol, glucose, and zinc status is associated with the risk of offspring with spina bifida. Am J Obstet Gynecol. 2003;189:1713–1719.
57. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. Arch Dis Childh 1976;51:944-50
58. Czeizel AE, Dobo M, Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004;70(11):853-61
59. Daly S, Mills JL, Molloy AM ve ark . (1995) Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural tube defects, Lancet, 350:1666-1669.
60. Reeder SJ, Martin LL, Koniak-Griffin D ve ark. (1997) Maternity Nursing. 8. baskı, Philadelphia, Lippincott Co. s.450-454.

61. Pooh RH, Pooh KH, Fetal Central Nervous System. In: Kurjak A, Chervenak AF (eds), Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (2nd ed) New Delhi, India, 2008:295-334.
62. Baltacı V. Bölüm 5. Genetik In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (eds) Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi (2. Baskı). Ankara, 2006:75-101
63. Boyadjiev SA, Jabs EW. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) as a knowledgebase for human developmental disorders. Clin Genet. 2000;57:253-66.
64. Coerdt W, Miller K, Holzgreve W, Rauskolb R, Schwinger E, Rehder H. Neural tube defects in chromosomally normal and abnormal human embryos. Ultrasound Obstet Gynecol. 1997;10-415.
65. Botto LD, Moore AC, Khory MJ, Erickson DJ. Neural-Tube Defects. The New England Journal of Medicine 1999; 341(20): 1509-1519
66. Aydınlı K, Oral E: Merkezi sinir sistemi anomalileri ve nöral tüp defektleri . In Aydınlı K (ed) : Prenatal tanı ve Tedavi. Prepektif yayın ve reklam hizmetleri, İstanbul, 108, 1992
67. Papp C, Adam Z, Toth-Pal E, Torok O, Varadi V, Papp Z. Risk of recurrence of craniospinal anomalies. J. Matern Fetal Med. 1997;6:53-57
68. Clarok WG, Brater IDC, Johnson AR. Antianemic drugs. In: Goth's Medical Pharmacology. St. Louis: CV Mosby Company, 1988:612-3.
69. Gilman AG, Rail TW, Nies AS, Taylor P. Hematopoietic agents. In: The pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Press Inc, 1990.
70. Coşkun T. Folik asit. Katkı pediatri dergisi. 2003;25(3-4): 489-498
71. Daly S, Scott JM (1998) The prevention of neural tube defects, Cur Opin Obstetr Gynecol, 10:85-89
72. Aydınlı K, Çağdaş A, Kayserili H, Tükel T, Eriş H, ApakMY. The effect of preconceptional folic acid treatment on the recurrence risk of nonsyndromic neural tube defects. Br J Med Genet 1998; 1: 120-124
73. Nurten Budak; Folik asitin kadın ve çocuk sağlığında önemi. The importance of folic acid in woman and child health Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal) 24(4) 209-214, 2002

74. Healty Eating During Pregnancy and Lactation. (Training Course and Workshop Curriculum for Health Professionals Revised Draft.) WHO 1998
75. Wyeth A.Ş. (1999) Materna. Ürün Manografı, İstanbul, Wyeth İlaçları A.Ş., s.20-22.
76. Fishman MA (2000) Birth defects and supplemental vitamins, Cur Treat Options Neurol, (2):117-122.
77. Turan JM, Say L, Bulut A. Nöral tüpdefektlerinin önlenmesinde folik asit kullanımı. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2000, 9:288-291.
78. Eichner ER, Pierce HI, Hillman RS. Folate balance indietary-induced megaloblastic anemia. N Engl J Med 1971;284(17):933-8
79. Le Mone P (1999) Clinical issues, JOGNN, 28(5):520-533.
80. Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassmann G ve ark. (2000) Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolaten reductase, J Nephrol, 13(1):20-33.
81. Tamura T, Picciano MF. Folate and human reproduction. Am J Clin Nutr 2006;83(5):993-1016
82. Krishnaswamy K, Nair KM. Importance of folate in human nutrition. Br J Nutr 2001;85(2):115-24
83. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. Arch Dis Childh 1976;51:944-50
84. Duthie SJ (1999) Folic acid deficiency and cancer: mecanism of DNA instability, Br Med Bull, 55(3):578-592.
85. Refsum H (2001) Folate, vitamin B12 and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome, Br J Nutr,85(Suppl 2):109-113.
86. <http://www.humphath.com/spip.php?article12929>
87. http://tr.wikipedia.org/wiki/N%C3%B6ral_t%C3%BCp_defekti
88. Uzmanlık Tezi Dr. Metin Karayel Samsun 2008 Sayfa: 11
89. Vieira AR, Castillo Taucher S. Maternal age and neural tube defects: evidence for a greater effect in spina bifida than in anencephaly. Rev Med Chil. 2005 Jan;133(1):62-70. Epub 2005 Mar 10
90. Epidemiology of Neural Tube Defects; Lauren Frey, W. Allen Hauser. Article first published online: 9 JUN 2003

91. Jan Mejnartowicz, Barbara Więckowska, Anna Balcar-Boroń, Mieczysława Czerwionka-Szaflarska; Parental age as a risk factor for isolated congenital malformations in a Polish population Article first published online: 3 NOV 2008
92. McIntosh, Given C.; Olshan, Andrew F.; Baird, Patricia A; Paternal Age and the Risk of Birth Defects in Offspring
93. Kazaura Method ; LIE Rolv T. ; Skjaerven Rolv ; Paternal age and the risk of birth defects in Norway 2004, vol. 14, n^o8, pp. 566-570
94. http://www.daviddarling.info/encyclopedia/N/neural_tube.html
95. Watkins, Margaret L.; Scanlon, Kelley S.; Mulinare, Joseph; Khoury, Muin J. Is Maternal Obesity a Risk Factor for Anencephaly and Spina Bifida? September 1996
96. Feldman B. · Yaron Y. · Critchfield G. · Leon J. · O'Brien J.E. · Johnson M.P.; Distribution of Neural Tube Defects as a Function of Maternal Weight Evans M.I. Fetal Diagn Ther 1999;14:185–189
97. 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
98. J.L. Mills, H. Hoffman; Risk of neural tube defects in relation to maternal fertility and fertility drug use The Lancet Volume 336, Issue 8707, 14 July 1990, Pages 103–104
99. Shaw M G, Carmichael L S. Prepregnant obesity and risks of selected birth defects in offspring. Epidemiology 2008; 198(6): 611-9
100. Little and Elwood 1991- Epidemiology and Control of Neural Tube Defects
101. Xue Gu' Liangming Lin' Xiaoying Zheng' Ting Zhang' Xinming Song' Jinfeng Wang, Xihu Li, Peizhen Li, Gong Chen, Jilei Wu, Lihua Wu, Jufen Liu; High prevalence of NTDs in Shanxi Province: A combined epidemiological approach. 29 AUG 2007
102. B M Blatter, N Roeleveld, G A Zielhuis, F J Gabreëls, A L Verbeek; Maternal occupational exposure during pregnancy and the risk of spina bifida. Occup Environ Med 1996;53:80-86 doi:10.1136/oem.53.2.80

103. Dr. Thomas D. Matte MD, MPH; Joseph Mulinare MD, MSPH; J. David Erickson DDS, MPH, PhD; Case-control study of congenital defects and parental employment in health care. 19 JAN 2007 American Journal of Industrial Medicine
104. Agot Irgens, Kirsti Krüger, Anne Helene Skorve And Lorentz M. Irgens; Birth Defects And Paternal Occupational Exposure. Hypotheses Tested In A Record Linkage Based Dataset. 2000, Vol. 79, No. 6 , Pages 465-470
105. Paternal Occupation And Anencephaly Jean D. Brender, Lucina Suarez. Department Of Health, 1100 West 49th Street, Austin, Tx 78756
106. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. N Engl J Med 1992;327: 1832–5.
107. Czeizel AE, Dudas I, Metneki J. Pregnancy outcomes in a randomized controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. Final report. Arch Gynecol Obstet 1994;255: 131–9.
108. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study. Lancet 1991;338: 131–7.
109. Mohammad M. Agha, Richard H. Glazier, Rahim Moineddin, Aideen M. Moore and Astrid Guttmann Food Fortification and Decline in the Prevalence of Neural Tube Defects: Does Public Intervention Reduce the Socioeconomic Gap in Prevalence?
110. Mohammad Bager Hosseini, Zhila Khamnian, Saeed Dastgiri, Bahram Samadi Raad,³ and Yalda Ravanshad² Folic Acid and Birth Defects: A Case Study (Iran) Department of Neonatology, Children Health Research Centre, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz 515665931, Iran
111. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, Blight C, Audibert F, Désilets V, Brock JA, Koren G, Goh YI, Nguyen P, Kapur B; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and The Motherisk Program 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 *J Obstet Gynaecol Can.* 2008 Mar;30(3):193. Goh, Ingrid
112. Canfield MA, Annegers JF, Brender JD, Cooper SP, Greenberg F. Hispanic origin and neural tube defects in Houston/Harris County, Texas. II. Risk factors. *Am J Epidemiol* 1996;143: 12–24
 113. Effects of Hyperinsulinemia and Obesity on Risk of Neural Tube Defects among Mexican Americans; Hendricks, Kate A.; Nuno, Olga M.; Suarez, Lucina; Larsen, Russell november 2001 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.
 114. Moretti, Myla E.; Bar-Oz, Benjamin; Fried, Shawn; Koren, Gideon Maternal Hyperthermia and the Risk for Neural Tube Defects in Offspring: Systematic Review and Meta-Analysis 2005 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.
 115. Q. Yang, S.W. Wen , A. Leader, X.K. Chen , J. Lipson and M. Walker Paternal age and birth defects: how strong is the association *American Journal Mens Health* 2012 6: 427 originally published online 7 May 2012
 116. Shaw GM, Todoroff K, Schaffer DM, Selvin S. Periconceptional nutrient intake and risk for neural tube defect-affected pregnancies. *Epidemiology* 1999;10: 711–6.
 117. Hibbard ED, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* 1965;1: 1254–6.
 118. Bower C, Stanley FJ. Dietary folate as a risk factor for neural tube defects: evidence from a case-control study in Western Australia. *Med J Aust* 1989;150: 613–9.
 119. Yates JRW, Ferguson-Smith MA, Shenkin A, Guzman-Rodriguez R, White M, Clark BJ. Is disordered folate metabolism the basis for the genetic predisposition to neural tube defects? *Clin Genet* 1987;31: 279–87.
 120. Chan CP. First trimester sonografik demonstration of a mobile cranial cyst associated with anencephaly and amniotic band sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 215-9.

121. Fenichel MG. Disorders of cranial volume and shape. Clinical Pediatric Neurology 5th Edition 2005; 364-367
122. http://en.m.wikipedia.org/wiki/File:Anencephaly_front.jpg
123. Del Campo AF. Salazar AE. Recio NB. Dimopoulos A: Transfacial surgical treatment and antropometric consideration of frontoethmoidal meningoencephaloceles. Ann Plast Surg 23:377-389. 1989.
124. Diebler C. Dulac O: Cephaloceles: clinical and neuroradiological appearance Neuroradiology 25:199-216.1983
125. Janerich DT:H Influenza and neuraltube defeets.Lancet 1:551-552.1971
126. Drapkin AJ: Rudimentary cephalocele or neural crest remnant. Neurosurg 26:667-674.1990
127. Engel R.Buchan GC: Occipital encephaloceles with and without visual evoked potentials. Arch Neurol 30:314-318.1974
128. French BN: Midline fusion defects and defects of formation. In Youmans JR (ed): Neurological Surgery, Philadelphia. WB Saunders Co.1982:pp.1236-1380
129. Cheek R.W. Laurent J.P. and Cech A.D. operative repair of lumbosacral myelomeningocele J. Neurosurg 59:718.1983
130. Gardner WJ: etiology and pathogenesis of the development of myelomeningocele, in Mc Laurin RL (ed):Myelomeningocele. New York.Grune Staratton.pp.3-30.1977
131. <http://www.apspjcaserep.com/documents/2010-1/ajcr-2010-1-21.html>
132. Türk Nöroşirurji Derneği yayınları 1985 Temel Nöroşirurji Cilt 2 Editör Kaya AKSOY
133. Hacımustafaoğlu K M, Nöral tüp defektlerinde anne ve çocukta serum folatı, eritrosit folatı ve serum B12 vitamin değerleri ve karşılıklı ilişkileri. Uzmanlık Tezi 1989
134. Gökalp H.Z, Erongun U. Spinal disrafizm. Nöroşirurji ders kitabı 1988. s.295-313.
135. Refsum 2001

136. Warder DE, Oakes WJ. Tethered cord syndrome: The lowlying and normally positioned conus. *Neurosurgery* 34: 597-600,1994
137. Hall WA, Albright AL, Brunberg JA. Diagnosis of tethered cords by magnetic resonance imaging. *Surg Neurol* 30: 60-64,1988
138. Mapstone TB. Management of tethered spinal cord. *Neurosurgery Quarterly* 4 (2):82-91,1994
139. Riegel DH: Myelomeningocele repair, in *Pediatric Neurosurgery, Surgery of the developing Nervous System*. Fourth ed. Ed by D.G. McLone W.B.saunders Company,2001 ,pp261-265
140. Nadire Özaras Selim Yalçın Spina Bifida tedavi ve rehabilitasyon kitabı
141. Köster B, Emons D, Kunath U, Födisch HJ. Neurenteric cyst of the mediastinum--case report and review of the literature. *Klin Padiatr.* 1987;199:1-8.
142. Alrabeeah A, Gillis DA, Giacomantonio M, Lau H. Neurenteric cysts--a spectrum. *J Pediatr Surg.* 1988;23:752-4.
143. Rizalar R, Demirbilek S, Bernay F, Gürses N. A case of a mediastinal neurenteric cyst demonstrated by prenatal ultrasound. *Eur J Pediatr Surg.* 1995;5:177-9.
144. Sarihan H, Cay A, Unal M, Erçin C. ve ark. Neurenteric cyst. A case report. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1995;36:353-5.
145. Setty H, Hegde KK, Narvekar VN. Neurenteric cyst of the posterior mediastinum. *Australas Radiol.* 2005;49:151-3.
146. Jeung MY, Gasser B, Gangi A, Bogorin A, et al. Imaging of cystic masses of the mediastinum. *Radiographics.* 2002;22:79-93.
147. Jost RG, Sagel SS, Stanley RJ, Levitt RG. Computed tomography of the thorax. *Radiology.* 1978;126:125-36.
148. Lillie WI, McDonald JR, Clagett T. Pericardial celomic cysts and pericardial diverticula; a concept of etiology and report of cases. *J Thorac Surg.* 1950;20:494-504.

149. Chapman PH. Surgical treatment of spinal lipomas in childhood. In Proceedings of the American Society for Pediatric Neurosurgery. Concepts in pediatric neurosurgery vol.3. Basel: Karger 1983:178-190
150. Milunsky A: The prenatal diagnosis of neural tube and other congenital defects. In Milunsky A (ed) : Genetic disorders and the fetus, Plenum Press, New York and London, 453, 1986
151. Milunsky A, Alpert E: The value of alpha-fetoprotein in the prenatal diagnosis of neural tube defects. J Pediat 84: 174, 1956
152. Haddow JE: Prenatal screening for open neural tube defects, Down's Syndrome and other major fetal disorders. Semin Perinatol 14: 488, 1990
153. Gitlin D, Pericelli A: Synthesis of serum albumin, prealbumin, alpha-fetoprotein and transferrin by the human yolk sac. Nature 228: 995, 1970
154. Thomas RL, Blakemore KJ: Evaluation of elevations in maternal alpha-fetoprotein: A Review. Obstet Gynaecol Survey 45: 269, 1990
155. Wald NJ, Brock DJH, Bonnar J: Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly by maternal alpha-fetoprotein measurement. Lancet 1: 765, 1974
156. Ainfender E, Hirschhorn K: Routine alpha-fetoprotein studies in amniotic fluid. Lancet 1: 597, 1976
157. Guidbaud S, Bonnet M, Thoulon JM, et al: Alpha-fetoprotein in amniotic fluid. Lancet 1: 1261, 1973
158. Gitlin D, Boesman M: Serum alpha-fetoprotein, albumin and gamma-globulin in the human conceptus. J Clin Invest 45 1826, 1966
159. Seppala M, Rouslahti M: Radioimmunoassay of maternal serum alpha-fetoprotein during pregnancy and delivery. Am J Obstet Gynecol 112: 208, 1972
160. Gitlin D: Normal biology of alpha-fetoprotein. Ann Ny Acad Sci 259: 7,1975

161. Gitlin D, Kumate J, Urrusti J, et al: The selectivity of the human placenta in the transfer of plasma proteins from mother to fetus. *J Clin Invest* 43: 1938, 196
162. Goldfine C, Miller WA, Haddow JE: Amniotic fluid gel cholinesterase density ratios in fetal open defects of the neural tube and ventral wall. *Br J Obstet Gynaecol* 90: 238, 1983
163. Wald NJ, Cuckle HS: Recent advances in screening for neural tube defects and Down's Syndrome. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1: 649, 1987
164. Purves LR, Geddes EW: A more sensitive test for alpha-fetoprotein. *Lancet* 1: 375, 1972
165. Seppala M, Rouslahti M: Alpha-fetoprotein in normal and pregnancy sera. *Lancet* 1: 375, 1972
166. Nelson LH, Bensen J, Burton BK: Outcomes in patients with unusually high maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Am J Obstet Gynaecol* 157: 572, 1987
167. Wald NJ, Cuckle HS, Boreham J, et al: Effect of estimating gestational age by ultrasound cephalometry on the specificity of alpha-fetoprotein screening for open neural tube defects. *Br J Obstet Gynecol* 89: 1050, 1982
168. MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of the neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-137.
169. Food and Drug Administration. Food Standards of Identity for Enriched Grain Products to Require Addition of Folic Acid. Final Rule 21 CFR Parts 136, 137 and 139 1996; 131: 3702-3737
170. Czeizel AE. Primary prevention of neural tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 437-449.
171. Bailey LB, Rampersand GC, Kanwell GP. Folic acid supplements and fortification affect the risk for neural tube defects, vascular disease and cancer: evolving science. *J Nutr* 2003; 133: 1961S-1968S.

172. Hibbard ED, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryopathy. Lancet 1968; 1: 1254. Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ, et al. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrence. Lancet 1983; 1: 127-131
173. Chiari tip II olgusunda obstetrik ultrasonografi bulgularıAlptekin Tosun1, Bekir Sıtkı Bozan21Avukat Cengiz Gökçek Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Gaziantep Primer Hospital İpekyolu, Radyoloji Bölümü, Gaziantep Dicle Tıp Derg/Dicle Med J Cilt/Vol 36, No 4, 310-313
174. Sebire NJ, Noble PL, Thorpe JG, Snijders RJ, Nicolaides KH. Presence of the lemon sign in fetuses with spina bifida at the 10-14 week scan. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 10:403-405.
175. <http://healthcare.utah.edu/orthopaedics/healthlibrary/doc.php?type=90&id=P02415>
176. <http://faculty.ksu.edu.sa/essamelgamal/Pictures%20Library/Forms/DispForm.aspx?ID=6>
177. Dr. Nevin Mutlu YILMAZ Uzmanlık Tezi-Gebelerde Üçlü Tarama Testinin Duyarlılığının Değerlendirilmesi, İstanbul 2005
178. Reeder, Martin, Koniak-Griffin ve ark. 1997; Tinkle ve Sterling 1997; Wyeth A.Ş. 1999
179. Unusan N. Assesment of Turkish women's knowledge concerning folic acid and prevention of birth defects. Public Health Nutrition 2004; 7(7): 851-855
180. Peter M. Layde, Larry D. Edmonds, J. David Erickson Maternal fever and neural tube defects Article first published online: 18 MAY 2005 DOI: 10.1002/tera.1420210114
181. Afshar M, Golalipour MJ, Farhud D. Epidemiologic aspects of neural tube defects in South East Iran. Source: Department of Embryology, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran. 2006 Oct;11(4):289-92.
182. Mahadevan B, Bhat BV. Neural tube defects in Pondicherry. Department of Pediatrics, Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research, Pondicherry, India 2005 Jul;72(7):557-9.

183. Li Z, Zhang L, Ye R, Liu J, Pei L, Zheng X, Ren A. Partner cigarette smoking and risk of neural tube defects among infants of non-smoking women in northern China. Institute of Reproductive and Child Health, Ministry of Health, Key Laboratory of Reproductive Health, Peking University, Beijing, China
184. Suarez L, Ramadhani T, Felkner M, Canfield MA, Brender JD, Romitti PA, Sun L. Maternal smoking, passive tobacco smoke, and neural tube defects. Texas Center for Birth Defects Research and Prevention, Texas Department of State Health Services, Austin, TX 78714, USA
185. Xingguang Zhang¹, Su Li¹, Siqintuya Wu¹, Xiaojin Hao, Shuyi Guo, Kota Suzuki, Hiroshi Yokomichi and Zentarō Yamagata; Prevalence of birth defects and risk-factor analysis from a population-based survey in Inner Mongolia, China *BMC Pediatrics* August 2012, 12:125
186. http://www.daviddarling.info/encyclopedia/N/neural_tube.html
187. Anderson, James L.; Waller, D Kim, Canfield, Mark A., Shaw, Gary M., Watkins, Margaret L., Werler, Martha M., Maternal Obesity, Gestational Diabetes, and Central Nervous System Birth Defects. doi: 10.1097/01.ede.0000147122.97061.bb
188. Mary C M Macintosh, Kate M Fleming, Jaron A Bailey, Pat Doyle, Jo Modder, Dominique Acolet, Shona Golightly, Alison Miller, Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study *BMJ*. 2006 July 22; 333(7560): 177.
189. Cathy R. Wasserman, Gary M. Shaw, Cynthia D. O'Malley, Marie M. Tolarova, Edward J. Lammer Parental cigarette smoking and risk for congenital anomalies of the heart, neural tube, or limb *TERATOLOGY* 53:261-267 (1996)
190. Alison D. McDonald, MD, Ben G. Amnstrong, PhD, and Margaret Sloan, BA; Cigarette, Alcohol, and Coffee Consumption and Congenital Defects *Am J Public Health*. 1992;82:91-93

8-EKLER

Anket formu

1-Anne adı Soyadı:

2-Anne yaşı :

3-Baba yaşı:

4-Telefon Numarası:

5- Annenin Eğitim Durumu

- a) Okur yazar değil
- b) İlkokul Mezunu
- c) Ortaokul Mezunu
- d) Lise Mezunu
- e) Yüksek Okul Mezunu

6-Anne mesleği

Yok Var

7-Babanın Mesleği

- a) İşsiz
- b) Memur
- c) İşçi
- d) Serbest meslek
- e) Çiftçi

8- Gelir düzeyi

- a) Yok
- b) < 1000 TL
- c) 1000-2000TL
- d) 2000-3000TL

e) 3000-4000TL

f) >4000TL

9- Anne Boy: Kilo: BMI:

10-Ebeveynler arasında akrabalık var mı?

a) Akrabalık yok

b) Akrabalık var

11-Ailede başka NTD li çocuk var mı?

a) Yok

b) Var

- Anensefal ()

- Ensefalosel ()

- Meningosel ()

- Meningomyelosel ()

- Spina bifida

12- Akrabalarda NTD öyküsü mevcut mu?

a) Hayır ()

b) Evet ()

13-Annenin gebelik sayısı

Gravida: 1 2 3 4

14-Annenin düşükle sonuçlanan gebelikleri oldu mu?

Abort 1 2 3 4

15- Yaşayan çocuk sayısı

Yaşayan 1 2 3 4

16-Hamileliğin ilk 3 ayında sigara öyküsü

+ -

17-Hamilelikte alkol kullanımı

- a) Var
- b) Yok

18- 1. Trimester ilaç kullanımı

- a) Var
- b) Yok

19- Hamilelikte ilk 3 ay folik asit kullanımı

- a) Var
- b) Yok

20- Gebelik öncesi folik asit kullanımı:

- a) Var
- b) Yok

22-Fetus Cinsiyeti:

- a) Erkek
- b) Kız

24- Annede infertilite öyküsü:

- a) Var
- b) Yok