



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

**GEBELİK ÖNCESİ SAĞLIK HİZMETİNİN KALİTE VE
ETKİNLİĞİNİN BİRİNCİ ÜÇ AYDA ERİTROSİT İÇİ
FOLİK ASİT VE SERUM ÇİNKO DÜZEYLERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Esra ESER

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fatma Tuncay ÖZGÜNEN**

ADANA 2011



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

**GEBELİK ÖNCESİ SAĞLIK HİZMETİNİN KALİTE VE
ETKİNLİĞİNİN BİRİNCİ ÜÇ AYDA ERİTROSİT İÇİ
FOLİK ASİT VE SERUM ÇİNKO DÜZEYLERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Esra ESER
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fatma Tuncay ÖZGÜNEN**

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonu TF2009LTP54 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ADANA 2011

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince sahip olduğu bilgi birikimi ve görüşleriyle beni yönlendiren, her zaman desteğini hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Fatma Tuncay ÖZGÜNEN'e,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerimi kazanmamda katkılarını gördüğüm Prof. Dr. Turan ÇETİN, Prof. Dr. Aytekin ALTINTAŞ, Prof. Dr. Mehmet Ali VARDAR, Prof. Dr. İ. Cüneyt EVRÜKE, Prof. Dr. Yılmaz ATAY, Prof. Dr. S. Cansun DEMİR, Yard. Doç Dr. Levent TOKSÖZ, Yard. Doç. Dr. İ. Ferhat ÜRÜNSAK, Yard. Doç. Dr. A. Barış GÜZEL, Yard. Doç. Dr. Selim BÜYÜKKURT, Yard. Doç. Dr. Ümran KÜÇÜKGÖZ'E,

Tezime katkılarından dolayı Doç. Dr. Gülşah SEYDAOĞLU ve Çağla SARITÜRK'e,

Çalışma ortamını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize

Teşekkürü borç bilirim...

Dr. Esra Eser

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
KISALTMA LİSTESİ	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanımlar.....	3
2.2. Embriyoloji	4
2.2.1. Birincil Nörilasyon	5
2.2.2. İkincil Nörilasyon	8
2.3. İnsidans Prevalans.....	8
2.4. Etiyoloji.....	9
2.4.1. Nöral Tüp Defektlerinin Genetik Temelleri	9
2.4.2. Nöral Tüp Defektlerinin Çevresel Nedenleri.....	11
2.4.3. Besinsel Faktörler	13
2.5. Tanı	15
2.5.1. AFP	15
2.5.2. Maternal Serum AFP Taraması	16
2.5.3. Ultrasonografik Muayene	16
2.5.4. NTD Tanısı İçin Görüntüleme Teknikleri	17
2.6. Klinik	21
2.7. Nöral Tüp Defekti Saptanan Gebelerin Yönetimi	21
2.7.1. Prenatal Dönem.....	21
2.7.2. Cerrahi Öncesi	22
2.7.3. İntrauterin Cerrahi.....	22
2.8. Nöral Tüp Defektlerinin Önlenmesi	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	25
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	38
7. KAYNAKLAR	39
8. ÖZGEÇMİŞ	48

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Spinal disrafizmlerin klinikonöroradyolojik sınıflandırılması	3
Tablo 2. Sık kullanılan folik asit antagonisti ilaçlar	13
Tablo 3. Unlu gıdalara folik asit eklenmesinin zorunlu olduğu ülkeler	24
Tablo 4. Çalışma ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri.....	27
Tablo 5. Grupların gravida, parite, yaşayan çocuk ve abortus sayıları.....	28
Tablo 6. Planlı gebeliklerin oranı	29
Tablo 7. Gebelik öncesi danışmanlık hizmeti alanların oranı.....	29
Tablo 8. Gebelik öncesi folik asit kullananların oranı.....	29
Tablo 9. Gebelikte folik asit kullananların oranı	29
Tablo 10. Doğru sürede folik asit kullanımı	29
Tablo 11. Folik asitin fonksiyonunu bilen gebelerin oranı	30
Tablo 12. Kontrol ve gebe grubunun folik asitin rolünden haberdar olma durumlarının karşılaştırılması.....	30
Tablo 13. Çalışma ve kontrol gruplarının eritrosit içi folik asit düzeyleri.....	31
Tablo 14. Folik asit kullanan ve kullanmayan gebeler ile kontrol grubunun eritrosit içi folik asit düzeyleri.....	31
Tablo 15. Eritrosit içi folik asit düzeyi için ikili karşılaştırmalar	31
Tablo 16. Çalışma ve kontrol gruplarının artmış NTD riski açısından karşılaştırılması.....	32
Tablo 17. Folik asit kullanan ve kullanmayan gebeler ile kontrol grubunun eritrosit içi folik asit düzeyleri.....	32
Tablo 18. Çalışma ve kontrol gruplarının serum çinko düzeyleri.....	32

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Median bağlantı noktası ve dorsolateral bağlantı noktası	6
Şekil 2. Nöral katlantıların birleşme bölgeleri	7
Şekil 3. Folik asit-homosistein metabolizmasının özeti	10
Şekil 4. Anensefalinin iki boyutlu ultrasonografisi	18
Şekil 5. Oksipital ensefalosele ait ultrasonografik görünüm	18
Şekil 6. Spina bifidalı bir fetusta görülen limon işareti ve ventrikülomegaliye ait ultrasonografi ..	19
Şekil 7. Spina bifida ile ilişkili muz bulgusuna ait görünüm	20
Şekil 8. Meningosele ait sagittal plan ultrasonografisi.....	20
Şekil 9. Meningosele ait üç boyutlu ultrasonografi	20
Şekil 10. Eirtrosit içi follik asit düzeyi.....	31

ÖZET

Gebelik Öncesi Sağlık Hizmetinin Kalite ve Etkinliğinin Birinci Üç Ayda Eritrosit İçi Folik Asit ve Serum Çinko Düzeyleri İle Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada amacımız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine başvuran gebe ve üreme çağındaki gebe olmayan kadınların, açık nöral tüp defekti ile ilişkili olduğu bilinen eritrosit içi folik asit ve serum çinko düzeylerini ölçerek hastaların açık NTD açısından riskli olup olmadıklarını saptamaktır. Bunun yanında hastaların folik asitin önemi hakkında bilgi sahibi olup olmadıklarını görmek ve birinci basamak sağlık hizmetlerinin yeterliliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grubu 12 haftanın altında gebeliği olan 97 hastadan, kontrol grubu ise herhangi bir şikayet ile Jinekoloji Polikliniği'ne başvuran 98 kadından (15-45 yaş) oluşmaktadır. Tüm hastaların yaş, memleket, meslek, obstetrik öyküleri kaydedildikten sonra gebe grubuna folik asit kullanıp kullanmadıkları, kullandırsa dozu ve süresi, folik asitin gebelikteki rolünden haberdar olup olmadıkları sorulmuştur. Gebe olmayan gruba da folik asitin gebelikteki rolü sorulmuştur. Hastalarımızın eritrosit içi folik asit düzeyleri ve serum çinko düzeylerine bakılmıştır.

Bulgular: Çalışma ve kontrol gruplarının eritrosit içi folik asit düzeyleri anlamlı olarak farklıdır ($p=0,003$). Gebe grubunda da folik asit kullanan ve kullanmayan hastaların eritrosit içi folik asit düzeyleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,037$).

Çalışmaya katılan hastalara folik asitin gebelikteki rolü sorulduğunda hastalarımızın % 90,8'inin folik asitten haberdar olmadığı anlaşılmıştır. Serum çinko düzeylerinin ise iki grup arasında anlamlı fark göstermediği ($p=0,113$) ve normal sınırlarda olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Gebelerin yeteri kadar desteklenemeyen folik asit ihtiyacı gıdalara folik asit eklenerek karşılanabilir.

Anahtar kelimeler: Nöral tüp defekti, folik asit, eritrosit içi folik asit, çinko

ABSTRACT

Evaluation of Prepregnancy Health Service Quality and Efficacy by First Trimester Red Blood Cell Folic Acid and Serum Zinc Levels

Objectives: We aimed at determining the risk of open NTD for pregnant and nonpregnant childbearing aged women who attended Department of Obstetrics and Gynecology of Cukurova University Medical School by measuring red blood cell folic acid and serum zinc levels. In the meantime we aimed at evaluating whether they know about the role of folic acid in pregnancy and efficacy of prerenancy health service.

Materials and methods: Study group consists of 97 pregnant who are less than 12 weeks and control group consists of 98 women aged 15-45 years who attended Gynecology Department for any symptom. After recording age, country, occupation and obstetric history we asked pregnant group whether they use folic acid and know about folic acid. We asked nonpregnant group about the role of folic acid in pregnancy. Then we evaluate red blood cell folic acid and serum zinc levels of all patients.

Results: There is a significant difference between red blood cell folic acid levels of two groups ($p=0.003$) and levels of pregnant who use and do not use folic acid (0.037). We established 90.8% of women do not know about the significance of folic acid in pregnancy. We saw that serum zinc levels are normal range and there is no significant difference between groups ($p=0.113$).

Conclusion: A considerable proportion of women is at risk of having baby with NTD. This should be remedied by adding folic acid to nutrients.

Key words: Neural tube defect, folic acid, red blood cell folic acid, zinc

KISALTMA LİSTESİ

ACOG	: American Collage Of Obstetrics And Gynecology
AFP	: Alfa Fetoprotein
CBS	: Sistatyonin Beta Sentaz
CDC	: Center For Disease Control
DHFR	: Dihidrofolat Redüktaz
DLBN	: Dorsolateral Bağlantı Noktası
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
FDA	: Food And Drug Administration
KG	: Konverjan Genişleme
KMP	: Kemik Morfogenetik Proteinleri
MBN	: Medyan Bağlantı Noktası
MTHFD	: Metilen Tetrahidrofolat Dehidrogenaz
MTHFR	: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
MTR	: Metiyonin Sentaz
MTRR	: Metiyonin Sentaz Redüktaz
NTD	: Nöral Tüp Defekti
PHP	: Planar Hücre Polaritesi
RNA	: Ribonükleik Asit

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nöral tüp defektleri sık görülen konjenital merkezi sinir sistemi malformasyonları olarak karşımıza çıkmaktadır. Erken embriyonal hayatta nöral tüpün hatalı kapanması sonucunda ortaya çıkan anomalilerdir. Nöral tüp defektlerinin bir kısmı intrauterin dönemde veya yaşamla bağdaşmadığı için doğumdan hemen sonra ölümle sonuçlanırken bir kısmı neonatal veya sonraki dönemlerde ciddi morbidite ile seyrederek Tedavileri oldukça zor ve pahalıdır.

Nöral tüp, konsepsiyonun 22. gününden itibaren baş ve vertebral kolonun birleşme yerinden kaudal ve rostral yönde kapanmaya başlar. 24-26. günlerde rostral kapanma gerçekleşmez ise akrani-anensefali ortaya çıkar. Gebeliğin 4. haftasından itibaren kapanması gereken kaudal kısmın kapanmaması sonucu ise spina bifida ortaya çıkar.¹⁻³

Nöral tüp defektleri, kardiyak anomalilerden sonra en sık görülen konjenital anomalilerdir. Merkezi sinir sisteminin bu en sık görülen yapısal anomalileri her 1000 canlı doğumdan 1-2'sini etkilemektedir.^{3,4} Nöral tüp defektleri 'açık' ve 'kapalı' diye sınıflandırılır, açık olan formunda nöral doku çevre ile temas halindedir; kapalı formunda ise lezyonun üzeri deri ile örtülüdür. Açık NTD'lerin insidansı daha sıktır, anensefali ve spina bifidayı içine alır. Nöral tüp defektlerinin en ciddi tipi olan anensefalide beyin dokusu tamamen veya kısmen yoktur, kalvaryum gelişmemiştir ve letal bir durumdur. Spina bifida ise spinanın arka kemik elemanlarının hatalı birleşmesi anlamına gelmektedir. Spina bifidada defektin yeri ve boyutuna bağlı olarak hafif-ciddi, fiziksel ve gelişimsel sekeller söz konusudur.^{4,5}

Uzun yıllar devam eden etyolojik çalışmalara rağmen NTD'nin altında yatan moleküler ve hücresel olaylar tam olarak aydınlatılamamıştır. Elimizdeki en önemli epidemiyolojik bulgu folik asit desteğinin NTD'yi önlediğidir. Folatın gebelik öncesi ve gebeliğin erken döneminde alınmasının NTD oluşumunu önlediği 1991 yılında MRC Vitamine Research Study Group tarafından gösterilmiştir.⁶ Bu bulguyu destekleyen diğer bir çalışma 1992 yılında Czeizel ve Dudas tarafından yapılmıştır.⁷ Yapılan randomize klinik çalışmalara göre folat desteği NTD riskini en az % 50 azaltmaktadır.⁶⁻⁸ Etyolojinin aydınlatılmasıyla ilgili genetik çalışmalar ise folik asit ile ilişkili genler üzerinde odaklanmıştır. Şu ana kadar bu genlerin varyantları ile artmış NTD riski

arasında çok az ilişki tanımlanmıştır. Sözkonusu çalışmalar için aday genler nörilasyonda rol oynayan genlerdir.

Tanı genellikle ilk trimester sonlarında veya ikinci trimesterde yapılan obstetrik ultrasonografi ile konulmaktadır. Tanı ne kadar erken dönemde konulabilirse o kadar yararlı olmaktadır.

Tedavi edilen izole spina bifidalı infantların % 80-90'ı hayatlarını değişen derecelerde nörolojik sekel ile sürdürürler. Nörolojik fonksiyonu etkileyen faktörler defektin yeri ve büyüklüğü, nöral dokunun maruz kaldığı travma, cerrahi düzeltmenin zamanı, ilişkili ventrikülomegalinin derecesi, enfeksiyon gibi komplikasyonların varlığıdır.

Günümüzde nöral tüp defektlerinin önlenmesi ile ilgili temel amaç perikonsepsiyonel dönemde folik asit desteğinin önemi ile ilgili bilinç oluşturmak ve perikonsepsiyonel dönemde folik asit tüketimini yeterli seviyede tutmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar

Çalışmamız temel olarak açık nöral tüp defektlerini ilgilendirdiği için daha çok anensefali ve spina bifida üzerinde durulacaktır. Ancak tanımlamaları yapmaya başlarken spinal disrafizmi açıklamayı uygun gördük. Yunanca kökenli olan ‘disrafizm’ kelimesi ‘kötü dikiş’ anlamına gelmektedir, buradan yola çıkarak spinal disrafizm nöral tüpün kötü veya hatalı kapanmasını ifade eder. Kelime anlamı olarak primer nöralasyon ile ilgili hataları ifade etmesine rağmen bu tanım genişletilmiş ve tüm konjenital spinal hastalıkları içine almıştır.^{9,10} Tablo 1’de spinal disrafizmlerin klinikonöroradyolojik sınıflaması verilmiştir.

Spina bifida: Spinal kordun posteriorundaki kemik yapının hatalı birleşmesi anlamına gelmektedir. Ancak yaygın olarak spinal disrafizmi ifade etmek için kullanılan bir tanımdır.^{9,10}

Açık spinal disrafizm: Nöral doku ve/veya meningeslerin kemik yapıdaki defektten dışarıya çıktığı ve çevre ile temas halinde olduğu anomalilerdir. Bu tanımın yerine açık spina bifida veya spina bifida aperta tanımları kullanılmaktadır.

Kapalı spinal disrafizm: Kemik yapıda defekt vardır ancak nöral doku dışarıyla temas halinde değildir. Çünkü defektin üzeri deri ile örtülüdür. Bu tanımın yerine ise kapalı spina bifida veya spina bifida okküta ifadeleri kullanılmaktadır.

Nöral tüp defekti (NTD): Anensefali ve spina bifidayı içine alan spinal anomalilerdir.

Anensefali: Kalvaryumun gelişmediği, beyin dokusunun kısmen veya tamamen ortadan kaybolduğu bir anomalidir.

Ensefalosel: Kafa içi yapıların kafatasındaki bir defektten dışarıya doğru protrüde olmasıdır.

Tablo 1. Spinal disrafizmlerin klinikonöroradyolojik sınıflandırılması

Açık spinal disrafizmler	Kapalı spinal disrafizmler
Myelomeningosel	Subkutan bir kitlenin eşlik ettiği
Myelosel	Lumbosakral
Hemimyelomeningosel	Servikal
Hemimyelosel	Subkutan bir kitlenin eşlik etmediği
	Basit disrafik durumlar
	Kompleks disrafik durumlar

Plakod: Nörilasyona uğramamış embriyonik nöral doku segmentidir.

Myelomeningosel (meningomyelosel, spina bifida sistika): Meningeal zarlarla örtülü nöral dokunun (plakod) sırtın orta hattındaki bir kemik defektinden dışarıya protrüde olmasıdır.

Myelosel: Etkilenen düzeydeki plakodun ön tarafında bulunan subaraknoid boşluğun arkaya doğru genişlemediği anomalidir. Dolayısıyla plakod cilt yüzeyi ile sadece temas halindedir, dışarıya protrüde olmaz.

Hemimielo(meningo)sel: Plakoda ait tek taraflı hemikordun nörilasyonunda problem var ise o zaman anomali hemimyelosel veya hemimyelomeningosel olarak adlandırılır. Nadir görülen durumlardır.

Kranioraşizis: Tüm nöral tüpün, orta beyinden alt spinal kanala kadar, açık kalması durumudur.^{3,9,10}

2.2. Embriyoloji

Beyin ve spinal kord, nöral tüpten kaynaklanır. Nöral tüpün embriyonik prekürsörü ise nöral plak veya nöroepitelyum denilen erken embriyonun dorsal yüzeyindeki ektoderm tabakasıdır.¹¹

Nöral tüp oluşumu üç basamaklı bir süreçtir; gastrulasyon, birincil nörilasyon ve ikincil nörilasyon.

Embriyonun endometriyuma implantasyonundan sonra, yani birinci gestasyonel haftanın sonunda, blastokistin değişime uğraması ile iki yapraklı embriyonel disk- üstte epiblast, altta hipoblast olmak üzere- oluşur.⁹ Epiblast amniyotik boşluğa bakan yapraktır, gelecekte ektodermi oluşturur; hipoblast ise yolk kesesine bakan yapraktır, gelecekte endodermi oluşturur. İkinci haftanın sonunda iki tabakalı diskin üç tabakalı diske dönüştüğü gastrulasyon süreci başlar. Sonuçta mezoblast dediğimiz gelecekte mezodermi oluşturacak üçüncü bir yaprak meydana gelir.^{9,12} Bu sırada epiblast üzerinde yani embriyonun dorsal yüzeyinde, orta hatta, kaudal uçta bir yarıklanma meydana gelir; böylece primitif yarık oluşur. Ektodermal hücreler bu yarık boyunca hareket ederler. Bu yarığın kaudal ucunda primitif nod vardır. Burası, embriyonun aksının oluşmasında önem taşıyan hücrelerin oluşturduğu çöküntüdür. Primitif nod üzerinden hareket eden ve kraniale doğru giden hücreler primordiyal plağı ve notokordu oluştururlar.^{4,9,11} Bu iki yapı nörilasyon sürecini başlatır.

2.2.1. Birincil Nörilasyon

Birincil nörilasyon, düz ektodermal nöral plağın silindirik nöral tüpe dönüşmesi sürecidir.⁴ Bu süreçte nöral katlantıların oluşması ve tüpü oluşturmak üzere orta hatta birleşmesi söz konusudur.^{4,13}

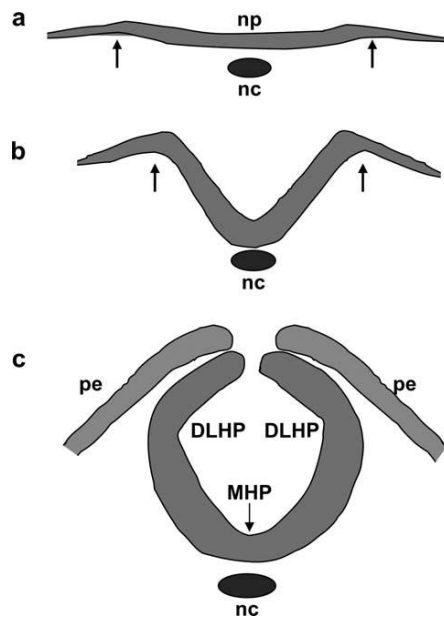
İlk basamak orta hattaki ektodermin, nöroepitele farklılaşarak nöral plağı oluşturmasıdır. Nöral plak, embriyonun dorsal yüzeyinde bulunan ektodermin farklılaşmasıyla meydana gelir. Nöral plak oluşumunun indüklenmesi, primitif noddan kaynaklanan sinyallerle epidermis oluşumunun engellenmesine bağlıdır. Normalde kemik morfogenetik proteinleri (KMP) ektodermin nöroektoderm yolağına girmesini engeller, bunun yerine epidermisi oluşturmaya sebep olur.⁴ Nörilasyonun tetiklenmesi kemik morfogenetik protein antagonistlerinin ortaya çıkması ile olur. Kordin, noggin, follistatin olarak bildiğimiz bu maddeler primitif düğümden kaynaklanır ve ektodermin nöroektoderme dönüşümünü uyarır.^{14,15} Nöral uyarımda etkili olan diğer yolaklar ise Fibroblast Büyüme Faktörü, kanonikal Wnt sinyali ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörüdür.^{14,15}

Başlangıçta eliptik şekilde olan nöral plak uzayarak anahtar deliği şeklini alır, kranial kısımda daha geniş, spinal kısımda daha dardır. Nöral plağın bu şekil değişikliği birçok gen tarafından düzenlenen planar hücre polaritesi (PHP) ve bir noktada birleşip yayılma anlamına gelen konverjan genişleme (KG) ile olmaktadır.⁴ Konverjan genişleme bir grup hücrenin embriyonel aks boyunca uzamasını ve daralmasını ifade eder. Bu karmaşık süreçte hücreler mediolaterale doğru uzanım gösterirler ve kutuplaşmış hücrel protrüzyonlar oluştururlar ki bu kutuplaşma onların yönelimlerini ve komşu hücrelerle temaslarını sağlar.^{16,17} Hücre hareketi orta hatta doğrudur ve aynı zamanda anteroposterior doğrultuda genişleme şeklindedir. Konverjan genişleme non-kanonikal Wnt/frizzled yolağı tarafından kontrol edilir. Bu yolak uçan hayvanlardaki PHP ile eş anlamlıdır. PHP dediğimiz süreç hücrelerin epitelyum düzlemine polarize olmalarıdır. Ancak PHP'nin konverjan genişleme üzerindeki kontrol mekanizması net olarak anlaşılamamıştır.

Nöral plağın şekillenmesi lateral uçlarında meydana gelen katlanma ile devam eder. Nöral plağın katlanması ile iki bağlantı noktası oluşur; medyan bağlantı noktası (MBN) ve dorsolateral bağlantı noktası (DLBN). MBN notokordun üzerindedir ve rostrokaudal aks boyunca uzanır ve orta hattaki nöral oluğu oluşturur. İki taraflı olan

DLBN ise katlantıların lateral tarafında bulunur ve nöral katlantıların uçlarını orta hatta bir araya getiren ‘kıvrımı’ oluşturur. İlk olarak, gelecekte servikal bölgeyi oluşturacak olan alanda medyan kıvrılmayla oluşan MBN belirir. Yüzeyel ektoderm ve nöroektoderm arasında uzanan bağlantı ise DLBN olarak bilinir. MBN üst spinal seviyelerde katlanmayı sağlarken DLBN alt spinal seviyelerde ve kranial bölgede katlanmayı sağlar. Farklı aksiyal seviyelerdeki farklı katlanmalar notokorddan kaynaklanan sinyaller ile kontrol edilir. Katlantı noktalarının ortaya çıkmasından sonra nöral plak MBN aksında yükselmeye ve DLBN aksında konverjans göstermeye başlar. Nöral plağın kıvrılmasında en önemli morfogenetik olay kolumnar hücrelerin kama şekilli hücrelere dönüşmesidir. Bu olaya apikal konstrüksiyon adı verilir.^{4,11,12}

Spinal nöralasyonun erken evresinde, embriyonel hayatın 8,5. gününde, nöral plak MBN’da katlanmaya başlar. 9,5. günde katlanma torasik seviyeye doğru ilerledikçe MBN’a ilaveten DLBN’da da katlanma meydana gelir. 10.günde, nöral tüpün alt seviyelerinde MBN ortadan kaybolur ve katlanma DLBN’da devam eder.^{11,18}



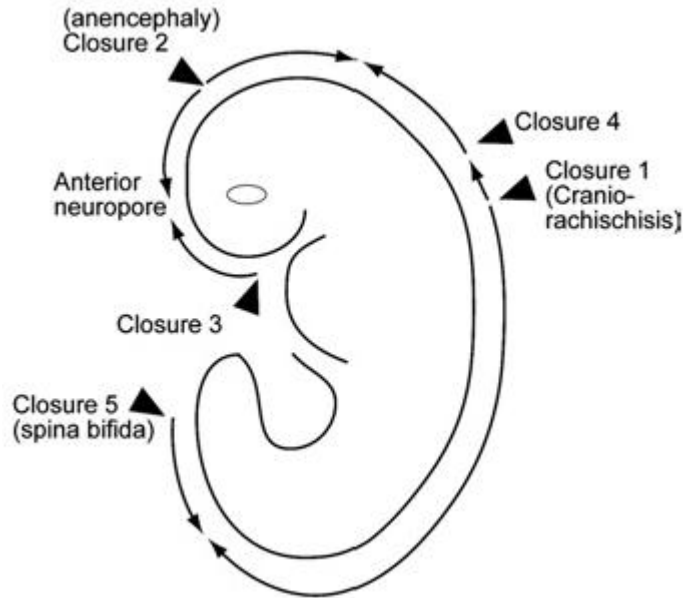
Şekil 1. Median bağlantı noktası ve dorsolateral bağlantı noktası (np=nöral plak, nc=nöral krest, MHP=medyan bağlantı noktası, DLHP=dorsolateral bağlantı noktası, pe=muhtemel epidermis)

Nöral tüp oluşumu, nöral katlantıların uçlarının dorsalde, orta hatta bir araya gelip birleşmesi, temas bölgelerinde apoptozla birlikte epitelyal çökme ve nöroepitelyumun birleşmesini içerir. Bu birleşmenin altında yatan hücresel ve moleküler mekanizmalar net anlaşılamamıştır. Birleşmenin ardından nöral katlantı uçları, birbiri ile devamlılık

gösteren iki epitelyum yaprağı oluşturmak üzere tekrar şekillenirler; dıştaki yüzey ektoderm, içteki ise nöral tüptür.^{11,19}

İnsan embriyoları üzerinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki nöral katlantıların birleşiminin beş başlangıç bölgesi vardır:²⁰

- arka beyin-servikal bölge sınırı
- ön beyin-orta beyin sınırı
- nöral oluğun rostral bitiş bölgesi
- arka beynin kaudal bitiş bölgesi
- lumbar bölge



Şekil 2. Nöral katlantıların birleşme bölgeleri

Nöral tüpün kapanması birinci ve ikinci bölgelerde iki yönlü; üç, dört ve beşinci bölgelerde tek yönlü devam eder.

Bazı hayvan embriyolarında KG'nin kesintiye uğraması, MBN içermeyen anormal geniş yüzey plağı içeren nöral plak oluşumuyla sonuçlanır. Yükselmiş nöral katlantılar birbirine uzak kalır, temasları kesilir ve tüm nöral tüp açık kalır ve sonuçta meydana gelen anomali kraniyoraşizistir. Bunlar PHP'nin kontrol ettiği Vangl2 geninde nokta mutasyon taşırlar.

2.2.2. İkincil Nörilasyon

İkincil nörilasyon, arka nöroporun kapanması ve birincil nörilasyonun tamamlanmasından sonra başlar. İkincil nörilasyon embriyonun kuyruk kısmında meydana gelir. Burada bulunan pluripotent hücrelerde proliferasyon ve kondensasyon olur. Ardından buradaki dokuda kavitasyon izlenir ve birincil nörilasyon ile oluşan nöral tüpe eklenir.^{21,22}

İkincil nörilasyonda defekt olması durumunda kapalı spina bifida görülür. Spina bifidanın bu formunda nöral tüpün kuyruk kısmında nöral doku ile etraf dokunun ayrışması anormaldir.²²

2.3. İnsidans Prevalans

İnsidans coğrafi bölge, etnik köken, ebeveynin sosyoekonomik durumu ile maternal yaş ve pariteye bağlı olarak dünyanın çeşitli bölgelerinde farklılık gösterir. Örneğin İngiltere, Kanada ve ABD’de en yüksek oranda görülürken Japonya’da en düşük oranda görülür.²³⁻²⁶ Ülke içerisinde de bölgelere göre insidans değişmektedir. İngiltere’de kuzeydoğudan güneybatıya doğru, Amerika ve Kanada’da doğudan batıya doğru insidansın azaldığı görülmektedir.²⁶

Tüm dünyada NTD’lerin bütün formlarının insidansı 1000 canlı doğumda 1-2 arasındadır. Etkilenen fetusların üçte ikisi kızdır. Anensefalik fetusların % 10 kadarına açık spina bifida da eşlik eder.²⁷⁻³²

Abortus ve ölü doğumlardaki NTD vakaları canlı doğumlara göre çok daha yüksektir. Son yıllarda birçok ülkede NTD insidansında düşüş bildirilmiştir ancak bu düşüş farklı zamanlarda meydana gelmiştir.²⁶ İnsidansdaki bu düşüşün sebebi net olmamakla birlikte; prenatal tanı, NTD ile etkilenmiş gebeliklerin selektif terminasyonu ve muhtemelen gebelikte besinsel ilavelerin etkisi gibi görünmektedir. 1992 yılından bu yana çeşitli ülkelerde üreme çağındaki kadınların folik asit tüketimini arttırmak üzere kampanyalar yapılmakta ve ulusal sağlık politikaları geliştirilmektedir. Ancak folik asit desteği ile ilgili eğitimin yetersiz olması ve gebeliklerin büyük kısmının planlanmadan oluşması nedeniyle perikonsepsiyonel folik asit desteğini içine alan stratejinin amacına tam anlamıyla ulaşmadığını savunan otörler de vardır.³³

İsveç’te yapılan ve 1973-2003 yılları arasını kapsayan bir çalışmaya göre NTD insidansı 0,55/1000 canlı doğumdan 0,29/1000 canlı doğuma düşmüştür.³⁴

Bin dokuzyüz doksan beşte Himmetoğlu ve arkadaşlarının yaptığı insidans çalışmasında Türkiye’de NTD insidansı % 0,27’dir. Bunlardan en sık spina bifidaya, ikinci sıklıkta anensefaliye rastlanmıştır.³⁵

2.4. Etiyoloji

Nöral tüp gelişimi genler tarafından çok sıkı kontrol edilen ve çevresel faktörlerden etkilenen çok basamaklı bir süreçtir. Nöral tüpün kapanması gebeliğin 2. ve 6. haftaları arasında gerçekleştiği için NTD de erken gebelik döneminde ortaya çıkan olaylar sonucunda meydana gelir.³⁶ Gen-gen, gen-çevre, gen-beslenme etkileşimlerini kapsar. Yıllardır yapılan çalışmalara rağmen NTD etiyojisi net anlaşılamamıştır.

2.4.1. Nöral Tüp Defektlerinin Genetik Temelleri

Birçok kanıt NTD’lerin genetik temelleri olduğunu desteklemektedir. Birincisi NTD, Trizomi 13, Trizomi 18 ve triploidiler gibi kromozomal anomalilerle, Meckel-Gruber Sendromu, anterior sakral meningoşel ve Currarino Sendromu ve anal stenoz gibi genetik sendromlarla birliktelik gösterir.^{37,38} İkincisi NTD insidans oranları etnik ve ırksal farklılıklar gösterir.³⁹ Üçüncüsü bir tane NTD’li çocuğu olan bir ailenin bir sonraki çocuğunun NTD’li olma riski 3-5 kat artmıştır, NTD ile etkilenmiş bir bireyin NTD’li çocuk sahibi olma riski ise 10 kat artmıştır.^{37,40}

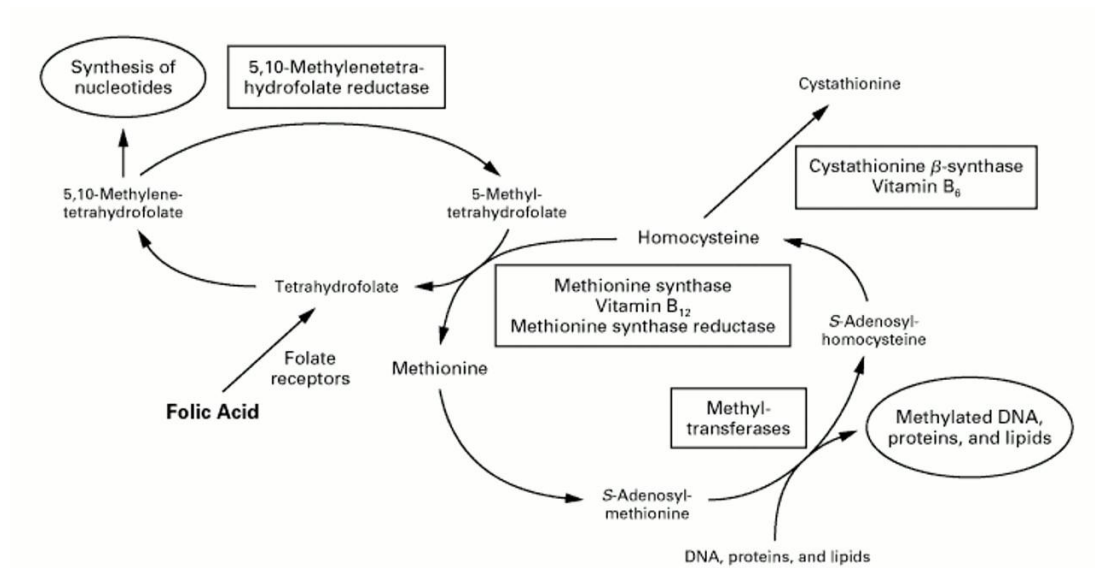
İkizlerde tekil gebeliklere göre anensefali ve ensefalosel prevalansı artarken spina bifida prevalansı azalmaktadır. Bu durum spesifik NTD tipleri gelişiminde farklı faktörlerin etki edebileceği ve etiyojistik faktörlere tek ve ikizlerin farklı yanıt verebileceği varsayımları ile açıklanabilir.

Bu anomaliye predispozan genler bilinmemektedir çünkü altta yatan etiyojisi karmaşıktır ve birçok bireyin etkilendiği aile sayısı yeterli değildir.⁴

Bu konuda yapılan genetik çalışmalar folik asiti bağlayan, taşıyan veya metabolize eden proteinlere odaklanmıştır.

Folik asit oral yolla alındıktan sonra proksimal ince barsakta, proton bağlı bir folat taşıyıcı protein aracılığı ile emilir. Kan dolaşımına geçen folat, folat reseptörleri (FR-alfa, -beta ve -gamma) aracılığı ile hücre içerisine alınır.⁴¹ Folatın FR-alfa aracılığı ile hücre içerisine alınması embriyogenezde kritik öneme sahiptir, defektif FR-alfa ekzensefali ile sonuçlanır.⁴² Folat hücre içine alındıktan sonra, homosistein

remetilasyonu üzerinden metiyonin sentezi için metil donörü olarak rol oynar. Metiyonin ise DNA ve t-RNA sentezi için tek metil kaynağıdır. Ayrıca folat, DNA'nın parçalarını oluşturan pürin ve pirimidin sentezi için gerekli tek karbonlu bileşiklerin kaynağıdır.⁴¹ Folat ve homosistein döngüleri birbirleri ile yakından ilişkilidir ve bu iki döngü 25'ten fazla proteini içerir. Bu proteinlerin birçoğunun artmış NTD riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{41,42}



Etyoloji araştırılırken folik asit metabolizmasındaki yolaklarda görevli aşağıdaki enzimler ve genler üzerinde durulmuştur:

Nöral tüp defekti etyolojisi ile ilgili MTHFR geninin en iyi bilinen iki mutasyonu C677T ve A1298C'dir. Bir çalışmada NTD grubunda C677T mutasyonu % 15-18 iken kontrol grubunda % 5-6 olarak bildirilmiştir.

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

Homosistein, metiyonin demetilasyonu ile oluşur. NTD’li fetus taşıyan kadınlarda metiyonin yüklenmesiyle, plazma ve amniyotik sıvıdaki homosistein düzeylerinde hafif yükselme gözlenmiştir.

MTR ve MTRR gen mutasyonları plazma homosistein konsantrasyonlarında artmaya ve NTD oluşumuna neden olabilir. Annede MTRR 66A→G varyantı ve çocukta MTHFR 677C→T varyantı olduğunda maternal-fetal etkileşim sonucu NTD riski anlamlı olarak artmaktadır.

Folik asit desteği ile NTD insidansında % 50-70 azalma, yalnız folik asit metabolizmasındaki enzimleri kodlayan genlerdeki varyasyonlarla açıklanamaz. Bu nedenle kişisel defektif folat absorpsiyonu, transportu, hücre alımı üzerinde durmak gerekmektedir.

2.4.2. Nöral Tüp Defektlerinin Çevresel Nedenleri

NTD’nin coğrafi bölgeye, mevsimsel değişikliklere, ebeveynin sosyoekonomik durumuna göre farklı insidans göstermesi, etyolojide muhtemel çevresel faktörlerin yer almasına dayanmaktadır. Nöral tüp gelişiminin kritik aşamalarında gen-çevre etkileşimi rol oynayabilmektedir.

Yapılan epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda x ışını, hipertermi, stres gibi fiziksel ajanların; folat antagonisti ilaçların; A hipervitaminozunun, civa ve kurşun gibi kimyasal ajanların; rubella, sitomegalovirüs, toksoplazma ve sfiliz gibi maternal enfeksiyonların; fenilketonüri, diyabet, kretinizm gibi maternal hastalıkların merkezi sinir sisteminde malformasyonlara neden olabileceği saptanmıştır.⁴³⁻⁴⁵ Bunlar arasında maternal diyabet, obezite, hipertermi ve antiepileptik ilaçların NTD ile ilişkisi iyi bilinmektedir. Diğer faktörler üzerinde ise daha çok kanıt ihtiyacı vardır.

Maternal diyabetin NTD ile ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Embriyoya artmış glikoz geçişine sebep olan yüksek maternal kan glikozu teratojenite sebebidir. Gelişen embriyoda gebeliğin 7. haftasına kadar pankreatik fonksiyon yoktur, bu yüzden yüksek kan glikoz konsantrasyonu nöral tüpün kapanmasını etkileyebilir. Bunun yanında yüksek maternal kan glikozunun serbest radikalleri arttırarak oksidatif strese sebep

olduğu ve oksidatif stresin de hücrede apoptoz yollarını aktive ettiği düşünülmektedir.⁴⁴ Maternal obezite için ise NTD riskini 1,5-3,5 kat arttırdığını ifade eden yayınlar vardır.⁴⁶

Maternal hiperterminin NTD'li bir çocuğa sahip olma riskini 2 kata kadar arttırdığını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur.^{43,47} Burada hipertermiden kasıt; oral ısının 37°C üzerinde, vücut yüzey ısısının 38°C üzerinde olmasıdır. Gebelikte sıcak küvette yıkanmanın, sık sık saunaya gitmenin, elektrikli battaniye kullanmanın maternal hipertermiye bağlı riski arttırdığı düşünülmektedir.⁴³ Shaw ve arkadaşları, gebeliğin ilk trimesterinde ortaya çıkan ateşli hastalık durumunun gebeliğin NTD ile etkilenme riskini arttırdığını ortaya koymuşlardır.⁴⁶

Folat antagonisti olarak akla gelen ilk ilaç grubu antiepileptiklerdir. Gebeliğin birinci ve ikinci aylarında antiepileptik ilaçlara maruziyet NTD ile etkilenmiş gebeliklerin sıklığını 10-20 kat artırır.⁴⁸ Folik asit antagonistleri dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzim aktivitesini inhibe ederler. DHFR, dihidrofolatı hücre içindeki aktif form olan tetrahidrofolata indirgeyen enzimdir. Neticede DHFR'nin inhibisyonu aktif folat bileşiklerinin eksikliği ile sonuçlanır.⁴⁹ Folik asit antagonisti diğer ilaçlar, sülfonamidler, bazı antimikrobiyaller ve bir diüretik olan triamterendir.⁴⁵

Tablo 2'de sık kullanılan folik asit inhibitörleri gösterilmiştir.⁴⁹

Hernandez-Diaz ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmaya göre karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon, sülfasalazin, triamteren, trimetoprimin NTD açısından 2,8 misli risk taşıdığı saptanmıştır. Karbamazepin tek başına 4,8, trimetoprim ise 6,9 kat risk taşır. Bu karşılaştırmalar karbamazepin veya trimetoprim ile birlikte folik asit desteği alan kişiler arasında yapılmıştır. Folik asit desteği olmaksızın bu ilaçlardan birini alan kişiler için risk 13,3 kat artmıştır.^{50,51}

Çoklu ilaç tedavisi alan epileptik hastalar için konjenital malformasyon riski tekli ajanla tedavi gören hastalara göre daha yüksektir.⁵¹ Antiepileptik ajanların gebelik kategorisi bu ilaçların gebelik sırasında kullanımını kısıtlar. Ancak antikonvülzanların gebenin tedavisinden çıkarılması mümkün değildir. Bu ilaçları kullanırken folik asit alımının artırılmasının etkinliği henüz belirlenmemiştir.⁴⁹ ACOG gebelikte antikonvülzan tedavinin en düşük etkili dozlarda kullanılmasını önermiştir, ek olarak tedavinin mümkün olduğunca tek ajanla yapılmasını uygun görmüştür.⁵²

Bunların yanında glutamid, sikloserin, izoniazid ve oral kontraseptiflerin folik asit emilimini etkilediği bildirilmiştir.⁴⁹

Tablo 2. Sık kullanılan folik asit antagonisti ilaçlar

İlaç sınıfı	Gebelik kategorisi
Diüretikler	
Triamteren	C
Antikonvülzanlar	D
Fenobarbital	D
Fenitoin	D
Valproik asit	D
Primidon	D
Sülfonamidler	
Sülfosalazin	B
Trimetoprim	C
Antiprotozoal	
Pentamidin	C

2.4.3. Besinsel Faktörler

Folik Asit: Folat, hücre ve doku büyümesi sırasında ihtiyaç duyulan bir vitamindir. Gebeliğin erken dönemindeki eksikliği hatalı nükleik asit oluşumuna, hücre büyümesi ve bölünmesinin bozulmasına ve plasental implantasyon ve embriyogenezin zarar görmesine sebep olur.^{53,54}

Folik asit inaktif bir B vitaminidir. Bu vitamin bir pteridin halkası, p-aminobenzoik asit ve glutamik asitten oluşur. Doğal oluşan folat genellikle 5, 6, 7 ve 8. pozisyonlarına hidrojen eklenmesi ile tetrahidrofolata, 7 ve 8. pozisyonlarına hidrojen eklenmesi ile de dihidrofolata indirgenir. Folat molekülü N-5, N-7 veya herikisinde tek karbonlu birimler taşır (metil, metilen, metenil, formil, formimino). Çoğu folat molekülü alfa-bağlantılı glutamik asit zinciri ile glutamil folat şeklinde bulunur.⁵⁵

Folat tek karbon transfer reaksiyonlarında rol alır. Bu reaksiyonlar pürin ve primidin biyosentezi, aminoasit metabolizması ve oksidasyon reaksiyonlarıdır. DNA ve RNA sentezinde pürin ve primidin biyosentezi vazgeçilmez bir basamaktır. Dolayısıyla bu reaksiyonlar fetal büyüme ve gelişme için temel reaksiyonlardır. Metiyonin, glisin, serin ve histidin folat bağımlı reaksiyonlar ile metabolize olurlar.⁵⁵

Normal serum folat düzeyi 6-20 ng/ml'dir. Eritrosit içi folat düzeyleri kişinin folat yönünden değerlendirilmesinde daha doğru bir parametredir. Eritrosit içi folat düzeyinin

normal sınırları 160-640 ng/ml'dir. Serum düzeyinin 3 ng/ml'nin altında, eritrosit içi düzeyinin ise 140 ng/ml nin altında olması folik asit eksikliği anlamına gelir.⁵⁶

Gebelikte folik asit ihtiyacı artar. Gebelikte folat ihtiyacının artması fetus ve uteroplasental organların büyümesine bağlıdır. Ancak diyet ile alınan folat gebelikte artmış ihtiyacı her zaman karşılayamamaktadır. Gebelikte serum folat düzeyi ortalama 10 nmol/l azalır. Eritrosit folat düzeyi ise erken gebelik haftalarında düşer, middtrimesterde hafif artar. Kan folat düzeyinin gebelikte düşmesinin olası sebepleri; artmış ihtiyaç, kan hacmi artışına bağlı dilüsyon, folat katabolizmasının artması, folat atılımının artması, emiliminin azalmasıdır.⁵³

Çinko: Transkripsiyon, hücre bölünmesi ve farklılaşması gibi hücre içi olaylarda kritik rol oynar. Dolayısıyla fetusun büyüme ve gelişmesinde gereklidir.

Literatürde maternal serum ve saç çinko düzeyi ve yenidoğan serum çinko düzeyi ile NTD arasındaki ilişkiyi ortaya koyan yayınlar vardır. Birçok çalışma folik asite ek olarak çinko desteğini de önermektedir.⁵⁷⁻⁶⁰ Ancak anensefalik ve spina bifida ile doğmuş bebeklerde umbilikal kordonda çinko düzeyinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.⁶¹

Membidge ve arkadaşları tarafından 1975 yılında yayınlanan bir çalışmada; barsaklardan çinko emiliminin yetersiz olduğu akrodermatitis enteropatikali kadınların NTD'li bebek sahibi olma açısından yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir.⁶² Akrodermatitis enteropatika 3 mg/kg/gün oral çinko desteği ile tedavi edilebilen bir hastalıktır. Gebelikte dışarıdan verilen çinko miktarının artırılması önerilmektedir.⁶⁰ Çünkü gebelik çinko konsantrasyonunun düştüğü bir süreçtir, bunun muhtemel sebebi ise östrojen etkisidir.⁶⁰

Bindokuz yüz seksensekiz yılında Türkiye'de Çavdar ve arkadaşları, nöral tüp defektli bebek doğuran 29 tane anne, 20 tane sağlıklı olan ve sağlam bebek doğuran anne ve 40 tane gebe olmayan 18-34 yaş arası kadının dahil edildiği bir çalışma yapmışlardır. Nöral tüp defekti grubunda maternal serum ve saç çinko düzeyi kontrol grupları ile karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur. NTD'li infantların serum çinko düzeyi ve sekiz tanesinin de saç çinko düzeyine bakılmıştır. Anomalili infantlarda saç çinko konsantrasyonunun anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüş, ortalama serum çinko konsantrasyonunun ise sağlıklı infantlara göre düşük olduğu görülmüştür. Yine Çavdar ve arkadaşları tarafından 1991 yılında benzer bir çalışma yapılmış ve

Türkiye’de maternal çinko eksikliğinin NTD oluşumunda sorumlu bir faktör olabileceği ortaya konmuştur.⁶³

Velie ve arkadaşları 1999 yılında fetus ve infantta NTD riskinin, maternal perikonsepsiyonel çinko alımı ile azaldığını; yetersiz maternal çinko alımının artmış NTD riski ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.⁶⁴ Daha sonra Groenen ve arkadaşları maternal çinko düzeyinin yenidoğanda NTD riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.^{65,66}

Sonraki yıllarda Hindistan, İran ve Bangladeş’te yapılan çalışmalar NTD ve çinko eksikliği arasındaki ilişkiyi desteklemiştir.^{57,67,68}

Tüm bu bulgulara rağmen NTD ile doğan çocukların % 90’ı tanımlanabilen bir risk faktörü olmayan annelerin bebekleridir.⁶⁹

2.5. Tanı

İkinci trimesterde yapılan maternal serum AFP taraması ve ultrasonografi ile vakaların % 90’ından fazlası tanı almaktadır.^{69,70}

2.5.1. AFP

Açık NTD’nin taranmasında maternal serum AFP düzeyi 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Brock ve Sutcliffe, 1972 yılında, amniyotik sıvıdaki yüksek AFP seviyesi ile nöral tüp defekti arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır. Daha sonra bu ilişki maternal serum AFP düzeyleri için de saptanmıştır.³ AFP, fetal yolk kesesi ve fetal karaciğer tarafından salgılanan bir glikoproteindir. Açık NTD’de AFP hem amniyotik sıvıda hem de maternal kanda yükselir.

Ancak kapalı NTD’de AFP yükselmez, dolayısıyla kapalı NTD’nin taranması amacıyla AFP kullanılamaz.

AFP fetal dolaşımda bulunur, fetal idrara geçer, dolayısıyla amniotik sıvıda da bulunur. AFP embriyo ve fetusun major serum proteindir, albumin ile analogdur, ancak fonksiyonu bilinmemektedir. 13. Haftaya kadar fetal serum ve amniotik sıvıdaki düzeyi kararlı bir şekilde artar ve sonra bu düzeyler hızla düşer.^{3,72} AFP, plasental membranlardan difüzyon yolu ile maternal dolaşıma geçer.⁷³ 12. Haftadan sonra maternal serumda kararlı olarak artmaya başlar. Maternal dolaşıma iki yolla ulaşır; yaklaşık üçte ikisi transplasental difüzyon ile, geri kalanı ise transamniyotik difüzyon

ile maternal dolaşıma ulaşır. AFP konsantrasyonunun maternal serumda en yüksek düzeylere ulaşması 32-34. haftalara tekabül eder.³

Fetusta nöral tüp defekti varlığında etkilenen membranlar ve damar yüzeyleri aracılığı ile AFP amniyotik sıvıya transudasyon ile geçer ve daha sonra maternal serumda yükselir. Spina bifida sağlıklı deri ile kaplı ise amniyotik sıvıda ve maternal serumda AFP düzeyi normaldir.³

2.5.2. Maternal Serum AFP Taraması

Amniotik sıvıda veya maternal kanda AFP bakılması tarama testi olarak kullanılabilir, bir tanı yöntemi değildir.

Maternal serum AFP taraması 14-22. haftalar arasında önerilmektedir. Maternal serum AFP düzeyi nanogram/mililitre olarak ölçülür ve ‘multiple of the median’ şeklinde rapor edilir. Bunun için laboratuvar her bir hafta için yaklaşık 100 tane hastanın AFP düzeyini ölçer ve daha sonra regresyon yöntemi kullanılarak her bir gestasyonel hafta için median AFP düzeyleri belirlenir. Maternal serum AFP düzeyini etkileyen faktörler; kilo, ırk, diyabet varlığı, sigara kullanımı, gestasyonel yaş, fetus sayısıdır.⁷¹

Maternal serum AFP düzeyi için normalin üst sınırı olarak kabul edilen değerler 2,0 veya 2,5 MoM’dur. Tekil gebelikler için 2,5 MoM değeri pozitif kabul edildiğinde anensefaliyi saptama oranı >% 95, açık NTD’yi saptama oranı ise % 65-% 80’dir. Artmış serum AFP düzeyi açık NTD için tanısız değildir; çünkü artış gastroşizis, omfalosel, konjenital nefrozis ve fetal kayıpla ilişkili olabilir.⁶⁹

Maternal serum AFP düzeyi 3,5 MoM’un üzerinde ise testin tekrarlanması gerekmez çünkü bu değer etkilenmemiş gebeliklere ait AFP dağılımının dışındadır. Bu değer açıkça artmış fetal riske işaret eder. Reichler ve arkadaşlarının 1994’te 773 kadın ile yaptığı çalışmaya göre NTD, ön duvar defektleri ve diğer anomalilerin sıklığı, artmış AFP düzeyleri ile birlikte artar. Bu çalışmaya göre AFP düzeyi 7 MoM’un üzerinde ise anormal gebelik oranı % 40’tır.⁷⁴

2.5.3. Ultrasonografik Muayene

Gestasyonel yaşın, fetus sayısının ve viabilitesinin değerlendirilmesinden sonra NTD’ye yönelik değerlendirmeye geçilir. İlk trimester çalışmalarında anensefaliyi

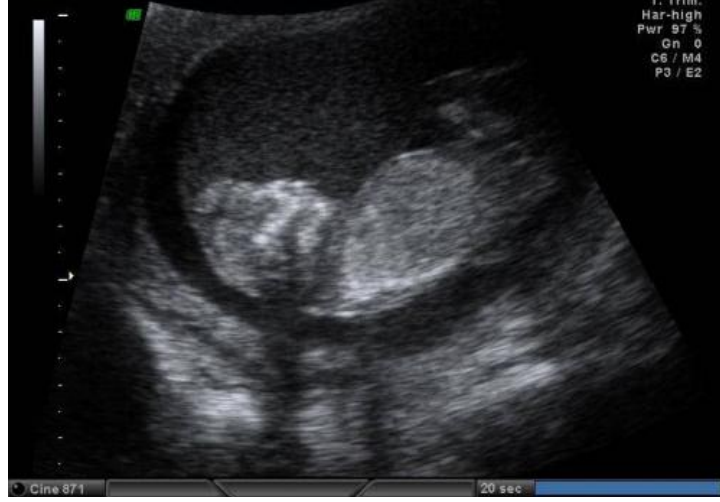
saptama oranı > % 90, ensefaloseli saptama oranı % 80, ancak spina bifidayı saptama oranı % 44 olarak bildirilmiştir. İkinci trimesterde yapılan tarama ile spina bifidayı saptama oranı % 92-95'e çıkmaktadır.⁶⁹ Ultrasonografi ile NDT tanısı koyarken prensip olarak tüm fetus dikkatlice değerlendirilmelidir çünkü olguların yaklaşık % 20'sinde eşlik eden malformasyonlar vardır.⁶⁹ Açık spinal lezyonların % 99'u ultrasonografi ile saptanan beş kranial bulgudan bir veya daha fazlası ile ilişkilidir. Limon işareti olarak da bilinen frontal çentiklenme, biparietal çapın küçük olması, ventrikülomegali, sisterna manganın kapanması, muz işareti olarak da bilinen serebellumun uzaması söz konusu bulguları ifade eder. Belirtilen kranial anomaliler net bir şekilde ikinci trimesterde görülebilir, bazıları; örneğin limon işareti üçüncü trimesterde kaybolabilir. Limon ve muz bulgusu spina bifidalı fetuslarda % 98 ve % 72 oranında saptanabilmektedir, üçüncü trimesterde ise oranlar % 13 ve % 81'dir.

AFP taramasının yapılmaya başlandığı dönemde artmış maternal serum AFP düzeyleri hiç vakit kaybetmeden amniyosentez yapmayı gerektirmekteydi. Eğer amniyon sıvısında AFP artmış ise asetilkolinesteraz bakılırdı. Ancak günümüzde NTDler ultrasonografi ile neredeyse % 100 tanınabilmektedir.^{73,76} Bu yüksek saptama oranını göz önünde bulundurarak birçok otorite serum AFP düzeyi yüksek saptanan kadınlar için, ultrasonografik değerlendirme normal ise, amniyosentez önermez. Diğer taraftan, bazı çalışmalar ise, ultrasonografinin yapısal anomalileri saptama oranının % 100'ün altında olduğunu bildirmiştir.⁷⁷

2.5.4. NTD Tanısı İçin Görüntüleme Teknikleri

İki Boyutlu Ultrasonografi

Anensefali: Anensefalinin prekürsörü ekzensefalidir. Ekzensefalide kranial çatının gelişimi ile ilgili defekt söz konusudur. Anensefalide ilk trimester ultrasonografi bulguları kalvaryumun olmaması, baş-popo mesafesinin kısa olması, nöral dokunun lobüle görünümde olması veya nöral dokunun izlenmemesi, normal baş konturlarının kaybolması ve koronal kesitte başın üst sınırını orbitaların oluşturmasıdır (Şekil 4). İkinci ve üçüncü trimesterde, yutma işlevinin bozuk olması nedeniyle olaya polihidroamnios da eşlik eder.⁶⁹



Şekil 4. Anensefalinin iki boyutlu ultrasonografisi

Ensefalosel: Tanıyı doğrulamak için kafatasındaki defekti görüntülemek ve bu defektten fıtıklaşan meningeal keseyi veya kese ile birlikte serebral dokuyu saptamak gerekir. Defekt ile kese arasındaki bağlantıyı görerek lipom veya teratom gibi kitlelerden ayırıcı tanısı yapılabilir. Olguların % 75'inde defekt oksipital kemiktedir, kalanı ise parietal kemik ve frontal kemikte neredeyse eşit oranda görülür. Şekil 5'te oksipital ensefalosele ait bir ultrasonografi görüntüsü verilmiştir. Eşlik eden bulgular ventrikülomegali, mikrosefali, Dandy-Walker malformasyonu, korpus kallozum agenezisi, fasiyal yarıklar ve kalp defektleridir.⁶⁹



Şekil 5. Oksipital ensefalosele ait ultrasonografik görünüm

Spina Bifida: Rutin ultrasonografik tarama ile spina bifidanın tanınma oranı % 100'e yakındır. Nicolaides ve arkadaşlarının 1986 yılında tanımladıkları kranial bulgular tanı konmasını kolaylaştırmıştır.⁷⁸ Ancak bu kranial bulgular kapalı spina bifidaların değil açık spina bifidaların tanısında faydalıdır.⁷⁹ Nicolaides ve arkadaşlarının tanımladığı bulgular 'limon işareti' ve 'muz işaretidir'dur (Şekil 6-7). Limon işareti, parietel kemiklerdeki konkavlaşmaya bağlı olarak kafatasının transvers planda izlenen şeklini ifade eder (Şekil 6).

Limon işaretinin ultrasonografi ile saptanması gestasyonel haftaya bağlıdır; en erken 13. gebelik haftasında görülür,⁸⁰ 24. haftadan önce vakaların % 98'inde görülürken 24. haftadan sonra sadece % 13'ünde görülür.^{69,81} İlerleyen gebelik haftalarında bu işaretin kaybolması kafatasının ossifikasyonunun artması ve güçlenmesine, kafa içi basıncın artmasına veya herikisine bağlanabilir. Limon işareti spina bifidaya özgü bir bulgu değildir. Normal fetusların % 1'inde parietal kemik hafif konkav izlenebilir.⁸²⁻⁸⁴

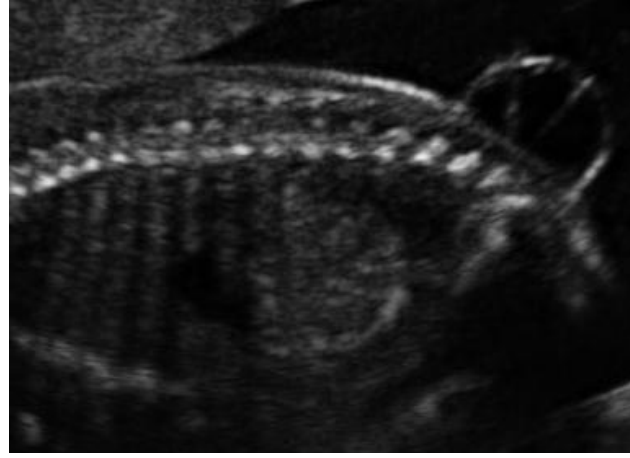
Spina bifidanın değerlendirilmesinde lezyonun seviyesinin ve boyutunun doğru saptanabilmesi için spinal kolonun aksiyal, sagittal ve koronal planda değerlendirilmesi gerekmektedir. Kemik yapıdaki defekti görmek için aksiyal ve koronal planda posterior laminalara ait kemikleşme merkezleri incelenmelidir. Bu defekt seviyesinden veya altından protrüde olan meningoel veya myelomeningoel izlenebilir.⁶⁹ Şekil 8'de meningoelse ait bir sagittal ultrasonografisi mevcuttur.



Şekil 6. Spina bifidalı bir fetusta görülen limon işareti ve ventriküloomegaliye ait ultrasonografi



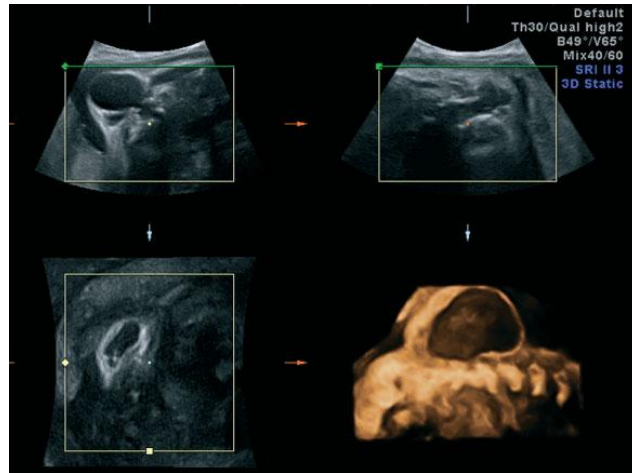
Şekil 7. Spina bifida ile ilişkili muz bulgusuna ait görünüm



Şekil 8. Meningosele ait sagittal plan ultrasonografisi

Üç Boyutlu Ultrasonografi:

Üç boyutlu ultrasonografi ile spinal lezyonlar çok iyi görüntülenebilir. Üç boyutlu ultrasonografi lezyonu tanımlamada ve üst seviyesini belirlemede iki boyutlu ultrasonografiye üstündür.⁶⁹



Şekil 9. Meningosele ait üç boyutlu ultrasonografi

2.6. Klinik

Anensefali letal bir durumdur. Spina bifida için ise morbidite ve mortalite oranları oldukça yüksektir. Etkilenen infantların % 20'si ilk bir yıl içinde, % 37'si ilk dekatta ve % 44'ü ikinci dekatta kaybedilmekte, yalnızca % 50'si üçüncü dekattan sonra yaşamlarını devam ettirebilmektedir.⁸⁵ Spina bifidada defektin boyutu ve yerleşimine bağlı olarak hafif veya ciddi fiziksel veya gelişimsel kayıplar olabilmektedir. Yaşamını devam ettirebilenlerin % 88'i değişen derecelerde kalıcı maluliyet ile karşı karşıyadır.^{86,87}

Perinatal, neonatal ve cerrahi bakımdaki gelişmeler ile spina bifida ile ilişkili erken mortalite oranları anlamlı derecede düşmüştür. Günümüzde konu ile ilgili yapılmaya çalışılan bu hastalara çocukluk çağından itibaren multidisipliner bir bakım vermektir.

Myelomeningosel ve myeloselde nöral plakod sırtta, orta hattaki defektten dışarıya doğru protrude olur, nöral plakod amniyon sıvısı ile temas halindedir. Plakodun ülseri veya enfekte olması tedavi edilmeyen yenidoğanda mortaliteyi artırır. Dolayısıyla bu hastalar doğumdan sonra en kısa sürede opere edilirler. Sonrasında görülen klinik tablo ise alt ekstremitelerde sensorimotor kayıp, mesane ve barsak inkontinansı, arka beyin disfonksiyonu, entellektüel ve psikolojik bozukluklardır.¹⁰

2.7. Nöral Tüp Defekti Saptanan Gebelerin Yönetimi

2.7.1. Prenatal Dönem

Nöral tüp defektinin prenatal yönetiminde öncelikle fetal karyotip analizi yapıp yapılmayacağına, daha sonra da gebeliğin devam edip etmeyeceğine karar vermek gerekmektedir. Bu aşamada aileye danışmanlık yapmak çok önemlidir ve yönetim NTD'nin tipi, lezyonun boyutu ve eşlik eden anomaliler gibi faktörlere göre belirlenir.⁶⁹

Karyotip analizi önerilmeli midir? Nöral tüp defektlerinin büyük kısmı sporadik olarak ortaya çıkar ve multifaktöriyeldir. Anensefaliye kromozom anomalisi eşlik etme oranı % 0,6-5,5'tur ve bu letal malformasyonun varlığında karyotipleme, verilecek olan danışmanlığı değiştirmeyecektir.^{69,88} Anensefalili bir fetus için gebeliğin devamı tercih ediliyor ise hastaya karşılaşılabileceği gebelik komplikasyonları anlatılmalıdır.

Sefalosel durumunda kromozom anomalisi oranı % 6,5'tur ve bu anomaliye sıklıkla başka yapısal anomaliler de eşlik eder.^{60,69} Spina bifidaya bir kromozomal

anomali eşlik etme oranı ise % 9,7 olarak bulunmuştur.^{60,69} En sık rastlanan kromozomal anomaliler trizomi 13, trizomi 18 ve triploidilerdir.

Spina bifidalı bir fetus için gebeliğin devamı tercih edildi ise rutin obstetrik takip sonrası doğum şekline karar verilir. Postnatal dönemde uygulanacak nörocerrahi açısından sezaryen ile doğumun sonuçları iyileştirdiğine dair net bir kanıt yoktur.⁸⁹ Doğum şekli ile ilgili tartışmalı konu ise neonatal menenjit oranlarıdır. Bensen ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada myelomeningosel ile doğan bebekler için neonatal menenjit riskinin % 6 olduğunu saptamışlar ve bu oranın hem sezaryen hem de vajinal yoldan doğum için aynı olduğunu ortaya koymuşlardır.⁸⁹

2.7.2. Cerrahi Öncesi

Doğumdan hemen sonra, myelosel veya meningomyelosel kesesinin steril bir bez ile örtülmesi önerilmektedir. Bu uygulama kontaminasyonu ve oluşabilecek hasarları önler. Doğumdan sonra 48-72 saat sonra düzeltme cerrahisinin yapılması önerilir. Cerrahi uygulanana kadar profilaktik antibiyotik verilmesine dair kanıtlar yeterli değildir. Cerrahi sırasında rutin profilaktik antibiyotik verilir. Cerrahinin aciliyeti tartışmalıdır, öncelikle infantın stabilize olması beklenmeli ve maternal bağın kurulması için zaman tanınmalıdır.

2.7.3. İntrauterin Cerrahi

Yaklaşık 20 yıl öncesine kadar spina bifida tanısı konmuş fetus için yönetim; gebeliğin sonlandırılması veya gebeliğin devamı isteniyor ise doğum sonrası defektin onarımı idi. 1994 yılından bu yana üçüncü bir seçenek prenatal myelomeningosel onarımıdır.^{70,90} Gebeliğin geç dönemine kadar nöral plakodda basınç, lokal travma ve amniyotik sıvıya maruz kaldığı için ek hasar oluşacaktır. Dolayısıyla intrauterin cerrahi uygulanmış infantlar için erken dönemde motor fonksiyonların daha iyi olduğu rapor edilmiş⁹⁰ ve şant gerektiren hidrosefali oranının daha az olduğu saptanmıştır.⁹¹

İlk yıllarda intrauterin cerrahide endoskopik yaklaşım tercih edilmiş olup 1997 yılında açık maternal-fetal cerrahinin endoskopik yaklaşıma üstün olduğu görülmüştür. İntrauterin cerrahi için uygun hastalar başka major anomalisi olmayan ve karyotip analizi normal olan fetuslardır.⁹²

2.8. Nöral Tüp Defektlerinin Önlenmesi

NTD'nin önlenmesi ile ilgili en önemli bulgu perikonsepsiyonel folik asit kullanımının NTD açısından koruyucu etkisi olduğudur. Bu bulgu halk sağlığı politikalarına da yansımıştır. Bu amaçla bilinçlendirme kampanyaları ve gıda takviye programları geliştirilmiştir. Ancak halkı bilinçlendirme çalışmalarının NTD prevalansı üzerinde gözle görülür bir etkisi olmamıştır.^{93,94} Buna karşılık gıda takviye programını uygulayan ülkelerde prevalansta % 30-50 azalma olduğu bildirilmiştir.⁹⁵

Bindokuz yüz seksenlerde folik asit alımının yüksek riskli annelerde nöral tüp defekti rekürrensi üzerinde olumlu etkileri olduğu görülmüştür. Smithells, yüksek riskli kadınlara verilen folik asit desteğinin NTD tekrarlama riskini % 70 azalttığını bulmuştur. Bu çalışma ile ilgili pozitif sonuçların varlığı inkar edilmemiş ancak çalışmanın kalitesi ile ilgili sorular başka çalışmaların yapılmasına neden olmuştur.

Bindokuz yüz doksandört yılında Medical Research Council grubu tarafından folatın NTD'nin engellenmesindeki rolü ortaya koyulmuştur. İngiltere merkezli randomize bir çalışma gerçekleştirilmiş, yedi ülke ve 33 merkezde uygulanan çalışmada NTD'li infant öyküsü olan 593 kadına perikonsepsiyonel dönemde 4 mg/gün folik asit verilmiş, kontrol grubundaki 602 kadın ise folik asit almamıştır. Folik asit alan grupta rekürrens sayısı beş iken almayan grupta rekürrens sayısı 21 olarak bulunmuştur.⁶

Bindokuz yüz doksandört yılında Czeizel ve Dudas, Macaristan'da yaptıkları geniş bir çalışmanın sonuçlarını ortaya koymuşlardır. NTD'li çocuk öyküsü olmayan 2394 kadına perikonsepsiyonel 0,8 mg/gün folik asit verilmiş, 2310 kadın ise folik asit desteği almamıştır. Folat alan grupta hiç NTD'li infant görülmemiş, folat almayan grupta ise 6 NTD'li infant görülmüştür.⁷

Dolayısıyla folik asitin NTD etyolojisinde rolü önemlidir. 1991 ve 1992 yıllarında folik asitin NTD etyolojisindeki rolü kanıtlandıktan sonra tüm dünyada konu ile ilgili bilinç düzeyi oluşturulmaya çalışılmıştır. Amerika'da 1992 yılında Halk Sağlığı Servisi tarafından, üreme çağındaki tüm kadınların 0,4 mg/gün folik asit alması önerilmiştir.⁹⁶ Bundan sonra Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji ve Birleşik Devletler Koruyucu Sağlık Hizmetleri Servisi bu öneriyi desteklediklerini açıklamıştır.⁹⁷⁻⁹⁹

Nöral tüp defekti prevalansını azaltmak üzere Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA, 1998 yılında, unlu gıdalara 140 mcg/100 gr folik asit eklenmesini zorunlu hale

getirmiştir.¹⁰⁰ Bu takviye programı daha sonra Kanada, Kosta Rika ve Şili’de de uygulanmıştır. Brezilya’da ise 2004 yılında uygulanmaya başlanmıştır.^{56,101}

Unlu gıdalara folik asit eklenmesinin zorunlu olduğu ülkeler Tablo 3’te verilmiştir.

Birleşik Devletler’de gıda desteği ve unlu gıdalara folik asit eklenmesi ile serum ve eritrosit içi folat düzeylerindeki dramatik artış arasında sıkı bir ilişki vardır.⁷¹

Tablo 3. Unlu gıdalara folik asit eklenmesinin zorunlu olduğu ülkeler

ABD	Grenada	Nikaragua
Arjantin	Guadalupe	Paraguay
Avustralya	Guatemala	Porto Riko
Bahreyn	Guyana	Sudan
Barbados	Güney Afrika	Suudi Arabistan
Belize	Haiti	St Vincent
Bolivya	Honduras	Şili
Brezilya	Irak	Türkmenistan
Dominik Cumhuriyeti	İran	Umman
Ekvador	Jamaika	Uruguay
El Salvador	Kanada	Ürdün
Endonezya	Katar	Yemen
Fas	Kolombiya	Yeni Zelanda
Filistin	Kosta Rika	
Fiji	Kuveyt	
Fildişi Sahili	Küba	
Gana	Meksika	

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 01.05.2010 ve 01.12.2010 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 195 hasta katılmış olup hastalardan 97 tanesi çalışma grubuna, 98 tanesi ise kontrol grubuna dahildir.

Çalışma grubu 12 hafta ve altında gebeliği olup, herhangi bir şikayet ile veya kontrol amaçlı Obstetrik Polikliniği'ne başvuran hastalardan oluşmaktadır. Bu grubu oluşturan hastaların son adet tarihleri sorgulanarak gebelik yaşı belirlenmiş ardından yapılan ultrasonografik muayene ile fetal kalp aktivitesi ve gebelik yaşı teyid edilmiştir.

Kontrol grubunda bulunan hastalar ise gebeliği olmayan üreme çağındaki (15-45 yaş) kadınlardan oluşmaktadır.

Her iki gruptaki hastalar mevcut başvuru sebepleri ile ilgili sağlık hizmetini aldıktan sonra çalışmamız ile ilgili bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılan tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Çalışma grubundaki hastaların yaşı, memleketi, işi, eğitim durumu, obstetrik öyküsü, mevcut gebeliğin yaşı kaydedilmiştir. Bundan sonra mevcut gebeliğin planlı olup olmadığı, gebelik öncesi danışmanlık hizmeti alıp almadığı, gebelik öncesinde ve sırasında folik asit desteği alıp almadığı, folik asit aldıysa günlük dozları, son olarak da folik asitin gebelikteki rolünü bilip bilmediğini sorgulayan bir anket uygulanmıştır. Kontrol grubundaki hastaların da yaşı, memleketi, işi, eğitim durumu, obstetrik öyküsü kaydedildikten sonra hastalara folik asitin gebelikteki rolünden haberdar olup olmadıkları sorulmuştur.

Bu çalışmaya sistemik hastalığı olan, demir preparatı ve/veya folik asit dışında ilaç kullanan, anomalili fetus ile komplike olmuş gebelik ve/veya doğum öyküsü olan ve ikiden fazla gebelik kaybı olan hastalar dahil edilmemiştir.

Tüm hastalardan, antekübital venden, 10 ml kan örneği alınmıştır. Alınan kan örneğinin 5ml'si eritrosit içi folik asit çalışmak üzere EDTA'lı tüpe, 5ml'si ise serum çinko düzeyi çalışmak üzere düz tüpe koyuldu. Eritrosit içi folik asit çalışması için alınan örnekler Ç.Ü.T.F. Merkez Laboratuvar'ına, serum çinko düzeyi çalışması için alınan örnekler Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Laboratuvarı'na gönderildi. Eritrosit içi folik asit düzeyi değerlendirmesi için alınan örnekler 2-8 °C'de saklanmış, her bir örnekten alınan 10 mikrolitre kan, 1,5 mikrolitre lizis solüsyonu ile karıştırılıp 1,5 saat beklenmiştir. Daha sonra karışımlar Modüler E170 (Roche®) cihazında

elektrokemilunesans yöntemi ile çalışılmıştır. Serum çinko düzeyi değerlendirmesi için alınan örneklerin her birinin 5 ml'sine 20 ml nitrik asit (HNO₃) eklenip berrak çözelti elde edilene kadar, yaklaşık iki saat, kaynatılmıştır. Hazırlanan karışımlar atomik absorpsiyon spektrometre yöntemi ile Analyst 400 cihazında (PerkinElmer®) çalışılmıştır.

Eritrosit içi folik asit için değerler nanogram/mililitre (ng/ml), serum çinko düzeyi için değerler miligram/litre (mg/l) olarak verildi. Eritrosit içi folik asit için NTD açısından koruyucu sınır 410 ng/ml, normal referans aralığı 160-640 ng/ml, serum çinko düzeyi için normal referans aralığı ise 6,7-16 mg/l olarak alınmıştır.

İstatiksel değerlendirmede olgulardan elde edilen veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel analizler The Statistical Package for Social Scienses (SPSS) 11,5 (Chicago IL) kullanılarak yapıldı. Bütün sürekli değişkenler ortalama±S.S. (standart sapma) ve ortanca (alt sınır-üst sınır) olarak verildi. Kontrol ve çalışma grupları arasındaki farklılıkların karşılaştırılması için Mann Whitney U test istatistiği, kategorik değerlerin karşılaştırılmasında Fischer Exact testi ve Pearson Ki-Kare test istatistiği kullanıldı. Anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastalardan 98 tanesi üreme çağındaki kadınlardan oluşmaktadır, 97 tanesi ise gebe grubuna dahildir. Üreme çağındaki kadınların yaş ortalaması $29,5 \pm 8,1$ iken gebe grubunun yaş ortalaması $28,1 \pm 5,6$ 'dır. Yaş açısından iki grup arasında fark yoktur ($p=0,147$).

Tablo 4. Çalışma ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

Sosyodemografik özellikler	GRUP				p
	Kontrol		Gebe		
	n	%	n	%	
Memleket					
Akdeniz	69	70,4	76	78,4	0,395
Güneydoğu+Doğu	25	25,5	17	17,5	
Diğer	4	4,1	4	4,1	
Toplam	98	100	97	100	
İş					
Ev Hanımı	63	64,3	87	89,7	0,0001
Çalışan	19	19,4	10	10,3	
Öğrenci	16	16,3	0	0,0	
Toplam	98	100	97	100	
Eğitim					
Gitmemiş	7	7,1	9	9,3	0,359
İlköğretim	50	51,0	51	52,6	
Lise	25	25,5	29	29,9	
Üniversite	16	16,3	8	8,2	
Toplam	98	100	97	100	
yaş*	29,5±8,1		28,1±5,6		0,147

* Ort±SS

Grupların sosyodemografik özellikleri Tablo 4'te sunulmuştur. Her iki grubun hastalarının büyük oranda Akdeniz Bölgesi'nden olduğu görülmüştür. Memleket dağılımı açısından iki grup arasında fark yoktur ($p=0,395$). Üreme çağındaki kadınların % 64,3'ü ev hanımı, gebelerin % 89,7'si ev hanımıdır. Üreme çağındaki kadınların % 16,3'ü öğrenci iken gebe grubunda hiç öğrenci yoktur. Eğitim düzeylerine bakıldığında her iki grubun yaklaşık yarısının ilköğretim mezunu olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda lise mezunu oranı % 25,5 iken gebe grubunda lise mezunu oranı % 29,9'dur. Kontrol grubunda üniversiteye gitme oranı % 16,3 iken gebe grubunda

% 8,2'dir. Eğitim düzeyleri açısından da iki grup arasında fark bulunmamıştır (p=0,359).

Tablo 5. Grupların gravida, parite, yaşayan çocuk ve abortus sayıları

	GRUP				p
	Kontrol		Gebe		
	n	%	n	%	
Gravida					
Yok	40	40,8	0	0,0	0,0001
1-2	34	34,7	59	61,9	
3+	24	24,5	37	38,1	
Toplam	98	100	97	100	
Parite					
Yok	44	44,9	35	36,1	0,017
1-2	34	34,7	52	53,6	
3+	20	20,4	10	10,3	
Toplam	98	100	97	100	
Yaşayan çocuk sayısı					
Yok	45	45,9	37	38,1	0,005
1-2	34	34,7	53	54,6	
3+	19	73,1	7	26,9	
Toplam	98	100	97	100	
Abortus sayısı					
0	77	78,6	73	75,3	0,717
1	17	17,3	21	21,6	
2	4	4,1	3	3,1	
Toplam	98	100	97	100	

Çalışma ve kontrol gruplarının gebelik öyküleri incelendiğinde gravida, parite ve abortus sayısı açısından anlamlı fark taşımadıkları görülmüştür. Yaşayan çocuk sayısı bakımından bakıldığında üçten fazla yaşayan çocuğu olan hasta sayısı kontrol grubunda fazla, bir veya iki tane yaşayan çocuğu olan hasta sayısı gebe grubunda fazla görülmüştür.

Gebe grubuna mevcut gebeliğin planlı olup olmadığı, bu gebelik öncesi danışmanlık hizmeti alıp almadıkları sorulmuştur. Gebelerimizin 37 tanesinin (% 38,1) planlayarak gebe kaldığı saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Planlı gebeliklerin oranı

Planlı gebelik	n	%
Hayır	60	61,9
Evet	37	38,1
Toplam	97	100

Gebeler arasında gebelik öncesi danışmanlık hizmeti alanların sayısı 27'dir (% 27,8). Yani gebelerimizin % 72,2'si gebelik öncesi ve sırasında dikkat etmeleri gereken hususlarla ilgili bilgi sahibi olmadan gebe kalmışlardır (Tablo 7).

Tablo 7. Gebelik öncesi danışmanlık hizmeti alanların oranı

Danışmanlık hizmeti	n	%
Hayır	70	72,2
Evet	27	27,8
Toplam	97	100

Gebelik öncesi folik asit preparatı almaya başlayanlar 8 kişi (% 8,2) olup bunlardan sadece 5 tanesi gebelikten bir ay önce başlamak üzere folik asit preparatı almıştır. Diğer üç hasta gebelik öncesi iki veya üç hafta süreyle almıştır (Tablo 8-9).

Tablo 8. Gebelik öncesi folik asit kullananların oranı

Gebelik öncesi folat kullanımı	n	%
Hayır	89	91,8
Evet	8	8,2
Toplam	97	100

Tablo 9. Gebelikte folik asit kullananların oranı

Gebelikte folat kullanım	n	%
Hayır	58	59,8
Evet	39	40,2
Toplam	97	100

Çalışmamızda gebelik öncesi en az bir ay süreyle ve gebeliğinde ilk trimester boyunca folik asit desteği alan gebelerin doğru sürede folik asit aldığı kabul edilmiştir. Buna göre doğru sürede folik asit desteği alan gebelerin sayısı beştir (% 5,2) (Tablo 10).

Tablo 10. Doğru sürede folik asit kullanımı

Doğru sürede folik asit kullanımı	n	%
Hayır	92	94,8
Evet	5	5,2
Toplam	97	100

Hastalarımızın folik asitin gebelikteki rolünden haberdar olup olmadıklarını sorguladığımızda gebe grubundaki hastaların sekiz tanesi (% 8,2) (Tablo10), kontrol grubundaki hastaların 10 tanesinin (% 10,2) sorumuza doğru cevap verdikleri görülmüştür. Konu ile ilgili bilinç düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı anlaşılmıştır ($p=0,412$) (Tablo11).

Tablo 11. Folik asitin fonksiyonunu bilen gebelerin oranı

Fonksiyon	n	%
Hayır	89	91,8
Evet	8	8,2
Toplam	97	100

Tablo 12. Kontrol ve gebe grubunun folik asitin rolünden haberdar olma durumlarının karşılaştırılması

Fonksiyon	Kontrol		Gebe		p
	n	%	n	%	
Hayır	88	89,8	89	91,8	0,412
Evet	10	10,2	8	8,2	
Toplam	98	100	97	100	

Eritrosit içi folik asit düzeylerini incelediğimizde kontrol grubundaki hastaların ortalamaları $656,9 \pm 244,8$ iken gebelerde $553,7 \pm 233,1$ ’dir ($p=0,003$) (Tablo 13). Gebeler arasında folik asit preparatı alan grubun eritrosit içi folik asit düzeyi ortalaması $640,6 \pm 299,6$; iken almayan grubun ortalaması $495,2 \pm 151,7$ ’dir ($p=0,037$) (Tablo 14). Kontrol grubunun eritrosit içi folat düzeyi ortalaması gebe grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken gebe grubunda da folat desteği alanların ortalaması almayanlara göre anlamlı derecede yüksektir.

Tablo 15’te üç grup için ikili karşılaştırmalara dair p değerleri gösterilmiştir. Üç grup aynı anda karşılaştırıldığında eritrosit içi folat düzeyi açısından aralarında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,330$). Ancak kontrol grubu ile folik asit desteği almayan gebeler arasında anlamlı fark vardır ($p=0,0001$). Buna ek olarak folik asit alan ve almayan gebeler arasında da anlamlı fark vardır ($p=0,037$).

Tablo 13. Çalışma ve kontrol gruplarının eritrosit içi folik asit düzeyleri

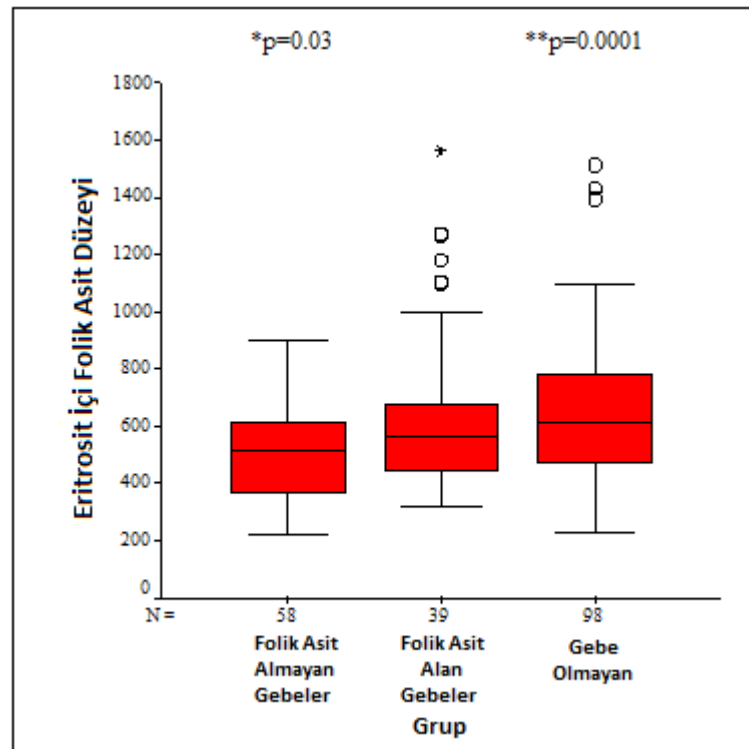
	Gebe		Kontrol		
	Ortalama±SS	Ortanca (AS-ÜS)	Ortalama±SS	Ortanca (AS-ÜS)	p
Folik asit düzeyi (ng/ml)	553,7±233,1	517,0 (223-1563)	656,9±244,8	612,0 (230-1513)	0,003

Tablo 14. Folik asit kullanan ve kullanmayan gebeler ile kontrol grubunun eritrosit içi folik asit düzeyleri

	Folik asit almayan gebeler		Folik asit alan gebeler		Kontrol		p
	Ortalama±SS	Ortanca (AS-ÜS)	Ortalama±SS	Ortanca (AS-ÜS)	Ortalama±SS	Ortanca (AS-ÜS)	
Folik asit düzeyi (ng/ml)	495,2±151,7	508,5 (223-900)	640,6±299,6	559,0 (315-1563)	656,9±244,8	612,0 (230-1513)	0,330

Tablo 15. Eritrosit içi folik asit düzeyi için ikili karşılaştırmalar

	Gebe-folik asit alan	Kontrol
Gebe-folik asit almayan	0,037	0,0001
Gebe-folik asit alan		0,278

**Şekil 10. Eritrosit içi folik asit düzeyi**

Grupların eritrosit içi folik asit düzeyleri NTD açısından düşük riskli kabul edilen 410 ng/ml değerinin altı ve bu değerin üstü şeklinde de incelenmiştir. Bununla ilgili oranlar Tablo 16’da verilmiştir. Kontrol grubundaki hastaların 10 tanesinin (% 10,2)

gebe grubundaki hastaların 25 tanesinin (% 25,8) folik asit düzeyleri NTD açısından koruyucu olduğu düşünülen 410 ng/ml'nin altında bulunmuştur. İki grup arasında risk taşıyan kadınların sayısı bakımından anlamlı fark vardır (0,005). Gebeler arasında eritrosit içi folik asit düzeyi yetersiz kabul edilen 25 hastadan 18 tanesi gebelikleri sürecinde folik asit desteği almayan hastalardır. Tablo 17'de ise gebe grubu folik asit desteği alanlar ve almayanlar şeklinde ikiye bölünmüştür.

Tablo 16. Çalışma ve kontrol gruplarının artmış NTD riski açısından karşılaştırılması

Folik asit düzeyi (ng/ml)	Kontrol		Gebe		p
	n	%	n	%	
<410	10	10,2	25	25,8	0,005
≥410	88	89,8	72	74,2	
Toplam	98	100	97	100	

Tablo 17. Folik asit kullanan ve kullanmayan gebeler ile kontrol grubunun eritrosit içi folik asit düzeyleri

Folik asit düzeyi (ng/ml)	Gebe				Kontrol		p
	Folik asit almayan		Folik asit alan				
	n	%	n	%	n	%	
<410	18	31,0	7	17,9	10	10,2	0,005
≥410	40	69,0	32	82,1	88	89,8	
Toplam	58	100	39	100	98	100	

Çinko düzeyleri açısından hastalar analiz edildiğinde gebe grubu için ortalama serum çinko düzeyinin $9,1 \pm 1,1$; kontrol grubu için ortalama $9,4 \pm 1,2$ olduğu görülmüştür. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,113$). Gebe grubunda veya kontrol grubunda çinko eksikliği görülmemiştir. Veriler Tablo 18'de sunulmuştur.

Tablo 18. Çalışma ve kontrol gruplarının serum çinko düzeyleri

	Gebe		Kontrol				p
	Ortalama	Ortanca	AS-ÜS	Ortalama	Ortanca	AS-ÜS	
CiNKODUZ	$9,1 \pm 1,1$	9,2	7-12	$9,4 \pm 1,2$	9,2	7-13	0,113

5. TARTIŞMA

Folik asit tek karbonlu moleküllerin metabolizmasında ve DNA-RNA biyosentezinde anahtar role sahip bir koenzimdir. Kişinin folik asit ihtiyacı; yaşamının farklı dönemlerinde hücrel çoğalma faaliyetlerinin artmasına bağlı olarak artar. Gebelik de bu dönemlerden biridir. Gebelikte kan hacminin artışı ile fetoplasental büyüme ve gelişmeyi sağlamak üzere hücre bölünmesinin hızlanması folat ihtiyacını artırır. Nöral tüp defektleri, etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel anomalilerdir. Folik asitin NTD ile bağlantısı ilk olarak Hibbard^{102,103} ve Smithells¹⁰⁴ tarafından gösterilmiştir. Bindokuz yüz doksanlarda yapılan çalışmalar ile folik asitin NTD'nin engellenmesindeki rolü kanıtlanmış ve uluslararası sağlık örgütleri ve birçok ülkenin sağlık servisleri tarafından üreme çağındaki kadınların günde 0,4 mg folik asit almaları önerilmiştir.

Daly ve arkadaşları 1995 yılında kontrollü bir vaka çalışmasıyla eritrosit içi folik asit düzeyi ile NTD arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. Söz konusu çalışma Dublin'de üç hastanede yapılmış, bu hastanelere Mart 1986 ve 1990 arasında başvuran gebe kadınlar incelenmiş, 50049 örnek toplanmıştır. Bu kadınlardan % 70'i bu üç hastaneden birinde doğum yapmıştır. Sonuçlar incelendiğinde 700 nmol/l'nin altındaki seviyeler için, 900 nmol/l ile kıyaslandığında, NTD riski üç kat artmaktadır. 900 nmol/l seviyesi, NTD insidansını en aza indirmek için gerekli olan eritrosit folat konsantrasyonu olarak kabul edilmiştir.¹⁰⁵ Norworthy ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladıkları bir çalışmaya göre günlük 0,4 mg folik asit alımı 12 haftanın sonunda eritrosit içi folat düzeylerini 615 nmol/l seviyesinden 1053 nmol/l seviyesine yükseltmiştir.¹⁰⁶ Bu çalışmalarda eritrosit içi folat düzeylerine bakılmasının sebebi eritrosit içi folat seviyesinin dokulardaki folat deposunu yansıtmasıdır. Diğer taraftan serum folat düzeyi diyetle birlikte anlamlı dalgalanmalar gösterebilmektedir. Folatın diyetten çekilmesinin ardından serum düzeyleri üç hafta içerisinde düşerken eritrosit içi folat düzeyi üç-dört ay boyunca normal değerlerde seyretmektedir.⁵³ Baroz ve arkadaşları ise Kanada'da yaptıkları bir çalışmada üreme çağındaki kadınların eritrosit içi folat düzeylerini değerlendirmişlerdir. Elde edilen değerlerin unlu gıdalara folik asit eklenmesinden önceki ve eklendikten sonraki yıllara göre dağılımına bakmışlardır. Gıda takviyesi uygulamasından sekiz yıl sonra, 2006 yılında, üreme çağındaki kadınların % 40'ının,

gebelerin ise % 36'sının eritrosit içi folat düzeylerinin NTD açısından koruyucu değer kabul edilen 900 nmol/l'nin (410 ng/ml) altında kaldığını görmüşlerdir.⁵³ Bizim çalışmamızda tüm gebeler arasında eritrosit içi folik asit düzeyi 410 ng/ml'nin altında olanların oranı % 25,8'dir. Bu oran folik asit desteği alan gebelerimiz için % 17,9'dur.

Folik asitin nöral tüp defekti oluşumunu ve rekürrensini önlediğini ortaya koyan yakın zamanlı bir derleme ise 2010 yılında Cochrane tarafından sunulmuştur. Bu derlemede 5 çalışma gözden geçirilmiştir ve sonuçlar folik asit alımının NTD açısından koruyuculuğunu desteklemektedir. Bunun yanında folik asit kullanımına bağlı kısa dönemde ortaya çıkan herhangi bir yan etki tanımlanmamıştır.¹⁰⁷

Yapılan çalışmalar gebelerin önerilen miktarda folik asit almalarının diyet ile mümkün olmadığını göstermektedir. Knodo ve arkadaşları 2011 Nisan ayında yayınladıkları bir çalışmada Japonya'da 641 gebenin diyetini incelemiş ve günlük folik asit alımının, bu ülkede üreme çağındaki kadınlara önerilen miktar olan 440 microgramı geçmediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada gebeler arasında diyetle günlük folat alımının en düşük olduğu dönemin ilk trimester olduğu görülmüştür.¹⁰⁸ Bu durumun olası sebepleri gebelerin folik asitin önemi ile ilgili bilinçli olmamaları veya gebelikte ortaya çıkan bulantı ve kusmalara bağlı olarak dengeli diyet alamamaları olabilir.

Folik asitin NTD oluşumu üzerindeki etkisi çok iyi biliniyor olmasına rağmen birçok ülkede kadınların günlük 0,4 mg folik asit tableti almaları ile ilgili öneriye uyumları da yeterli değildir. Amerika'da üreme çağındaki kadınların % 32'si, Hollanda'da % 26-47'si, Batı Avustralya'da % 30'u günlük folik asit desteği almaktadır.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Diğer Avrupa ülkelerinde durumun daha da olumsuz olduğu görülmüştür.^{78,112} Canfield ve arkadaşları 2000-2001 yılları arasında Teksas'ta bir çalışma yürütmüşlerdir. Çalışmanın amacı NTD açısından yüksek riskli kadınların folik asitin rolünden haberdar olup olmadıkları ve günlük folik asit desteği alıp almadıklarını belirlemektir. Çalışmaya göre NTD'li çocuk sahibi olan 195 kadının % 56,4'ü folik asiti biliyor ve kullanmakta, sağlıklı bebeği olan 223 anne arasında folik asit bilinci ve kullanma oranı ise % 25,6'dır.¹¹³ Sonuç olarak NTD ile etkilenmiş gebelik öyküsü olan kadınların % 43'ü önerilen folik asiti almamaktadır. Bu kadınların sonraki gebeliklerinin NTD ile etkilenme riskinin % 1-2 olduğu göz önüne alındığında mevcut tablo ciddidir. Nihayetinde Amerika'nın Kuzey Dakota Eyaleti'nde Kasım 2008 ve Nisan 2009 arasında bir bilinçlendirme kampanyası yürütülmüş, bu kampanya ile

medya kanalları ve kişisel yollar kullanılarak ulusal halk sağlığı servisinin günlük folik asit alımı ile ilgili önerisi duyurulmaya çalışılmıştır. Kampanyadan önce ve kampanyadan sonra folik asitten haberdar olma oranları değişmemiş (% 75,6 ve % 75,4) ancak kampanyadan sonra folik asit alan kadınların oranının arttığı görülmüştür. Buna rağmen kampanyadan sonra bile folik asit desteği almayanların oranının % 40,4 olduğu görülmüştür.¹¹⁴

İsveç'te yapılan 2011 yılına ait bir pilot çalışmada dört antenatal kliniğe bir ay içerisinde başvuran 270 gebeye, gebeliklerinin planlı olup olmadığı sorulmuştur. Planlayarak gebe kalanların oranı dörtte üçtür. Bu çok iyi bir oran olmasına rağmen gebelerin yalnızca beşte biri gebelik planladıkları dönemde folik asit desteği almışlardır.¹¹⁵ Bizim çalışmamızda da sonuçlar, gebelikte folik asitin öneminden haberdar olma ve folik asit desteği alma anlamında olumlu değildir. Çalışmaya katılan gebelerin % 8,2'si folik asitin gebelikteki rolünü biliyor, % 8,2'si gebelik öncesi dönemden başlayarak folik asit desteği almıştır ve % 40,2'si gebelik sürecinde folik asit almaktadır. Kontrol grubundaki hastaların ise % 10,2'si folik asitin gebelikteki rolünden haberdardır.

Çalışmamızın sonuçları göstermektedir ki birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında değerlendirilmesi gereken folik asit ile ilgili bilinç düzeyi yeterli değildir.

Folik asitin bir öneri olarak sunulmasından sonra yapılan birtakım insidans-prevalans çalışmaları da bu politikanın işlevinin yetersiz olduğunu ortaya koymaktadır. Stoll ve arkadaşları Fransa'da yaptıkları bir çalışmada 1995 yılında ulusal bir öneri olarak sunulan folik asit önerisinin etkinliğini incelemişlerdir. Ülkede NTD insidansının 1995 yılından önce ve sonra farklı olmadığı görülmüştür.⁹³ İsviçre'de üreme çağındaki kadınların folik asit desteği almaları 1996 yılında ulusal bir öneri olmuştur. Poretti ve arkadaşları İsviçre'de 2001-2007 yılları arasında meydana gelen doğumları incelemiş ve yıllık NTD prevalansının 1000 canlı doğumda 0,13 olduğunu görmüştür, bu ülke için 10 yıl öncesi ile fark yoktur.⁹⁴

Üreme çağındaki kadınlar arasında folik asit alımının yetersiz olmasının nedenlerinden biri; sağlık çalışanları tarafından gebelikte folik asit alımının önemi ile ilgili yeterince bilgilendirilmemeleri olabilir. Kadınların folik asit almaları ile ilgili bir diğer problem ise plansız ortaya çıkan gebeliklerdir. Plansız meydana gelen gebeliklerde kadınlar 4-8. haftaya kadar gebe olduklarının farkında değildirler. Gebelik

sürecinde bu dönem nöral tüpün geliştiği dönemdir. Dolayısıyla bu dönemde NTD açısından koruyucu miktar olduğu bilinen 0,4 mg/gün folik asiti alıyor olmaları gerekirken almamaktadırlar. Çalışmamıza katılan gebelerin % 38,1'inin gebelikleri planlı gerçekleşmiştir. Diğer çalışmalarla birlikte bizim çalışmamızın sonuçları, sadece folik asit tabletleri önermenin ve üreme çağındaki her kadının bu öneriye uymasını beklemenin başarılı bir yaklaşım olmadığı yönündedir. Bu durumda perikonsepsiyonel dönemde mümkün olduğunca çok kadının folik asit almasını sağlamanın yolları aranmalıdır.

Bindokuz yüz doksansekiz yılında Amerika ve Kanada'da unlu gıdalara folik asit eklenmesi zorunlu kılınmıştır. Daha sonra birçok ülkenin sağlık politikası kapsamında yer alan bu uygulama 2007 yılına gelindiğinde 54 ülkede yaygınlaşmıştır.¹¹⁶ Gıdalara eklenen folik asit miktarları ülkeler arasında küçük farklılıklar göstermektedir. Unlu gıdalara folik asit eklenmesinin amacı üreme çağındaki kadınların günlük folat alımlarını % 30'dan % 70'e çıkarmak olmuştur.¹⁰¹ Başka bir deyişle gıda takviye programlarının uygulandığı ülkelerde kadınların gıdalarla folik asit alımları 100 microgram/gün veya önerilen günlük dozun % 25'i kadar arttırılmak istenmiştir.¹¹⁷

Ürdün'de 2002-2004 yılları arasında unlu gıdalara folik asit eklenmesi zorunlu hale getirilmiştir. Amarin ve arkadaşları tarafından kuzey Ürdün'de yapılan bir çalışmada 61 447 canlı doğum incelenmiş ve nöral tüp defekti insidansı 2000-2001, 2002-2004, 2005-2006 olmak üzere üç periyotta ortaya koyulmuştur. Folik asit fortifikasyonu öncesi periyotta NTD insidansı 1000 canlı doğumda 1,85 iken, fortifikasyon döneminde 1000 canlı doğumda 1.07, fortifikasyon sonrası ise insidans bin canlı doğumda 0.95 bulunmuştur. Sonuç olarak gıda takviyesi ile NTD insidansı % 49 oranında düşmüştür.¹¹⁸ Besser ve arkadaşları Amerika'nın Atlanta eyaletinde 1968-2003 yılları arasında anensefali ve spina bifidanın epidemiyolojik değişimini incelemişlerdir. Amerika'da unlu gıdalara folik asit eklenmesinin zorunlu kılındığı 1998 yılı da bu çalışmanın kapsadığı aralıktadır. Prevalanslar incelenirken ele alınan dönem üç periyoda ayrılmıştır; Periyot1 (1968-1981), Periyot2 (1981-1993) ve Periyot3 (1994-2003). Sonuçta 1968-2003 yılları arasında anensefali ve spina bifida prevalansının düştüğü görülmüştür. Periyot1, 2 ve 3 için yıllık değişim oranları anensefali için sırasıyla -% 6,9, -% 2,9 ve -% 6,8 iken spina bifida için sırasıyla -% 7,1, -% 7 ve -% 6,2'dir. Dolayısıyla zorunlu gıda takviyesinin başladığı dönemi içine alınan

periyotta meydana gelen düşüş daha önceki trendin bir parçası olabilir.³² Amerika’da CDC’nin 2004 yılında açıkladığı rapora göre NTD ile etkilenmiş gebeliklerin sayısı 1995-1996 yılları arasında 4000 iken, 1999-2000 yılları arasında bu sayı 3000 olmuştur. NTD ile etkilenmiş gebeliklerin sayısındaki bu azalma gıda takviye programının başarısının altını çizmektedir.¹¹⁹

İlk trimester gebeliği olan hastalar arasında günlük folik asit desteği alanların oranı oldukça düşüktür, bunun yanında gebelik öncesi folik asit desteği alanların sayısı ise yok denecek kadar azdır. Üreme çağındaki kadınların folik asit tüketimini arttırmak üzere yapılacak girişimler çok yönlü olmalıdır. Hedeflerimiz; perikonsepsiyonel danışmanlık hizmetlerini iyileştirmek, diyet alışkanlıklarını düzenlemek, folik asit tabletlerinin kullanımını arttırmak ve gıdalara folik asit eklemek olabilir.

Gebelik planlayan her kadın bu dönemde bir aile hekiminden veya kadın hastalıkları ve doğum uzmanından danışmanlık almamaktadır. Bu bağlamda aile hekimlerinin üreme çağındaki kadınlara daha fazla ulaşması ve folik asit kullanımını desteklemesi sağlanabilir. Sağlık ocaklarının birinci basamak olduğu düşünüldüğünde, herhangi bir sebeple bu merkezlere başvuran kadınların burada folik asit ve NTD ile ilgili afişler görmeleri en azından meraklarını uyandırabilir. Ülke çapında, güvenilir ve tanınmış kişilerin katıldığı kampanyalar faydalı olacak, ayrıca popüler televizyon programlarında folik asit ile ilgili mesajlar verilmesi özellikle düşük sosyoekonomik düzeydeki kadınlara ulaşılmasını sağlayacaktır. Hollanda’nın örnek gösterilebileceği bir uygulama ise eczanelerde satılan oral kontraseptif ilaç paketlerinin üzerinde folik asit ile ilgili bir çıkartma olmasıdır.¹²⁰ Dewalle ve arkadaşları 2008’de yayınladıkları bir çalışmada bu uygulamanın işlevini vurgulamışlardır. Bu çalışmaya göre gebe kalmadan önce oral kontraseptif kullanan 218 kadından % 68’i önerilen periyotta (gebelik öncesi en az bir ay ve gebelikte birinci trimester boyunca) folik asit kullanmıştır.¹²⁰

Literatürde maternal serum, saç, çinko düzeyi ile fetal serum çinko düzeyinin NTD riski ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar vardır.⁵⁷⁻⁶⁴ Bu yayınlar folik asite ek olarak gebelerde, çinko desteğini de önermektedir. Ancak çalışmamızın sonuçlarına göre üreme çağındaki kadınlarda serum çinko düzeyi eksikliği görülmemiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Nöral tüp defekti ile etkilenmiş gebeliklerin önlenmesine yönelik sağlık hizmetlerinin yeterliliğini değerlendirdiğimiz ve hastaların eritrosit içi folik asit ve serum çinko düzeylerine baktığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır;

1. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir ($p=0,147$).

2. Çalışma grubunda planlı olmayan gebeliklerin oranı % 61,9'dur.

3. Gebelerin % 72,2'si gebelik öncesinde danışmanlık hizmeti almamış, gebeliğe hazırlık sürecini yaşamamış ve karşılaşılabilecekleri sorunlarla ilgili bilgi sahibi olmadan gebe kalmışlardır.

4. Çalışma grubunda folik asitin fonksiyonunu bilmeyenlerin oranı % 91,8 iken kontrol grubunda % 89,8'dir. İki grup arasında folik asitin gebelikteki rolünden haberdar olma açısından fark yoktur ($p=0,412$).

5. Gebeler arasında doğru sürede folik asit kullananların oranı sadece % 5,2'dir.

6. Grupların eritrosit içi folik asit düzeyleri değerlendirildiğinde çalışma grubundaki hastaların % 25,8'inin, kontrol grubundaki hastaların ise % 10,2'sinin NTD ile etkilenmiş bir gebeliğe sahip olma riskinin arttığı görülmüştür.

7. Çinko düzeylerine bakıldığında çalışma ve kontrol grubunun serum çinko düzeyleri ortalamalarının istatistiksel olarak farklı olmadığı bulunmuştur ($p=0,113$). Ne kontrol grubunda ne de çalışma grubunda çinko eksikliği saptanmıştır.

8. Üreme çağındaki kadınlar planlayarak gebe kalmalı, konsepsiyon öncesi bir ay ve gebelikte birinci trimester boyunca günlük folik asit desteği almalıdır.

9. Tüm kadınların diyetle yeterli folik asit alamayacakları ve düzenli folik asit tableti alamayabilecekleri düşünüldüğünde dünyada birçok ülkede faydasının görülmesi nedeniyle unlu gıdalara folik asit eklenmesinin anne ve çocuk sağlığı açısından yararlı olacağı düşünülmektedir.

10. Koruyucu hekimlik bakış açısı ile planlanacak çalışmalar birinci basamak sağlık kuruluşlarının sorumluluğunda yürütülmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. **Ermış BH, Erdoğan C.** Merkezi Sinir Sistemi Anomalileri, *Obstetrik Maternal-Fetal tıp & Perinatoloji*, Ankara, **2001**;283-99.
2. **Kibar Z, Capra V, Gros P.** Toward understanding the genetic basis of neural tube defects. *Clin Genet* **2007**; 71: 295-310.
3. **Muller F.** Prenatal biochemical screening for neural tube defects, *Childs Nerv Syst* **2003**;19:433-5.
4. **Bassuk AG, Kibar Z.** Genetic Basis of Neural Tube Defects, *Semin Pediatr Neurol* **2009**; 16:101-10.
5. **Botto LD, Moore CA, Khoury MJ.** Neural tube defects. *N Engl J Med* **1999**; 341:1509-19.
6. **Wald N, Sneddon J.** Prevention Of Neural Tube Defects: Results Of The Medical Research Council Vitamin Study, *Lancet*, **1991**; 338:131-7.
7. **Andrew E, Dudas I.** The New England Journal of Medicine. *Boston*, **1992**; 1832.
8. **Eric RD, Timothy MG, Heather CE, John RG, Michel V, Marcy CS.** Human neural tube defects: Developmental biology, epidemiology, and genetics, *Neurotoxicology and Teratology* **2005**; 27: 515-24.
9. **Tontori DP, Rossi A, Cama A.** Spinal dysraphism: a review of neuroradiological features with embryological correlations and proposal for a new classification, *Neuroradiology*, **2000**; 42:471-91.
10. **Rossi A, Biancheri R, Camab A, Piatelli G, Ravegnani M, Tortori DP.** Imaging in spine and spinal cord malformations, *European Journal of Radiology*, **2004**; 50:177-200.
11. **Nicholas DE, Andrew JC.** Development of the vertebrate central nervous system: formation of the neural tube, *Prenat Diagn* **2009**; 29:303-11.
12. **John BW.** Neural Tube Closure and Neural Tube Defects: Studies in Animal Models Reveal Known Knowns and Known Unknowns, *American Journal of Medical Genetics Part C*, **2005**; 135C:59-68.
13. **Andrew J, Nicholas DE, Jennifer NM.** The Genetic Basis Of Mammalian Neurulation, October **2003**; 784-94.
14. **Jennifer JB, Aline B, Kristen L, Kroll P.** Reviewed Forum Neural Induction Takes a Transcriptional Twist, *Developmental Dynamics* **2001**; 222:315-27.

15. **Claudio DS.** Neural induction: 10 years on since the 'default model', *Current Opinion in Cell Biology* **2006**; 18:692-7.
16. **Wallingford JB, Fraser SE, Harland RM.** Convergent extension: The molecular control of polarized cell movement during embryonic development. *Dev Cell* **2002**; 2:695-706.
17. **Keller R, Shook D.** The forces that shape embryos: physical aspects of convergent extension by cell intercalation, *Phys Biol* **2008**; 5(1):015007.
18. **Shum ASW, Copp AJ.** Regional differences in morphogenesis of the neuroepithelium suggest multiple mechanisms of spinal neurulation in the mouse. *Anat Embryol* **1996**; 194:65-73.
19. **Jean F, Ois C, Gary C.** Schoenwolf, Towards a Cellular and Molecular Understanding of Neurulation, *Developmental Dynamics* **2001**; 221:117-45.
20. **Van AMI, Kalousek DK, Chernoff GF.** Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet* **1993**; 47:723-43.
21. **Schoenwolf GC.** Histological and ultrastructural studies of seconder neurulation of mouse embryos. *Am J Anat* **1984**; 169:361-74.
22. **Copp AJ, Brook FA.** Does lumbosacral spina bifida arise by failure of neural folding or by defective canalisation? *J Med Genet* **1989**; 26:160-6.
23. **Davis CF, Young DG.** Papers presented at the Annual International Congress of the British Association of Paediatric Surgeons, *Journal of Pediatric Surgery*, **1991**; 516-8.
24. **Ehara H, Ohno K, Ohtani K, Koeda T, Takeshita K.** Epidemiology of spina bifida in Tottori Prefecture, Japan, 1976-1995. *Pediatr Neurol* **1998**; 19(3):199-203.
25. **Pilu G.** *Ultrasound evaluation of neural axis in Ultrasonography in Obstetrics and Gyneacology Callen*, Saunders Elsevier: Philadelphia, **2008**; 363-391.
26. **Shurtleff DB.** Epidemiology of neural tube defects and folic acid, *Cerebrospinal Fluid Research* **2004**; 1:5.
27. **Erickson M, James LM.** Etiologic heterogeneity of neural tube defects: clues from epidemiology. *Am J Epidemiol* **1982**; 115:538-48.
28. **Sever LE.** An epidemiologic study of neural tube defects in Los Angeles County II. Etiologic factors in an area with low prevalence at birth. *Teratology* **1982**; 25:323-34.

29. **Dolk H, De Wals P, Gillerot Y.** Heterogeneity of neural tube defects in Europe: the significance of site of defect and presence of other major anomalies in relation to geographic differences in prevalence. *Teratology* **1991**; 44:547-59.
30. **Elwood JM, Little J, Elwood JH.** Epidemiology and control of neural tube defects. New York: Oxford University Press, **1992**; 44-9.
31. **Yen IH, Khoury MJ, Erickson JD.** The changing epidemiology of neural tube defects. United States, 1968–1989. *Am J Dis Child* **1992**; 146:857-61.
32. **Besser LM, Laura JW, Janet DC.** Interpreting Changes in the Epidemiology of Anencephaly and Spina Bifida following Folic Acid Fortification of the U.S. Grain Supply in the Setting of Long-term Trends, Atlanta, Georgia, 1968–2003, Birth Defects Research (Part A) **2007**; 79:730-6.
33. **Araceli B, Ben A, Helen D, Nicola A, Martin H, Andrea B.** Preventing neural tube defects in Europe: A missed opportunity, *Reproductive Toxicology* **2005**;393-402.
34. **Annamari N, Hakan R, Bengt K.** The incidence of spina bifida in Sweden 1973-2003: The effect of prenatal diagnosis, *European Journal of Public Health*, **2006**; 660-2.
35. **Himmetoğlu O, Tıraş MB, Gürsoy R, Karabacak O, Şahin I, Onan A.** The incidence of congenital malformations in a Turkish population, *Int J Gynaecol Obstet*, **1996**; 55:117-21.
36. **Kibar Z, Capra V, Gros P.** Toward understanding the genetic basis of neural tube defects, *Clin Genet* **2007**; 71:295-310.
37. **Sally AL.** Non-multifactorial Neural Tube Defects, *American Journal of Medical Genetics Part C* **2005**; 135C:69-76.
38. **Chen CP.** Syndromes, Disorders and Maternal Risk Factors Associated With Neural Tube Defects (I), *Taiwan J Obstet Gynecol* **2008**; 47(1):1-9.
39. **Morbidity and Mortality Weekly Report, Racial/Ethnic Differences in the Birth Prevalence of Spina Bifida - United States, 1995-2005**, **2009**; 53-7.
40. **Simon MM, Russell J, Joseph R.** Pathophysiology, Prevention and Potential Treatment of Neural Tube Defects, Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews **2000**; 6:6-14.
41. **Ivon JM, Linden VD, Lydia AA, Sandra GH, Henk JB.** Symposium on 'Micronutrients through the life cycle' Genetic variation in genes of folate metabolism and neural-tube defect risk, *Proceedings of the Nutrition Society* **2006**; 65:204-15.
42. **Piedrahita JA, Oeteme B, Bennett GD.** Mice lacking the folic acid-binding protein Folbp1 are defective in early embryonic development. *Nat Genet* **1999**; 23:228-32.

43. **Chen CP.** Syndromes, Disorders And Maternal Risk Factors Associated With Neural Tube Defects (II), *Taiwan J Obstet Gynecol* **2008**; 47(1):10-17.
44. **Chen CP.** Syndromes, Disorders And Maternal Risk Factors Associated With Neural Tube Defects (III), *Taiwan J Obstet Gynecol* **2008**; 47(2):131-140.
45. **Patrizia DM, Elisa M, Samantha M, Valeria C.** Current perspectives on the genetic causes of neural tube defects, *Neurogenetics* **2006**; 7:201-21.
46. **Gary MS, Ellen MV, Donna S.** Risk of Neural Tube Defect\p=m-\Affected Pregnancies Among Obese Women, *JAMA*. **1996**; 275:1093-6.
47. **Michele CL, Muin JK, Xinpei L, Teofil C.** Maternal Flu, Fever, and the Risk of Neural Tube Defects: A Population-based Case-Control Study, *Am J Epidemiol* **1994**; 140:244-55.
48. **Matalon S, Schechtmanc S, Goldzweigd G, Ornoya A.** The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures, *Reproductive Toxicology* **2002**; 16:9-17.
49. **Geisel J.** Folic Acid and Neural Tube Defects in Pregnancy A Review, *J Perinat Neonat Nurs* **2006**; 17:268-79.
50. **Hernández-Díaz S, Martha MW, Alexander MW, Allen AM.** Neural Tube Defects in Relation to Use of Folic Acid Antagonists during Pregnancy, Vol. 153, No. 10 *Printed in U.S.A.* **1999**; 47-51.
51. **Samren EB, Van Duijin CM, Christiaens GC, Hoffman A, Lindhout D.** Antiepileptic drug regimens and major kongenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol*. November **1999**; 46(5):739-46.
52. ACOG educational bulletin. Seizure disorders in pregnancy. Number 231, December 1996. Comittee on educational bulletins of ACOG. *Int J Gyneacol Obstet*. **1997**; 56(3):279-86.
53. **Tamura T, Picciano MF.** Folat and human reproduction. *Am J Clin Nutr* **2006**; 83:993-1016.
54. **Bar-Oz B, Koren G, Nguyenb P, Bhushan M.** Kapurb, Folate fortification and supplementation-Are we there yet?, *Reproductive Toxicology* **2008**; 25:408-12.
55. **Wagner C.** Biochemical role of folate in celular metabolism. In: Bailey LB, ed. Folate in health and disease. New York, NY: Marcel Dekker, **1995**: 23-42.
56. **David G.** The etiology of neural tube defects: the role of folic acid, *Childs Nerv Syst* **2003**; 19:537-9.
57. **Arjun CD, Mohammod S, Mohammad AM, Mohammad KN, Laxmi S, Shahana A.** Maternal and Neonatal Serum Zinc Level and Its Relationship with Neural Tube Defects, *Health Popul Nutr* **2010**; 28(4):343-50.

58. **Tamura T, Goldenberg RL.** Zinc nutriture and pregnancy outcome. *Nutr Res* **1996**;16:139-81.
59. **Cengiz B, Söylemez F, Öztürk E, Cavdar AO.** Serum zinc, selenium, copper, and lead levels in women with second-trimester induced abortion resulting from neural tube defects: a preliminary study. *Biol Trace Elem Res* **2004**;97:225-35.
60. **Chen CP.** Syndromes, Disorders and Maternal Risk Factors Associated With Neural Tube Defects (VI), *Taiwan J Obstet Gynecol* **2008**; 47(3):267-275.
61. **Zimmerman AW.** Hyperzincemia in anencephaly and spina bifida: a clue to the pathogenesis of neural tube defects? *Neurology* **1984**; 34:443-50.
62. **Mambidge KM, Neldner KH, Walravens PA.** Zinc, acrodermatitis enteropathica and congenital malformations. *Lancet* **1975**; 1:577-8.
63. **Cavdar AO, Bahçeci M, Akar N, Dinçer FN, Erten J.** Maternal hair zinc concentration in neural tube defects in Turkey, *Biol Trace Elem Res.* **1991**; 30(1):81-5.
64. **Ellen MV, Gladys B, Gary MS, Steven JS, Donna MS, Martin K.** Maternal Supplemental and Dietary Zinc Intake and the Occurrence of Neural Tube Defects in California, *American Journal of Epidemiology*, **1999**; 52-7.
65. **Pascal MG, Petronella GP, Ron AW, Dorine WS, Barbara F.** Maternal myo-inositol, glucose, and zinc status is associated with the risk of offspring with spina bifida, *Am J Obstet Gynecol* **2003**;189:1713-9.
66. **Groenen PMW, Klootwijk R, Schijvenaars MM, Straatman H, Mariman ECM, Franke B.** Spina biWda and genetic factors related to myo-inositol, glucose, and zinc, *Molecular Genetics and Metabolism* **2004**; 82:154-61.
67. **Srinivas M, Gupta DK, Rathi SS, Grover JK, Vats V, Sharma JD, Mitra DK.** Association Between Lower Hair Zinc Levels and Neural Tube Defects, *Indian J Pedl* **2001**; 68(6):5158.
68. **Mohammad JG, Azad RM, Abasali K.** Serum Zinc Levels in Newborns with Neural Tube Defects, *Indian Pediatrics*, **2006**; 43(9):809-12.
69. **Cameron M, Moran P.** Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects, *Prenat Diagn* **2009**; 29(4):402-11.
70. **Bruner JP, Tulpan N, Dabrowiak ME, Luker KS, Walters K, Burns P, Reed G.** Upper level of the spina bifida defect: how good are we?, *Ultrasound Obstet Gynecol* **2004**; 24: 612-7.
71. **Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL.** Williams Obstetrics. 23nd ed. New York McGraw-Hill; **2007**.

72. **Burton BK.** Elevated maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP): Interpretation and follow-up. *Clin Obstet Gynecol* **1988**; 31(2):293-305.
73. **Brumfield CG, Cloud GA, Davis RO.** The relationship between maternal serum and amniotic fluid - fetoprotein in women undergoing early amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* **1990**; 163(3):903-6.
74. **Reichler A, Hume RF Jr, Drugan A.** Risk of anomalies as a function of level of elevated maternal serum -fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* **1994**; 171(4):1052-5.
75. **Nadel AS, Green JK, Holmes LB.** Absence of need for amniocentesis in patients with elevated levels of maternal serum alpha-fetoprotein and normal ultrasonographic examinations. *N Engl J Med* **1990**; 323(9):557-61.
76. **Sepulveda W, Donaldson A, Johnson RD.** Are routine alpha-fetoprotein and acetylcholinesterase determinations still necessary at second-trimester amniocentesis? Impact of high-resolution ultrasonography. *Obstet Gynecol* **1995**; 85(1):107-12.
77. **Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD.** Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. RADIUS Study Group. *N Engl J Med* **1993**; 329(12):821-7.
78. **Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R.** Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet* **1986**; 2(8498):72-4.
79. **Ghi T, Pilu G, Segata M, Carletti A, Cocchi G.** Prenatal diagnosis of open and closed spina bifida, *Ultrasound Obstet Gynecol* **2006**; 28:899-903.
80. **Blass H, Eik-Nes S, Isaksen C.** The detection of spina bifida before 10 gestational weeks using two and three dimensional ultrasound, *Ultrasound Obstet Gynecol* **2000**; 16:25-9.
81. **Van den Hof MC, Nicolaides KH, Campbell J, Campbell S.** Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bifida. *Am J Obstet Gynecol* **1990**; 162(2):322-7.
82. **Ball RH, Filly RA, Goldstein RB, Callen PW.** The lemon sign: not a specific indicator of meningomyelocel. *J Ultrasound Med* **1993**; 12(3):131-4.
83. **Nicolaides KH, Gabbe SG, Campbell S, Guidetti R.** Ultrasound Screening for Spina Bifida: Cranial and Cerebellar Signs, *Lancet*, **1986**; 72-4, 12.
84. **Nyberg DA, Mack LA, Hirsch J, Mahony BS.** Abnormalities of fetal cranial contour in sonographic detection of spina bifida: evaluation of the 'lemon' sign. *Radiology* **1988**; 167(2):387-92.
85. **Hunt GM, Poulton A.** Open spina bifida: a complete cohort reviewed 25 years after closure. *Dev Med Child Neurol* **1995**; 37:19-29.

86. **Date I, Yagyu Y, Asari S, Ohmoto T.** Long-term outcome in surgically treated spina bifida cystica. *Surg Neurol* **1993**; 40:471-5.
87. **Zurmohle UM, Homann T, Schroeter C, Rothgerber H, Hommel G, Ermert JA.** Psychosocial adjustment of children with spina bifida. *J Child Neurol* **1998**; 13:64-70.
88. **Forrester MB, Merz RD.** First-year mortality rates for selected birth defects, Hawaii, 1986–1999. *Am J Med Genet* **2003**; 119A(3):311-8.
89. **Dominic NP.** Postnatal management and outcome for neural tube defects including spina bifida and encephalocoeles, *Prenat Diagn* **2009**; 29: 412-9.
90. **Johnson MP, Sutton LN, Rintoul N.** Fetal myelomeningocele repair: short-term clinical outcomes. *Am J Obstet Gynecol* **2003**; 189(2):482-7.
91. **Tulipan N, Leslie N, Suttonc JP, Brunerb BM, Cohend M, Johnstone N, Scott A.** The Effect of Intrauterine Myelomeningocele Repair on the Incidence of Shunt-Dependent Hydrocephalus, *Pediatr Neurosurg* **2003**; 38:27-33.
92. **Joseph P, Tulipan N, George R, George H, Davis DO.** Intrauterine repair of spina bifida: Preoperative predictors of shunt-dependent hydrocephalus, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **2004**; 190(5):1305-12.
93. **Stoll C, Alembik Y, Dott B.** Are the recommendations on the prevention of neural tube defects working?, *European Journal of Medical Genetics* **2006**; 49:461–465
94. **Andrea P, Tanja A, Roland Z.** Eugen Boltshausera Neural tube defects in Switzerland from 2001 to 2007: are periconceptual folic acid recommendations being followed?, *Swiss Med Wkly* **2008**; 138(41-42):608-13.
95. **Mersereau P, Kilker K.** Spina Bifida and Anencephaly Before and After Folic Acid Mandate – United States, 1995-1996 and 1999-2000, **2002**; 66:3-9.
96. **MMWR,** Effectiveness in Disease and Injury Prevention Use of Folic Acid for Prevention of Spina Bifida and Other Neural Tube Defects - 1983-1991, August 02, **1991**;513-6.
97. **American Academy of Pediatrics (AAP).** Pres statement on increasing folic acid levels to prevent neural tube birth defects; **1998**
98. **ACOG.** Folic acid for the prevention of recurrent neural tube defects. ACOG Committee Opinion. Committee on Obstetrics: Maternal and Fetal Medicine Number 120-March 1993. *Int J Gynecol Obstet.* July **1993**; 42(1):75-7.
99. **US Preventive Services Task Force.** Guide to Clinical Preventive Services: Report of US Preventive Services Task Force. 2nd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; **1996**.

100. Food and Drug Administration (FDA). Food standards. *Fed Regist.* **1996**; 61:8781-97.
101. Ottawa, Canada Gazette, Part II, Statutory Instruments **1998**; 549-52.
102. **Hibbard BM.** The role of folic acid in pregnancy; with Particular Reference to Anaemia, Abruption and Abortion. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* **1964**; 71:529-42.
103. **Hibbard BM.** Folates and the fetus. *S Afr Med J Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde* **1975**; 49(30):1223-6.
104. **Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ.** Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Childhood* **1976**; 51(12):944-50.
105. **Leslie ED, Peadar NK, Anne M, Donald GW, John MS.** Folate Levels and Neural Tube Defects Implications for Prevention, *JAMA.* **1995**; 274(21):1698-1702.
106. **Norsworthy B, Skeaff1 CM, Adank1 C, Green1 TJ.** Effects of once-a-week or daily folic acid supplementation on red blood cell folate concentrations in women, *European Journal of Clinical Nutrition* **2004**; 58:548-54.
107. **De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP,** Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects (Review), *The Cochrane Library*, **2010**.
108. **Atsuo K, Yoshimasa A, Kanemitsu S, Masamichi K, Keiu N, Masatoshi S.** Dietary folate intakes and effects of folic acid supplementation on folate concentrations among Japanese pregnant women, *J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol.* **2011**; 37(4): 331-6.
109. **Bailey LB , Rampersaud GC , Kauwell GP** Folic acid supplements and fortification affect the risk for neural tube defects, vascular disease and cancer: Evolving science^{1,2} *The Journal of Nutrition. Bethesda:* **2003**; 133(6):1961-8.
110. **deWalle HE, de Jong-van den Berg LT.** Insufficient folic acid intake in the Netherlands: what about the future? *Teratology* **2002**; 66(1):40–3.
111. **Bower C, Miller M, Payne J, Serna P, de Klerk N, Stanley FJ.** Folate promotion in Western Australia and the prevention of neural tube defects. *Aust N Z J Public Health* **2004**; 28(5):458-64.
112. **Lorenzo DB, Alessandra L, Elisabeth RG, Erickson JD, Stein EV, Pierpaolo M.** International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working?, *BMJ*, **2005**; 330:1-6.
113. **Mark AC, James LA, Waller DK, Susan EP, Celia IK.** Folic Acid Awareness and Use Among Women with a History of a Neural Tube Defect Pregnancy Texas, 2000-2001, *Recommendations and Reports*, **2002**; 51(RR13);16-9.

114. **Julie GR, Kimberly B.** Folic Acid Every Day: An Educational Intervention for Women of Childbearing Age, *Family & Consumer Sciences Research Journal* **2011**; 39(3):246-55.

115. **Tanja T, Jenny S, Margaretha N, Anna B, Margareta L, Andreas R, Clara A.** Pregnancy planning in Sweden – a pilot study among 270 women attending antenatal clinics, *Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology* **2011**; 90(4):408-12.

116. **Maberly G, Emory U, Georgia L, Grummer S, Jefferds ME, Peña-Rosas JP.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in wheat-flour fortification with folic acid and iron-worldwide 2004 and 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2008**; 57(1):8-10.

117. **Harshman MR, Walid RD, .** Folic acid and prevention of neural tube defects, *Le Médecin de famille canadien* **2008**; 54:36-8.

118. **Zouhair OA, Ahmed Z.** Obeidatb, Effect of folic acid fortification on the incidence of neural tube defects, *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, **2010**; 24, 349-51.

119. **Mersereau P, Kilker K.** Battelle Centers for Public Health Research and Evaluation; H Carter, MPH, E Fassett, MS, Spina Bifida and Anencephaly Before and After Folic Acid Mandate - United States, 1995-1996 and 1999-2000, *Weekly*, **2004**; 53(17):362-5.

120. **deWalle HE, de Jong-van den Berg LT.** Ten years after the Dutch public health campaign on folic acid: the continuing challenge, *Eur J Clin Pharmacol* **2008**; 64:539-43.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	: Esra ESER
Doğum Tarihi ve Yeri	: 20.03.1982 / Silifke
Medeni Durumu	: Bekar
Adres	: Yenibarajyolu Mah. 57 Sok. Gülkent Apt. B Blok No:17 Seyhan/ ADANA
Telefon	: 0 (505) 906 24 10
e. mail	: esraaeser@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi	: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi	: -
Görev Yeri	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Dernek Üyelikleri	: Türk Jinekoloji ve Obsterik Derneği
Yabancı Dil(ler)	: İngilizce