

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

**Denizli ilindeki Gebelerin Folik Asit Kullanımı ve Nöral Tüp Defekti ile
İlişkisi Hakkında Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Emre MAT

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Nazan Başak YILDIRIM

DENİZLİ – 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda ve destekte bulunan, gelişmemde büyük katkıları olan sayın hocalarıma, bana hiçbir konuda desteğini esirgemeyen aileme, asistan arkadaşlarıma ve bu tezin hazırlanmasında desteklerini esirgemeyen herkese sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER.....	3
TABLO LİSTESİ.....	4
ÖZET.....	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ VE AMAC.....	8
1. GENEL BİLGİLER.....	9
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3. BULGULAR.....	22
4. TARTIŞMA.....	26
SONUÇLAR.....	32
KAYNAKLAR.....	33

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Türkiye’de NTD insidansı

Tablo 2: Türkiye’de Anensefali insidansı

Tablo 3: Olguların demografik özellikleri

Tablo 4: Grupların kendi içindeki folik asit kullanım sayısı ve yüzdesi

Tablo 5: Folik asite prekonsepsiyonel dönem ve gebelik sonrası başlayan olguların demografik özellikleri

Tablo 6: Gebelerin prekonsepsiyonel dönem ve gebelik sonrası folik asit kullanım sayı ve yüzdeleri

ÖZET

Giriş: Nöral tüp defektleri (NTD), intrauterin dönemde nöral tüpün hatalı kapanması nedeniyle oluşan, etiyojisinde çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol oynadığı yenidoğan kayıplarının yarısından fazlasının nedeni olan merkezi sinir sistemi anomalilerindedir. Türkiye’de yapılan çalışmalarda sıklığının binde 3-5 arasında olduğu görülmüştür. NTD’li çocuk doğum öyküsü olan kadınların NTD riski %2-3’dür. Risk faktörü olarak annede folik asit eksikliği, genetik faktörler, kimyasal maddeler, malnutrisyon, radyasyon ve bazı ilaçlar rol almaktadır. NTD’lerin annenin prekonsepsiyonel ve gebeliğinin ilk üç ayında kullanacağı günde 0,4 mg folik asit ile % 40-80 oranında engellenebileceğini göstermektedir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Pamukkale Üniversitesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğine başvuran gebelerin, prekonsepsiyonel ve ilk trimesterde folik asit preparatı kullanım oranlarını, öğrenim durumları ile ilişkisini, folik asitin önemi ile ilgili bilgilerini ve nöral tüp defekti ilişkisi farkındalıklarını araştırmaktır.

Yöntem: Pamukkale Üniversitesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğine ve Denizli devlet hastanesi doğumevine gebelik takibi için başvuran 17-42 yaş aralığındaki 1200 gebe gönüllü olarak çalışmaya dahil edildi. Gebelerin sosyodemografik özellikleri ile folik asit kullanımı, folik asit ve NTD ilişkisi hakkında bilgi düzeyleri özel olarak oluşturulan bilgi formları kullanılarak sorgulandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan gebeliklerin %70’i planlı olmasına rağmen prekonsepsiyonel dönemde folik asite başlanma oranı %12 olarak saptandı. Eğitim düzeyi arttıkça anket formundaki NTD ve folik asit ile alakalı sorulara doğru yanıt verme ve folik asit kullanım nedenini anlama oranları daha yüksek oranda bulundu. Gebeliğin hiçbir döneminde folik asit kullanmama oranı %34 iken prekonsepsiyonel ve/veya gebeliğin ilk trimesterinde folik asit kullanım oranı %66 olarak saptandı.

Sonuç: Folik asit bilgi düzeyi, NTD ile ilişkisi hakkında farkındalık ve demografik özellikler arasındaki ilişki anket sonuçlarına göre değerlendirilmiştir. Folik asitin doğru bir şekilde kullanımı diğer bölgelerle benzer olmakla birlikte gelişmiş ülkelere göre oldukça düşüktür. Kadınların eğitim düzeyi düşüklüğü ve NTD sıklığı düşünülürse üreme çağındaki tüm kadınların folik asit ile NTD arasındaki ilişki hakkında farkındalık artırılmalıdır

Anahtar Kelimeler: Folik asit, gebelik, nöral tüp defekti

ABSTRACT

Introduction: Neural tube defects (NTDs) are central nervous system anomalies that are the cause of more than half of the neonatal losses, which are caused by faulty closure of the neural tube during the intrauterine period, in which environmental and genetic factors play a role together. It has been observed in studies in Turkey that its frequency is between 3-5 per thousand. The risk of NTD in the children of women with a child birth history with NTD is 2-3%. Folic acid deficiency in the mother, genetic factors, chemicals, malnutrition, radiation and some drugs play a role as risk factors. It shows that NTDs can be prevented by 40-80% with 0.4 mg folic acid per day that the mother will use in preconceptional and in the first trimester of pregnancy.

Objective: The aim of this study is to investigate the preconceptional and first trimester folic acid use rates of pregnant women who applied to Pamukkale University Gynecology and Obstetrics Clinic, its relationship with their educational status, their knowledge about the importance of folic acid and their awareness of the relationship of neural tube defects.

Method: 1200 pregnant women between the ages of 17-42 who applied to Pamukkale University Gynecology and Obstetrics Clinic and Denizli Government Hospital for pregnancy follow-up were included in the study voluntarily. The sociodemographic characteristics of pregnant women and their knowledge levels about folic acid use, folic acid and NTD relationship were questioned using specially created information forms.

Results: Although 70% of the pregnancies included in the study were planned, the rate of starting folic acid in the preconceptional period was found to be 12%. As the education level increased, the rate of answering the questions about NTD and folic acid correctly and understanding the reason for using folic acid were found to be higher. While the rate of not using folic acid in any period of pregnancy was 34%, it was found that preconceptional and / or folic acid use rate in the first trimester of pregnancy was 66%.

Conclusion: The relationship between knowledge level of folic acid, awareness of its relationship with NTD, and demographic characteristics was evaluated according to the results of the questionnaire. The correct use of folic acid is similar to other regions, but it is

very low compared to developed countries. Considering the low education level of women and the frequency of NTD, awareness of the relationship between folic acid and NTD in all women of reproductive age should be increased.

Keywords: Folic acid, neural tube defect, pregnancy



GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin ve omuriliğin meydana geldiği nöral tüp, intrauterin dönemin ilk dört haftasında oluşur. Nedeni henüz tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel etkenlerin rol aldığı düşünülen bazı durumlarda nöral tüp, kapanmasını tamamlayamaz ve anensefali, ensefalosel, meningosel, miyelosel, spina bifida, gibi nöral tüp defektleri (NTD) olarak isimlendirilen izole defekt veya bir genetik sendromun bir parçası olan ciddi doğumsal anomaliler oluşur. Nöral tüp defektleri konjenital kalp hastalıklarından sonra en sık görülen doğumsal anomalidir. Ülkemiz'de yayınlanan bir çalışmada sıklığı binde 3 olarak gösterilmiştir (1). Bu oranın ABD'de binde 2 Avrupa genelinde ise binde 1 olduğu belirtilmektedir. Bölgelere göre bakıldığında NTD'nin, Batı Anadolu' da en düşük Doğu ve Kuzey Anadolu' da en yüksek oranda olduğu görülmektedir.

NTD'lerin hafif formları mevcut neonatal peryotta veya sonraki dönemlerde ciddi morbiditeye yol açar. Bu hastalar ömür boyu devam eden nörolojik, ürolojik ve ortopedik problemler yaşayabilirler. Anensefali gibi ağır formları ise intrauterin dönemde veya doğumdan kısa bir süre sonra ölürlür. Tedavi güçlükleri ve getirdiği manevi yükün yanı sıra sıklıkla uzun soluklu bakım gerektirmektedirler. NTD'li bir yenidoğanın için yaşam boyu bakımı için ABD'de yaklaşık 530.000 dolarlık bir maliyetin gerekmesi hastalığın mali yönünü daha iyi göstermektedir.

Hastalığın risk faktörleri olarak nöral tüp defekti öyküsü, yakın akrabalarda nöral tüp defekti olması, nöral tüp defektli eş, folik asit eksikliği, obezite, tip 1 diabetes mellitus gibi medikal risk faktörleri ve radyasyon, pestisit, kurşun gibi ajan maruziyeti, maternal ateş ve sigara kullanımı gibi medikal olmayan risk faktörleri vardır (2,3,4).

Son yıllarda yapılan çalışmalar folik asitin hücre gelişmesinde ve bölünmesindeki rolünü ve folik asit ve nöral tüp defekti arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmıştır. Prekonsepsiyonel dönem ve gebeliğinin ilk üç ayında günde 0,4 mg folik asit tüketiminin NTD'nin sıklığında azalma sağlayabildiğine dair kanıtlar elde edilmiştir(5). Prenatal tanı sonrası gebeliğin sonlandırılabilmesi biçimindeki ikinci yaklaşıma karşı bu birinci koruma sonlandırma kararının getireceği travma ve mali yük düşünüldüğünde daha iyi bir seçenek olduğu görülmektedir(6).

1.GENEL BİLGİLER

Tanım ve Sınıflama:

Nöral tüp defektleri (NTD) embriyogenezin ilk ayında nöral tüpün kapanma defekti sonrası gelişen konjenital anomalilerin en ağırlarından biridir (7,8). NTD olarak kabul edilen başlıca malformasyonlar, anensefali, ensefalosel, meningosel (MS), myelomeningosel (MMS), spina bifida okkulta, dermal sinüs, nöroenterik kist, diyastematomyeli'dir (9).

Nöral Tüpün Normal Gelişimi ve NTD'lerin Oluşumu:

Nöral tüp embriyolojik üçüncü haftada, embriyonun dorsal orta hattında bulunan ektodermin kalınlaşmaya başlamasıyla oluşur. Üstteki yüzey ektodermi ve alttaki mezenkim ile sağlanan güçlerin yardımıyla oluşan hücre şekillenmesi (apikal sınırın belirlenmesi, apikobazal uzama ve bazal genişleme), hücre adezyonu ve hücre hareketi nöral katlantıları yükseltir. Böylece dorsal orta hat boyunca birleşen lateral katlantılar, nöral tüpü meydana getirmek için birleşmeyi oluştururlar (10).

Füzyon servikal bölgede, 4. somit alanında başlar, çift taraflı kranial ve kaudal yönlere doğru ilerler. Embriyonun kranial ve kaudal uçlarında füzyon daha geç olduğundan kranial ve kaudal nöroporlar yoluyla, amnion boşluğuyla nöral tüp arasında geçici bir ilişki kurulur. Kranial nöroporun kapanması, biri servikal bölgeden başlayan ilk kapanma noktasından başlayarak ve diğeri de ön beyinden kranial ve kaudal yönlerde olmak üzere iki yönlüdür. Kranial nöropor tam olarak 18-20 somit evresinde (25. gün), kaudal nöropor ise yaklaşık bundan 2 gün sonra kapanır (11).

Nöral tüp defektleri nöral tüpün kapanma dönemini ve oluşumunu kapsayan embriyolojik yaşamın ilk dört haftasında, embriyoya etki eden faktörler neticesinde nöral tüpün çeşitli bölümlerinin kapanmasındaki yetersizlik sonucu meydana gelir. Kapanmanın ne kadar ve ne zaman kesintiye uğradığına bağlı olarak hem kranial hem de kaudal uçlarında defektler oluşabilir. 23 ve 26. gün hasarları, kranial nöropor etkilenmesi nedeni ile anensefali, 26. gün sonrası hasarları ise kaudal nöropor hasarları olduğundan meningomyelosel olarak karşımıza çıkar (12).

Nöral Tüp Defektlerinin Etyolojisi:

NTD' nin etyolojisi yıllarca yapılan detaylı deneysel ve epidemiyolojik araştırmalara rağmen anlaşılamamıştır. Nöral tüp gelişimi, çevresel faktörlerden etkilenen ve genler tarafından sıkı şekilde kontrol edilen karmaşık bir süreçtir. Nöral Tüp Defekti gelişiminde hem özđün genlerin rolü hem de kimi çevresel etmenlerin etkisi olduğu düşünölmektedir(13,14). NTD'ler etyolojik olarak iki grupta incelenmektedir:

Spesifik etiyolojik nedene bağlı olan veya genelde diğer malformasyonlarla birlikte görölen NTD'ler (multiple NTD):

Bu grupta NTD'den bağımsız farklı sistemleri tutan malformasyonlarla birlikte olan NTD'ler bulunur ve total NTD'lerin %10'dan azını oluşturmaktadır (15). Bu tür NTD'ler multifaktöriyel kalıtım göstermeyip etyolojide rol oynayan spesifik faktörler şunlardır;

a. Tek gen mutasyonları:

Meckel-Gruber Sendromu, otozomal resesif geçişli mikroftalmi, yarık damak ,polidaktili, polikistik böbrek , yarık dudak, genital anomalilerle birlikte sıklıkla posterior ensefalosel bulunan bir hastalıktır (16,17).

b. Kromozom anomalileri:

Trizomi 18, trizomi 13, triploidi,, trizomi 2, trizomi 9, trizomi 21, trizomi 7, trizomi 8, trizomi 15, trizomi 14,, trizomi 16, trizomi 5 mosaizm, trizomi 11 mosaizm, trizomi 20 mosaizm, monozomi X ve tetraploidi gibi kromozomal anomaliler ile birlikte meningo-myelosele, hidrosefali ve meningesel görölebilir (18,19,20).

c. Diğer durumlar:

Gebeliğin üçüncü haftasından önce oluşan amniyon rüptürü durumlarında amniyotik bantlar MS, anensefaliye, MMS sebep olabilir. olguların büyük çoğunluğunun sporadik olduğu söylenmekle birlikte, maternal genetik predispozisyonla da olabildiği gösterilmiştir. Etyolojide; amniotik bantların veyaintra amniotik direk mekanik basınç etkisi ile meydana gelen tipik defektler vardır (21,22).

İzole (Gelişimsel) Nöral Tüp Defektleri

İzole NTD'lerin multifaktöriyel olduğu kabul edilmektedir. Bunlar genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerdir. Annenin yetersiz beslenmesi, diabetes mellitus, obezite, yüksek ateş,

hipertansiyon gibi sağlık sorunları, maruz kalınan çevresel kirleticiler kullandığı bazı ilaçlar, ve genetik faktörler nöral tüpte defekte neden olabilmektedir. NTD'nin coğrafi bölgeye, mevsimsel değişikliklere, ebeveynin sosyoekonomik durumuna göre farklı insidans göstermesi, etiyojide çevresel komponentin olmasına bağlı olabilir.

En çok vurgulanan çevresel faktörler şunlardır:

a.Coğrafi Faktörler:

NTD'nin insidansı dünyanın farklı bölgelerinde değişiklik göstermektedir; fakat değişik coğrafi bölgeler arasındaki NTD görülme sıklıkları arasındaki fark hala açıklanabilmiş değildir. Çin Halk Cumhuriyetinin güneyinde NTD insidansı; kuzey bölgelerinden 6 kat daha az görülmektedir (23). Birleşik Krallık'ta kuzey batıda NTD insidansı daha yüksekken güneyde daha az NTD görülmektedir. Batı dünyasında en yüksek prevalans 1000 canlı doğumda 10 NTD vakasının görüldüğü İskoçya ve İzlanda'dadır. Tüm dünya çapında 1000 canlı doğumda NTD oranı ise 1 olarak saptanmıştır (24). Türkiye'de yapılan araştırmalarda ise NTD prevalansının Batı Anadolu'da en düşüktür (1000 canlı doğumda 2,1); Kuzey ve Doğu Anadolu'da en yüksek (1000 canlı doğumda 4,3 ve 4,5). (25).

b.Teratojen Faktörler:

Gebeliğin ilk dört haftasında, nöral tüp kapanmasından önce fetüse etki eden teratojenler NTD oluşturabilirler. İlaçlar, maternal alkol alımı, anne yaşı, radyasyon, viral hastalıklar, annenin kronik hastalıkları gibi birçok faktör nöral tüp kapanmadan önce fetüsü etki eden teratojen unsurlar olarak kabul edilmektedir.

Valproik asit ve karbamazepin gibi bazı antikonvülzanlar NTD'li fetusa sahip olma riskini arttırmaktadırlar. Bu antikonvülzanların tek başlarına, birlikte veya diğer antikonvülzanlarla beraber kullanılmak riski arttırmaktadır. Bu antikonvülzanların oluşturduğu metabolitlere bağlı oluşan serbest radikallerin gelişen embriyoda yapısal hasar meydana getirdiği düşünölmektedir.

A vitamininin fazla kullanımının da risk faktörü olduğunu bildiren araştırmalar vardır (26). Trimetoprim, metotreksat ve aminopterin antifolik asit etkileri ile nöral tüp defektine sebep olmaktadır (27, 28, 29).

Havada solunan polivinil klorid miktarı (30) ve çöp toplama alanları ve yerleşim yerleri yakın olan kişilerde kirli hava ve suya maternal maruziyetin kötü sonuçları bildirilmiştir (31, 32). Yapılan araştırmalar içme suyunun dezenfeksiyon işlemi sırasında kullanılan klorun organik maddelerle tepkimeye girmesi sonucus oluşan ve teratojen olan ürünlerden biri trihalometandır. Bu maddenin olduğu su içen annelerin NTD'li bebek doğurma riskinin üç kat arttığı tespit edilmiştir. Bu maddelerden bromodiklormetanın NTD meydana gelme riskini 1,5'dan 5,1'e çıkardığı tespit edilmiştir. Ayrıca soluma yolu ile kloroformun alınması ve bir başka klorlama ikincil ürünü olan haloasetonitrilin de embriyo ve fetüs üzerinde toksik etkiye sahip olduğu, kromozom anomalilerine yol açtığı öne sürülmüştür (33,34).

c.Sosyo-Ekonomik durum ve beslenme:

Anne babanın mesleği, ailenin gelir durumu ve öğrenim durumu temel alınarak saptanan, sosyoekonomik düzey düşüklüğünün, NTD gelişme ihtimalini artırdığı bulunmuştur. Yapılan araştırmalarda NTD' li bebek doğurmuş annelerin daha düşük gelir düzeyi ve eğitim düzeyine sahip oldukları görülmüştür. Yapılan bir araştırmada sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde yaşayan ve öğrenim durumu lise altı olan kadınlarda, aynı bölgelerde yaşayan lise ve üzeri öğrenimi olan kadınlardan daha yüksek NTD riski sergilediği görülmüştür (35, 36). Bu bulgu kısmen eğitim seviyesi yüksek annelerin gebelik öncesi dönemde nöral tüp kapanma döneminde folik asit kullanımının oranlarının daha yüksek olduğu şeklinde açıklanabilir.

NTD oluşumunun gebelik öncesi folik asit desteği ile %50–70 oranında azaldığı bulunduktan sonra araştırmalar yoğunlaşmıştır. Pek çok protein, transkripsiyon faktörünün ve enzim fonksiyonunda rol alan bir başka madde de çinko (Zn) dur. Spina bifida saptanan bireylerde myoinositol ve Zn oranlarının düşük olduğu bildirilmiştir (37).

NTD'lerde Epidemiyoloji ve İnsidans

NTD'nin epidemiyolojisi çeşitli coğrafi bölgelerde, ülkelerde ve değişik ırklarda farklı bulunmuştur. Dünya genelinde 1-3/1000 olan insidans Avrupa da 2/1000 ,Londra'da 3/1000 dir. En yüksek oranlar İngiltere Adalarında, Galler ve İrlanda da bildirilmiştir. Bu bölgede meningomyelose prevelansı ise 3,33-4,13/1000, anensefali prevelansı 3,05-6,79/1000 olarak bildirilmiştir. Lübnan ve Mısır'da da anensefali prevelansı yüksektir. Çekoslovakya, Macaristan, Norveç, Yugoslavya ve Japonya'da prevelans düşüktür (0,1-0,6/1000) (24). Doğu

batı gradienti söz konusudur. Japonya'da prevalans en düşük iken İngiliz Adalarında prevalans en üst düzeydedir. Amerika'nın kendi içinde bile, batı yakasında prevalans doğu yakasından daha düşüktür (38). NTD insidansı cinsiyete ve ırklara bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Beyaz ırkta siyah ve sarı ırka göre özellikle anensefali insidansı göre yüksek tespit edilmiştir. Siyahi Amerikalılarda insidans 0,1-0,4/1000 iken beyazlarda 1/1000'dir (39).

Türkiye, NTD insidansı yüksek olan ülkeler arasında olmasına rağmen bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalar oldukça az sayıda ve yetersizdir. Toplam NTD insidansı 1,4-9,7/1000 olarak tespit edilmiştir. (Tablo 1) (Tablo 2).

TABLO 1: Türkiye'de NTD insidansı

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



TABLO 2: Türkiye’de Anensefali insidansı

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

NTD insidansının 1970’lerin başında pekçok ülkede azalmaya başladığı görülmüştür. Örneğin; İskoçya’da 1974- 82 yılları arasında anensefali insidansı 2,2/1000’den 1,4/1000’e spina bifida insidansı 3/1000’den 1,8/1000’e düşmüştür. Aynı durum ABD, İrlanda, Avustralya ve Galler’de de görülmüştür. Nedeni tam olarak bilinmemekte birlikte beslenme koşullarının düzeltilmesi, prenatal tanı yöntemlerinin ilerlemesi, riskli annelere vitamin eklenmesinin bu düşüşte etkili olabileceği düşünülmektedir.

NTD’lerin Önlenmesi:

NTD’ler en sık görülen konjenital malformasyonlardan biridir. Konjenital malformasyonlar rehabilitasyonu ve tedavisi zor ve masraflı olan, aile ve topluma büyük maddi ve manevi yükler getiren sağlık sorunlarıdır ve NTD’li hastaların cerrahi tedavisinde elde edilen olumlu sonuçlar oldukça sınırlı olup; ürolojik, nöroşirurjik, ortopedik yaklaşımlar hastaların morbidite ve mortalite oranları üzerinde önemli oranda azalma elde edilememektedir. Ayrıca NTD’li olguların cerrahi tedavileri maliyet açısından değerlendirildiğinde kamuya ciddi bir külfet getirmektedir. Şüphesiz sonucu belirleyen birçok etken vardır. Bunlar defektin boyutları, Arnold Chiari varlığı, yeri, enfeksiyon, hidrosefali gelişim hızı, cerrahi yaklaşım ve yöntem, rehabilitasyon ve ailenin motivasyonu gibi geniş bir alana yayılmaktadır. Hasta yakınlarının tedavi boyunca karşılaştıkları güçlükler de düşünüldüğünde NTD’lerin önlenmesi birçok kötü sonucun engellenmesinde büyük öneme sahiptir (40). Tablo tümüyle göz önüne alındığında NTD’nin ülkemizde yagın görülmesi nedeniyle tanı ve tedavisinden çok önlenmesine yönelik çalışmalar daha fazla önem kazanmaktadır. Gebelik

öncesi folik asit kullanımı çevresel faktörlerin düzeltilmesi, genetik danışma ve prenatal tanı NTD'lerin önlenmesinde iki önemli komponenttir.

Çevresel Faktörlerin İyileştirilmesi:

NTD'nin meydana gelmesinde etkili olan çevresel faktörlerden en çok üzerinde durulanlar; vitaminler özellikle folik asit ,beslenme yetersizliği, çinko eksikliğidir.

Yapılan pek çok araştırma yüksek sosyoekonomik gruptan gelen kadınlarda NTD'li çocuk doğurma riskinin, düşük sosyoekonomik gruptan gelenlere kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Sosyal sınıflar arasındaki fark diyetle alınanlar yanında kan vitamin düzeylerine de etki yapmaktadır. Smithells ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, gebeliğin ilk trimesterinde diyetle alınan besin öğeleri ile lökosit askorbik asit, eritrosit riboflavin, eritrosit folat ve serum A vitamini değerleri incelenmiş; diyetel ve biyokimyasal değerler III. IV. ve V. sosyal sınıfta, I. ve II. sosyal sınıftaki değerlerden daha düşük bulunmuştur. Ayrıca NTD'li bebek doğum öyküsü olan 6 kadının ilk trimester lökosit askorbik asit ve eritrosit folat ortalama değerlerinin, kontrollerden önemli ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür. İngiliz Adaları'nda yaptığı Laurence ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sosyoekonomik düzeyi yüksek bölgelerde NTD prevalansını en düşük bulmuştur. Bu ve benzeri çalışmalarda sosyal sınıf I. ve II.'deki annelerin beslenme düzeyinin, IV ve V sosyal sınıftaki annelerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir (41).

NTD'lerin oluşumunda vitaminlerin etkisini araştıran inceleyen pek çok çalışmada, NTD'li gebeliklerde folik asit ,C vitamini ve protein değerlerinin düşük olduğu ve vitamin desteği ile NTD prevelansında önemli oranda azalma olduğu belirlenmiştir.Ayrıca maternal beslenmenin iyileştirilmesi ile NTD'li doğum öyküsü olan kadınlarda tekrarlama riskinin azaldığı gösterilmiştir. Laurence ile Smithells ve arkadaşları, diyetel danışmanlık uygulayarak yaptıkları araştırmada, diyet eğitim almayan 71 kişide 5 NTD rekürrensi, eğitimi alan 103 kadından 3 NTD rekürrensi saptamışlardır. Bu 8 rekürrens yetersiz diyetle beslenen 45 gebe kadında görülmüştür (%18), halbuki iyi ve orta diyet alanlarda h NTD tekrarı görülmemiştir (39).

NTD açısından riskli gebelere bu çalışmalara dayanarak gebeliğin ilk trimesteri dahil olmak üzere diyetin kalitesini arttırmanın riski azaltması yanında fetüs üzerinde etkisi olan bazı çevresel faktörleri de iyileştirebileceği söylenebilir.

2. Genetik Danışma ve Prenatal Tanı:

Genetik danışma, aileye NTD'lerin korunma yöntemlerinin nedenlerinin, tekrarlama risklerinin, prognozunun ve prenatal tanı olanakları hakkında bilgi verilmesini içerir. Prenatal tanı araçları arasında ultrasonografi ve amniosentez önemli yer tutmaktadır. Gebeliğin 16-18. haftalarında maternal serumda α -feto protein (AFP) tayini yararlıdır; değerler artmaya başladığı zaman ultrasonografi ve amniosentez ile hasta takibe alınmalıdır

Gebeliğin ilk 4 ayında amniosentez ile amnion sıvısı alınarak α -fetoprotein düzeyinin tesbit edilmesini sağlar. Fetusta NTD varlığında amnion sıvıda α -fetoprotein düzeyi yüksek çıkacaktır. Anne serumunda α -fetoprotein ölçümü rutin olarak uygulanan bir yöntem değildir. Ancak NTD yönünden riskin yüksek olduğu durumlarda bir ön inceleme veya tarama testi için kullanılır. Major NTD saptanan gebelerde 16. haftada standart değerlerin 2-10 katı bir yükseklik saptanmıştır.

NTD'lerin tespitinde kullanılan bir başka yöntem amniotik mayide asetilkolin esteraz tayinidir. Asetil kolin esteraz fetal serum ve merkezi sinir sistemi (MSS) de bulunur, maternal serumda yoktur, normal amniotik sıvıda düşük düzeylerde bulunur. NTD'li fetusları yalancı (+) AFP'den ayırmada yardımcıdır. Gebeliğin 2. trimesterinde NTD'ler USG yardımı ile tanı konulabilmektedir. Gebelikte rutin USG muayenesi yardımıyla bütün konjenital anomalileri olmasa bile bir kısmını saptamak önemlidir.

Günümüzde USG, sadece bir tanı aracı olmakla kalmayıp ayrıca diğer yöntemlerin etkinliğini arttıran, onların tehlikesini azaltan bir araç olarak kullanılmaktadır. Örneğin, amniosentezin güvenli bir şekilde yapılmasını sağlayan bir araçtır(24,42,43).

NTD ile İlişkisi Olan Vitaminler ve Gebelikte Beslenme:

Gebelik, besin gereksinimlerinin ve iştahın farklılaştığı bir dönemdir. Bazal metabolizma hızı gebelikte normalin ortalama %20'si kadar artar. Bu artışa bağlı olarak yeterli besin öğelerinin karşılanması fetüsün normal gelişimi için çok önemlidir.

Gebelikte fetüsün büyümesi, annenin aldığı besin öğelerinin plasenta aracılığıyla fetüse aktarılması ile mümkündür. Sağlıklı bir bebek dünyaya getirebilmek için gebe kadının yeterli ve dengeli bir beslenme programı uygulaması gerekir. Gebelikte gerekli olan toplam fazladan kalori miktarı 80.000 kcal.'dir ve özellikle 20. haftadan sonra fetüs ve plasentanın ihtiyaçlarını karşılayabilmek için besin maddelerine olan gereksinim artar. İngiltere'de

gebelikte 2400 kcal enerji günlük önerilmektedir. Alınması gereken günlük enerji miktarını hesaplarırken fiziksel aktiviteyi de göz önünde bulundurulmak yararlı olur (44,45).

Protein, büyüme gelişmenin yapı taşı oluşturduğu için çok önemlidir. Yeterli ve dengeli bir diyet ile günlük ihtiyaç duyulan protein sağlanabilir. Fakat proteinden zengin diyet uygulanmasının gebelikte prematüre doğumları, yenidoğan ölümlerini ve doğum tartısı düşük bebeklerin doğmasını arttırdığı bulunmuştur (46).

Folik Asit:

Gebe kadınların bir kısmında gebeliğin sonlarına doğru serum ve eritrositlerdeki folat konsantrasyonunun da azalmasına bağlı megaloblastik değişiklikler meydana gelir. İkinci trimesterından sonra normal gebeliklerde folik asit düzeyinde düşme görülür. Bu düşme lohusalıkta normale döner. Pek çok gebelikte folik asit eksikliği birinci trimesterde da görülür. Folat düzeyinin düşük olması gebelik prognozunu olumsuz etkileyen faktörlerden biridir.

Folik asit eksikliğinin çeşitli nedenleri (44,47):

1. Folik asidin metabolizmasındaki işlevini engel olan bazı etkenler de yetersizliğe neden olabilmektedir. Diüretikler antifolik asit etkisi gösteren moleküller folik asidin metabolizmada etki göstermesini önlerler. Ayrıca folik asit metabolizmasındaki doğumsal defektlerde yetersizlik sebebi olabilir. Demir eksikliğine bağlı folik asitten yararlanmanın bozulduğu bildirilmiştir.
2. Besinlerin pişirilmesi, hazırlanması, saklanması için yapılan işlemlerin folik asit değerini azaltması. Diyetin C vitamini ve folik asit bakımından yetersiz olması.
3. Folik asidin hücreye girmesi engelleyen B12 vitamini yetersizliği ve karaciğer hastalıkları safra ve idrar ile atılımı artar, böylece metabolizmada kullanılma oranı düşer.
4. Diyare, tropikal sprue, çölyak gibi ince bağırsaklarda emilimi olumsuz yönde etkileyen hastalıklar. Bazı ilaçlar; barbitüratlar ,diantin ,oral kontraseptifler, alkol gibi maddeler konjugaz enziminin çalışmasını engelleyerek megaloblastik anemiye neden olabilirler.

Folik asit kan hücrelerinin yapımı ve hücre çoğalması için gereklidir. Gebeliğin ilk trimesteri hücre bölünmesinin en hızlı olduğu dönemdir ve folik asit eksikliğinin görülmesi konjenital malformasyonların görülmesine neden olur.

Düşük sosyo ekonomik bölgede yaşayan kadınların gebeliklerinin ilk trimesterında kan folik asit düzeyinin düşük saptanmıştır. Daha sonra yapılan çeşitli çalışmalar, NTD'li doğum

öyküsü olan kadınlarda yeni bir gebelikten önce diyetel faktörlerin düzeltilmesi ve folik asit içeren multivitamin desteği yaptıkları gruplarda kontrollere kıyasla NTD riskinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir.

Smithells ve arkadaşları prekonsepsiyonel diyet düzenlemesi ve vitamin takviyesi takviye yapılmayan annelerde yineleme riskini %11,5, yapılan annelerde yineleme riskini %0,6 olarak bulmuştur(24,48). İrlanda’ da yapılan bir çalışmada folik asit verilmeyen kadınlarda risk 46/1000 ek folik asit verilen kadınlarda tekrarlama riski 8/1000 bulunmuştur. Sonucu istatistiksel olarak anlamlı çıkan anlamlı ($p=0,009$) çıkan bu çalışmada tekrarlayan kadınların çoğunun düşük sosyoekonomik gruptan geldiği bildirilmiştir (49).

Leurence ve arkadaşları NTD ile yetersiz beslenme arasındaki ilişkiye bağlı olarak riskli annelere diyetel danışmanlık vermişler, eğitim alan grupta diyetel alışkanlıkların düzeltilmesiyle NTD tekrarının azaldığını göstermişlerdir. Smithells ve arkadaşları, yaptıkları prospektif bir çalışmada NTD’siz bebeği olan kadınlardan NTD’li bebeği olan kadınlardan ortalama eritrosit folat ve lökosit askorbik asit düzeylerinin, daha yüksek bulmuşlardır. Diyet eğitiminin etkisini araştıran diğer çalışmalar da, kötü beslenen kadınların yeterli ve dengeli bir diyetle beslenen kadınlardan daha yüksek oranda NTD insidansı ve rekürrens riskine sahip oldukları ve diyetel danışmanlığın NTD insidansını azaltmada etkin bir uygulama olabileceği sonucuna varılmıştır (50).

Folik asit eksikliği, diyetle alımının az olmasından kaynaklanabileceği gibi besinlerin hazırlanması, pişirilmesi, saklanması aşamalarında uygulanan hatalı işlemlere veya metabolizmadaki bir bozukluğa bağlı olabilir. Folik asitin en yoğun olarak bulunduğu besinler karaciğer ve diğer organ etleri ile yeşil yapraklı sebzelerdir ve kurubaklagillerdir (51).

Folik asitin pişirme sırasındaki kayıp oranı pişirme yöntemine göre değişir. Sulu ısı da pişirmede folik asit kaybı azdır. Kızartma yöntemi ile pişen etlerde folik asit kaybı daha yüksektir. Sütün pastörize edilirken folik asit kaybı olmazken, kaynatma ile sütteki folik asit kaybının ortalama %30 civarında olduğu düşünülmektedir. Pişirme ile sebzelerde de önemli miktarda kayıp olmaktadır.

Mayalandırma yöntemi ile besinin folik asit değerini arttırdığından, bu yöntemle hazırlanan besinlerin folik asit oranı artar. Yoğurтта süttekinin 3 katı folik asit içeriği olduğu bildirilmiştir. Pişirme yöntemlerine dikkat edilerek normal bir diyet folik asit gereksinmesini sağlanabilir(52).

Vitamin B12:

Metilkobalamin vitamin B12 eksikliğinde oluşamaz ve kemik iliği, bağırsak epiteli, saç gibi hızlı büyüyen hücrelerde DNA sentezi bozulur. Bu durum hücre bölünmesine etkilediği için konjenital anomalilere ve megaloblastik anemi neden olabilmektedir. Vücutta depolanabilen B grubundan bir vitamindir. Esas olarak mikroorganizmalar tarafından üretilir. Hayvansal gıdalar yardımıyla alındıktan sonra barsaklarda tripsin veya mide asiditesi yardımı ile vitamin B12 serbest hale getirilir barsaklara geçen vitamin B12 daha sonra midenin parietal hücrelerinde salgılanan intrinsik faktöre bağlanır, ileuma taşınarak buradan emilir. Ayrıca Vitamin B12'nin deoksiadenozil şekli ise metil malonil koenzim A'nın süksinil koenzim A'ya dönüşümünü sağlayan metil malonin koenzim A mutaz enziminin kofaktörüdür. Vitamin B12 eksikliğinde hücrelerde yeterli miktarda adenozil kobalamin bulunmadığından, metil malonil koenzim A metabolizması bozulur. Bu ise idrarla metil malonik asit atımının artmasına ve merkezi sinir sistemi bozukluğuna neden olur.

Vitamin B12 eksikliğinin 3 ana sebebi vardır:

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

B12 vitamini sadece hayvansal gıdalarda bulunduğu için, gereksinimin arttığı durumlarda besinlere uygulanan işlemlerin vitamin kaybını artırması veya diyetle yeteri kadar B12 vitamini alınamaması bu vitaminin yetersizliğine zemin hazırlar. Vejeteryan annelerde ve çocuklarında B12 vitamini eksikliğine çok sıkı rastlanmaktadır

Diyette protein, A vitamini ve folik asit gibi besin maddelerinin yetersizliği bağırsak mukozalarının bozulmasına sebep olarak B12 vitamininin emilimini negatif yönde etkiler. Yapılan çalışmalarda Fazla alkol alan kadınlarda B12 vitamininin emilimini etkilediği bildirilmiştir (52,53).

NTD'li anneler de yapılan araştırmalarda serumda folik asit, riboflavin ve C vitamini ile birlikte B12 vitamini düzeyleri kontrol gruplarına kıyasla daha düşük bulunmuştur (54). Bu vitaminlerden folik asit ve B12, DNA sentezindeki rollerinden dolayı daha çok ilgi çekmiş ve araştırmalara teşvik etmiştir. Bir folik asit antagonisti olan metotreksatin NTD' ne neden olduğunun kanıtlanması, B12 vitamini eksikliği veya metabolizmasındaki bir bozukluğun folik asit metabolizmasına olumsuz etki yapacağına ilişkin çalışmalar, folik asit ve B12

vitamininin DNA sentezinde rol alması, folik asidin emilim ve ayrıca metabolizmasını etkileyen bazı ilaçların NTD etyolojisinde rolü olabileceğine ilişkin yayınlar, NTD etyolojisinde bu vitaminlere duyulan ilgiyi arttırmıştır (55).

Folik asidin vücuttaki başlıca görevi timin ve pürin sentezinde, protein ve DNA sentezinde rol oynamasıdır. Bu sebeple selüler gen sentezi için gereklidir. Folik asit ve B12 vitamini fetüsün büyümesi ve eritrosit formasyonu için gereklidir. Prolifere olan hücrelerde folat gereksinmesi artmaktadır(56). NTD etyolojisinde en önemli çevresel faktör folik asit eksikliğidir. Bu yetersizlik, folik asit metabolizması bozukluğuna veya dolaylı olarak folik asit metabolizmasını etkileyen B12 vitamini metabolizması bozukluğuna bağlı olabileceği gibi besinlerle yetersiz alınmasına bağlanabilir.



2.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi kadın hastalıkları ve doğum kliniği ve Denizli Devlet Hastanesi Doğumevi'ne başvuran gebeler ile gerçekleştirilmiştir. Gebelik haftasına bağlı olmadan 17-42 yaş aralığında gönüllü 1200 gebe çalışmaya dahil edildi. Tüm gebelere folik asit kullanımı ile ilgili bilgi düzeylerini ölçmek için hazırlanmış anket formları doldurtuldu. Anketlerde öğrenim durumu, meslek, yaş, obstetrik öykü gibi sosyodemografik özelliklerini gösteren sorulara ek prekonsepsiyonel veya ilk trimesterde folik asit içeren preparat alıp almadığı, folik asit kullanan gebelerin ilaca nasıl ve kimin tavsiyesi ile (doktor, eczacı, hemşire vs) başladıkları ve folik asidin daha çok yeşil yapraklı sebzeler olmak üzere karaciğer, yumurta,, böbrek gibi besin maddelerinde olduğunu bilip bilmediği, nöral tüp defektinin fetus gelişiminin ilk bir ayında beyin ve omurilik hücrelerinin meydana geldiği tüpe yakın bir yapı olan nöral tüple ilgili bir defekt olduğu hakkında bilgisi olup olmadığı, prekonsepsiyonel dönemde ve gebeliğin erken döneminde folik asit kullanımının nöral tüp defekti meydana gelme riskini azaltabileceğini bilip bilmediği kayıt edildi.Elde edilen veriler SPSS 13.0 paket programı kullanılarak istatistiksel değerlendirilmesi yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmada ki-kare testi ve mann whitney u testi kullanıldı.

3.BULGULAR

Pamukkale Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Denizli Devlet Hastanesi Doğumevi'ne başvuran 1200 gebe araştırmaya dahil edildi. Araştırmaya dahil olan gebelerin yaş ortalaması 27,4+/-5,6 (18-42yıl) idi.

Çalışmaya katılan gebelerin öğrenim durumu incelendiğinde; %54'si (648gebe) ilkokul, ortaokul %16'sı (192 gebe), lise %15 (180 gebe) ve %15'si (180 gebe) üniversite mezunu idi. Gebelerin %78'i ev hanımı, %8'si öğretmen, %6'sı sağlık çalışanı, %3'ü diğer memur ve %5'ü serbest meslek grubu idi. Olguların %40'ü (480 gebe) nullipar ve %60'si (720 gebe) multipardı. Tüm gebeliklerin %92,5'i (1110 gebe) tedavisiz, %7,5'i (90 gebe) tedavi ile gebe kaldıklarını belirttiler (Tablo 3). Gebeliklerin %70'i (840 gebe) planlı idi.

Çalışmamızdaki olguların %66'si (792 gebe) gebelik öncesi dönem veya gebeliğin ilk trimesterinde folik asit kullanmıştı.Folik asit kullananların %18'i (142 gebe) prekonsepsiyonel dönemde kullanmaya başlamıştı. Gebeliklerin %70'i planlı olduğu halde yalnızca %12'ü (142 gebe) folik asit kullanmaya gebelik öncesi başlamıştı (Tablo 3).

Tablo 3 ; Olguların demografik özellikleri		
Hastanın yaşı	17-42	ortalama 27,4 +- 5,6
Eğitim Düzeyi		
İlkokul	648	54%
Ortaokul	192	16%
Lise	180	15%
Üniversite	180	15%
Gebelikte folik asit kullanım oranları		
Gebelikte folik asit kullananlar	792	66%
Gebelik öncesi kullananlar	142	12%
İlk trimester kullananlar	650	54%
Gebelikte folik asit kullanmayanlar	408	34%
Gebelik Sayısı		
Nullipar	480	40%
Multipar	720	60%
Meslek		
Ev Hanımı	936	78%
Öğretmen	96	8%
Sağlık Çalışanı	72	6%
Memur	36	3%
Serbest Meslek	60	5%
Gebelik meydana geliş şekli		
Tedavisiz	1110	92,50%
Tedavili	90	7,50%

Araştırmaya katılan gebeler incelendiğinde gebeliğin ilk trimesterinde folik asit kullanımı; eğitim durumlarına göre değerlendirme yapıldığında; ilkokul düzeyinde eğitim

Tablo 5 ; Folik asite prekonsepsiyonel dönem veya gebelik sonrası başlayan gebelerin demografik özellikleri				
	Gebelik öncesi		Gebelik sonrası	
	n	%	n	%
Meslek				
Ev hanım	85	60	513	79
Öğretmen	22	16	45	7
Sağlık personeli	24	17	45	7
Memur	4	3	19	3
Serbest meslek	7	4	28	4
Öğrenim durumu				
İlkokul	50	36	325	50
Ortaokul	15	10	91	10
Lise	20	14	117	18
Üniversite	57	40	117	18
Toplam	141	100%	650	100%

Araştırmaya katılan gebelerin tamamı değerlendirildiğinde folik asit kullanımına prekonsepsiyonel dönemde başlama oranları, ev hanımları arasında %9, öğretmenler arasında %23, sağlık çalışanı arasında %33, memurlar arasında %11, serbest meslek grubu arasında %11 idi. Folik asit kullanımına gebelik sonrası başlama oranı ev hanımları arasında %54, öğretmenler arasında %46, sağlık çalışanı arasında %62, memurlar arasında %52, serbest meslek grubundakiler arasında %46 idi. Folik asit kullanımına prekonsepsiyonel başlama oranı eğitim durumuna göre değerlendirildiğinde ilkokul düzeyinde olanlar arasında %7, ortaokul düzeyinde olanlar arasında %8, lise düzeyinde olanlar arasında %11 üniversite düzeyinde olanlarda ise %31 olarak bulundu. Folik asit kullanımına gebelik sonrası başlama oranı ilkokul düzeyinde olanlar arasında %50, ortaokul düzeyinde olanlar arasında %47, lise düzeyinde olanlar arasında %65 üniversite düzeyinde olanlarda ise %65 olarak bulundu (Tablo 6).

4.TARTIŞMA

Nöral tüp defektleri, embriyolojik hayatın ilk ayında embriyoyu etkileyen faktörler sonucu oluşan, konjenital anomaliler içinde sık rastlanan ve ağır seyreden doğumsal anomalilerdir. Nöral tüp defektleri tedavi ve rehabilitasyonları zor ve masraflı olan, aile ve topluma çok büyük manevi ve maddi yükler getiren ciddi sağlık sorunlarıdır. Prevalansı bölgesel ve demografik özelliklere göre değişmektedir(57,58). Bebek ölümlerinin yaklaşık %3,5'i NTD yüzünden olmaktadır. Ülkemizde sağlık kayıt sisteminin yetersizliğinden dolayı çeşitli konjenital anomalilerin sıklığı hakkındaki bilgileri öğrenmemizde ve yeni yapılacak çalışmaları yürütmede de sıkıntılara neden olmaktadır. Türkiye'de NTD olarak sonlandırılan gebeliklerin kayıtlara sadece konjenital malformasyon olarak geçmektedir. Bu yüzden medikal abortusun NTD'li bebeklerin ne kadarında yapıldığı ülkemizde net olarak bilinmemektedir.

Folik asitin önleyici bir faktor olarak rolünün giderek artmasına ve antenatal tanı olanaklarının iyileşmesine rağmen, dünyada ve ülkemizde NTD önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir(59). Folik asitin nöral tüp defektini önleme etkisi hakkındaki çalışmalar 1980'lerde başlayıp 1990'larda yoğunlaşmıştır. 1981 yılında Laurence ve arkadaşları kontrollü randomize bir çalışma ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmesi de folik asitin NTD tekrarını önlemede bir etkisi olduğunu düşünmüşlerdir(60). Daha sonra yapılan araştırmalarda ise folik asitin tüm gebeliklerde NTD'leri önlemede etkisi olduğu belirlenmiştir. NTD'li çocuk doğurma öyküsü olan 1200 kadının katıldığı çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada konsepsiyondan en az bir ay öncesinden başlayarak ilk üç gebelik ayı süresince günde 0,4 mg folik asit alınmasının NTD riskini 3,6 kez azalttığı bulunmuştur. Yaklaşık 250.000 kadının katıldığı Çin'de yapılan bir kohort çalışmada 0,4 mg folik asit kullanan kadınların NTD'li bebek doğurma riskinin, düşük prevalansa sahip olan bölgelerde ise %40, yüksek prevalansa sahip olan bölgelerde %85 oranında azaldığını göstermiştir (60,61).

Yapılan araştırmalar göstermektedir ki reproduktif dönemdeki kadınların günde 0,4 mg folik asit desteği sağlanması gerekmektedir. Birçok ülkede bu sonuca diyetlere düzenli olarak folik asit takviyesi sonucunda NTD insidansında düşme sağlanması ile ulaşılmıştır. Avrupa' da NTD insidansının en fazla olduğu ülke İrlanda' da 1980'lerde %0,27 olan prevalansın 1994 yılında %0,15'e gerilediği bildirilmiştir. Macaristan'da yapılan bir çalışmada, ilk trimesterde folik asit desteği alan kadınlarda tüm malformasyonların %50 azaldığı gözlenmiştir. ABD'de 1998 yılından itibaren reproduktif dönemdeki kadınların

günde 0,4 mg folik asit kullanmasının sağlanması amacıyla tahıl ürünlerine folik asit takviyesine başlanmıştır (62,63).

Sonuç olarak ülkemizde de NTD sıklığının yüksek olduğu düşünüldüğünde, reproduktif dönemdeki kadınların folik asit kullanımının sağlanması ile önemli bir gelişme olabilir. Araştırmamız göstermiştir ki gebelerimizin prekonsepsiyonel dönemde folik asit kullanımı yetersizdir.

Bizim araştırmamızda tüm gebeliklerin %66'si gebelik öncesi veya gebelik sonrası başlayarak, gebeliğin ilk trimesterinde folik asit kullanmıştı. Gebelik öncesi folik asit kullanımı %12'dür. Gebeliklerin %70' inin planlı olduğu düşünülürse, folik asit kullanımına gebelik öncesi dönemde başlanma oranının yalnızca %12 olması, konunun önemini göstermektedir. NTD; fetal gelişimin ilk 4 haftasında meydana geldiği için ilk trimesterde folik asit kullanan gebeler etkili olan zamandan sonra kullanılmaktadırlar ve bu nedenle NTD önlemekten çok vücuda vitamin desteği sağlamaktan başka işe yaramamaktadır.

Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada Pınar Çakmak ve arkadaşları klinikte doğum yapan 500 kadının folik asitle ilgili bilgilerini sorgulamışlardır. Tüm gebeliklerin %73'ü planlı iken gebelik öncesi folik asit kullanımı %8; sadece ilk trimesterde folik asit kullanımı ise %63 olarak bulunmuştur (64).

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

Ondokuz Mayıs Tıp Fakültesi'nde Bertan Demir tarafından 1500 gebeyle yapılan bir çalışmada tüm gebeliklerin %73'nin planlı olmasına rağmen, bu gebelerden %9,4' unun folik asit kullanmaya gebelik öncesi başladığını bildirmişlerdir. Gebeliğinin ilk üç ayında folik asit kullanım oranlarını da %52,6 olarak tespit etmişlerdir(66)

Farklı ülkelerde yapılan araştırmalarda prekonsepsiyonel dönem veya sonrasında başlayarak ilk trimesterde folik asit kullanımı değişik rakamlarda ve oranlarda bulunmuştur. Pascale Morin ve arkadaşlarının Kanada'da 1800 gebe ile yaptıkları araştırmaya dahil olan gebelerin %27,5'i (%14,2'si spesifik olarak folik asit preparatı) gebelik öncesi folik asit kullanmaktadır (67). Yousef M. Abdulrazzaq ve arkadaşlarının Birleşik Arap Emirlikleri'nde yaptıkları araştırmada, prekonsepsiyonel folik asit kullanımını %12,2 ve ilk trimesterde kullanımı %54,3 olarak bulmuştur(68). İsveç'te yapılan bir çalışmada ise Olausson ve arkadaşları gebelik öncesi folik asit kullanımını %70 olarak tespit etmişlerdir(69). Bu konuyla

ilgili Hırvatistan'da Romana Gjergija ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Hırvat kadınları arasında gebelik öncesi folik asit kullanım oranını %14 bulmuştur. Gebelik boyunca vitamin ve folik asit kullanımı ise %66 bulunmuştur(70). Avustralya'da Delia A. Forster ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gebelik öncesi folik asit kullanımını %29 olarak bulmuşlardı, gebelik sırasında alanların oranı ise %79 idi(71). Bu konuyla ilgili Amerika'da yapılan başka bir araştırmada ise Mark A. Canfield ve arkadaşları prekonsepsiyonel folik asit kullanımını %33 olarak bulmuşlardı. Hastaların %80'i de ilk trimester veya gebelik süresince folik asit kullanıyordu. (72)

İspanya'da Oriol Coll ve arkadaşlarının yaptığı 1000 doğum yapan kadının dahil olduğu folik asit kullanımı ve bilgisi üzerine yapılan çalışmada folik asitin prekonsepsiyonel dönemden başlanarak kullanılması %8,1 olarak bulunmuştur. Hastaların %66,8'i ilk trimester veya gebelik sırasında herhangi bir zamanda kullanmışlardır(73).

Bu sonuçlarda da görüldüğü üzere, ülkemizde prekonsepsiyonel kullanım diğer ülkelere kıyasla çok düşüktür. Ülkemizde Düzce, Ankara ve Samsun'da yapılan bu üç çalışma ve bizim çalışmamızın sonuçlarına birlikte bakıldığında; folik asit kullanım oranları sırasıyla: %65; %71; %62 ve %66 gebelik öncesi kullanım da sırasıyla: %11; %8; %9,4 ve %12 olmuştur. Ülkemizde folik asit kullanımı ve özellikle de prekonsepsiyonel kullanımı NTD sık olmasına rağmen pek çok ülkenin gerisindedir.

Folik asit kullanmaya prekonsepsiyonel dönemde başlayanların eğitim durumu ile olan ilişkisine bakıldığında prekonsepsiyonel en sık başlayan grubun üniversite mezunu olduğu (%31) görüldü. Gebeliğinde ilk aylarda veya gebelik öncesi başlayarak folik asit kullanmayan gebelerin öğrenim durumları da doktora başvuru zamanları da, eğitilmiş ve mesleği olan, gruba göre daha az olarak bulunmuştur. Düzce, Ankara ve Samsun'da yapılan çalışmalarda da, folik asit ve multivitamin kullanma oranları eğitim ve sosyoekonomik düzey yükseldikçe artmaktadır (64,65,66).

Jordan H. Perlow ve arkadaşları, gebelikten önce folik asit kullanmaya başlama oranlarına baktıkları çalışmalarında; üniversiteve daha fazla eğitilmiş olanlar arasında; %46,4 ve 4 yıldan az lise eğitimi olanlarda ise oran %1,2'dir (74).

Lolkje T.W., S.L. Carmichael ve arkadaşları , ve arkadaşları yaptıkları çalışmada folik asit kullanımı ve eğitim arasında çok güçlü bir bağ olduğunu göstermişlerdir (75,76).

NTD fetal hayatın 22-28. günlerinde, pek çok kadın henüz gebe olduğunu fark etmeden önce oluştuğu için folik asit tedavisine gebeliğin birinci ayından sonra başlamak NTD'ni önlemeye fayda sağlamamaktadır. Bu nedenle Amerikan Halk Sağlığı Servisi gebe kalma ihtimali olan her kadının günde 400µg folik asit almasını önermiştir (65,77). 1992'deki

bu öneriyi takiben pek çok ülke de benzer önerilerde bulunmuştur. Türkiye’de Konjenital Malformasyon Sıklığı, Dağılımı, Risk Faktörleri ve Yenidoğanların Antropometrik Değerlendirmesi Araştırması-1993 sonucunda ülkemizde NTD’nin binde 3 sıklığında görüldüğü saptanmış ve Türkiye’ de sık görülen konjenital malformasyonlar arasında olduğu belirtilmiştir (78). Ülkemizde yapılan bir çalışmada NTD’li çocuk öyküsü olup folik asit kullanmayan hastalarda NTD %4,04 oranında tekrar ettiği görülmüştür. Aynı çalışmada daha önce NTD’li çocuk doğurmuş 190 kadına gebelikten en az 2 ay önce başlayıp en erken gebeliğin ikinci ayına kadar folik asit (5mg/gün) verilmesi sonucu NTD’nin tekrar etmediği izlenmiştir. NTD ve folik asit ilişkisi bu kadar net olmasına rağmen, reproduktif dönemdeki kadınlarda konuyla ilgili bilgi eksikliğini gösteren araştırmalar mevcuttur (79).

Gebelik ister planlı ister plansız olsun kliniğimizde gebenin ilk kontrolünde veya gebelik boyunca kliniğimizde takip olmak isteyen tüm kadınlara, ayrıca gebelik öncesi kontrol ve danışma için başvuran hastalarımıza ve yardımcı üreme teknikleri kullanılan hastalarımıza folik asit başlanmaktadır. Ancak kliniğimize başka merkezlerden gebeler sevk edilmekte ve genelde ilerleyen haftalarda başvurmaktadır. Dolayısıyla bu konuda esas görev gebelerin ilk karşılaştığı doktor veya diğer sağlık çalışanlarına düşmektedir.

Folik asitin prekonsepsiyonel kullanım oranları, konu hakkında bilgi birikiminin artmasına bağlı olarak ve eğitimle giderek arttığını göstermekte ve bu konudaki bilgi birikiminin kullanım oranlarına büyük oranda etki edeceğini düşündürmektedir. Prekonsepsiyonel folik asit başlama oranları sağlık çalışanı (%33) , öğretmen (%23), kamu memurları arasında (%11), serbest meslek sahibi olan kadınlar arasında (%11) olması ev hanımları arasında (%9) oranında olması, bu hastaların ekonomik bağımsızlıkları veya sosyal güvencelerinin olmaması nedeniyle gebeliğin erken dönemlerinde kontrole gidememelerine bağlı olabilir.

NTD’li bebek doğum öyküsü kendisi ya da yakın akrabalarında olan çiftler, yeni bir gebelik planlamadan önce folik asit kullanımı hakkında bilgilendirilmelidirler. Bu dönemde anne adayının günlük 4-5 mg folik asit kullanmaya başlaması sağlanmalı ve genetik danışmanlık verilmelidir. Yakın zamanda gebelik planlayan tüm kadınlarda, gebe kalma döneminde günlük 0,4-1 mg folik asit kullanmalıdırlar. Türkiye’de planlı gebeliklerin folik asit kullanımının az olduğu düşünülürse, bu hedefe ulaşmak zor olabilir. Bu durumda temel gıda maddelerinin (un, pirinç, ekmek) folik asit ile zenginleştirilmesinin daha uygun olacağı düşünülebilir. Ayrıca reproduktif dönemdeki kadınların günlük uygun miktarda folik asit preparatı kullanmaları sağlanabilir.

Pınar akmak ve ark. M. Bertan demir ve ark.yaptıkları, hastaların folik asit kullanımı ve farkındalıklarının değerlendirildiği bir çalışmada folik asit ile ilgili bilgi yetersizliği görülmüştür. Ankara Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Doğum Bölümleri'nde yapılan çalışmalarda folik asitin B grubu bir vitamin olduğunu bilenlerin oranı sırasıyla %8'dir ve bunların %90'ı yüksekokul, %10'u da orta ğretim veya lise mezunudur. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde soruya doğru yanıt verme oranı %13 ve doğru cevap verenlerin yaklaşık %70'inin eğitimi niversite idi. Bizde ise bu soruya doğru yanıt verme oranı %13 ve doğru cevap verenlerin yaklaşık %70'inin eğitimi niversite idi.

Türkiye'de farkındalık ile ilgili yapılan farklı bir çalışmada, M.Ali Yüce ve arkadaşları tarafından Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmaya katılan kadınların %6,4' folik asit kullanımının nöral tüp defekti görülme sıklığını azalttığını veya riskini ortadan kaldırdığını bildiklerini %18,6'sı daha önce folik asiti duyduğunu ifade ettiler. Buna ek olarak araştırmaya katılan gebeliklerin %71'i planlı olduğu halde, hastaların sadece %1i gebelik öncesi dönemde folik asit kullanmışlardı. Gebelikte folik asit kullanma oranı ise %64,2 olarak saptandı (79).

Sağlık hizmetlerinin yaygınlaşması ile son zamanlarda vitaminler hakkında bilgilerin arttığı görülmektedir ancak farkındalık olmadığı ve hastalar vitamin desteğini sadece gebelik için bir destek tedavisi olarak gördükleri için NTD'ni önlemek için folik asit kullanma oranları çok düşüktür. Kadınların folik asitin NTD ile ilişkisi hakkındaki farkındalılığını artırmaya yönelik çeşitli programlar ve kampanyalar yapılmalıdır. Bizim araştırmamızda da düzey eğitim ve sosyoekonomik düzey arttıķa folik asit kullanım oranlarının arttığı görülmüştür.

Bölgemizdeki gebelerde prekonsepsiyonel folik asit kullanımının az olması ve konu hakkında bilgilerin ve farkındalıklarının yetersizliği, reproduktif dönemdeki kadınların folik asitle ilgili daha ayrıntılı bilgilendirilmeleri gerektiğini düşündürmektedir. Bu amaçla öncelikle ebe, hemşire, sağlık memuru, aile hekimleri gibi hastaların ilk etapta ulaşacağı sağlık personelinin hastaları bilgilendirme yönünde eğitilmesi gerekmektedir. Ayrıca sağlık kurumlarına başvuran reproduktif dönemdeki kadınlara folik asitle ilgili bilgi verilmesi ve anlayabilecekleri broşürler dağıtılması faydalı olabilir. NTD'lerin önlenmesinde folik asit etkisinin duyurulması için ulusal çapta yukarıda örneklenen kampanyaların benzerleri düzenlenebilir. Bu kampanyalar reproduktif dönemdeki kadın ve erkekler ile sağlık çalışanını (doktor, ebe, eczacı, hemşire) hedef almalıdır. Birinci basamak sağlık kuruluşlarındaki çalışanların konuyla ilgili olarak eğitimi özellikle önemlidir.

Kan hacmi gebeliğin başından itibaren artmaya başlar. Bu durum gebeliğin sonunda 1 litreyi bulabilir. Eritrosit artışı plazma artışının gerisinde kalır ve gebelerde kan dilue olur ve yeterli demir almayan gebelerde “dilüsyonel anemi” olarak adlandırılan bir tablo ortaya çıkar. Bu sebeple gebelerde hemoglobin, hematokrit ve eritrosit değerlerinde düşüş olur. Folat düzeylerinin de hemodilüsyona bağlı olarak gebelik öncesine göre düştüğü saptanabilir. Fetus büyüdükçe artan gereksinim anemiye neden olabilir. Folik asit eksikliğine bağlı anemide demir eksikliği anemisinden farklı olarak eritrositler normalden büyüktür. Daha çok folik asitin NTD ile ilgisi üzerinde durulmakla birlikte anemi konusu da önemlidir. Folik asit eksikliğine bağlı olarak gebelerde meydana gelen aneminin önlenmesinde birbirinden farklı iki görüş vardır. İlk görüş normal beslenen gebelere ek olarak folik asit vermeye gerek olmadığı yönündedir. İskandinav ülkeleri bu görüşe göre hareket etmektedir. Aksine İngiltere, İrlanda gibi ülkelerde çoğu kadının folat depolarının yeterli olmadığı görüşü hakimdir ve gebelere folik asit desteği verme eğilimi mevcuttur. Yapılan araştırmalarda folik asit kullanmayan gebelerin %21’inde eritrositlerdeki folat düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü’nün de önerileri doğrultusunda, çoğu merkezde tüm gebelere rutin folik asit alımı önerilmektedir. Bu amaçla, gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren günlük 300-400 mikrogram (0.3- 0.4 mg) folik asit kullanımı yeterlidir. Bunun anne ve embriyo açısından riski de bulunmamaktadır.(66)

Araştırmamızda ortaya çıkan sonuç, folik asit farkındalık ve kullanım oranlarının oldukça düşük olması nedeniyle özellikle doktorların ve diğer temel sağlık hizmeti veren kişi ve kurumların da aynı hassasiyetle bu konuda halkı ve hastalarını bilgilendirmekteki rolünün öneminin yanı sıra, folik asit kullanımı ve gebelikte dikkat edilmesi gereken diğer konular hakkında bilgilendirme yapmaları gerekliliğidir. Aynı zamanda kitle iletişim araçlarının da bu konudaki rolü unutulmamalı ve etkin bir şekilde kullanılması gerekmektedir. Böylece konu hakkında bilgi birikimi artırdıkça folik asit kullanımı ve beraberinde anemi ve NTD insidansında azalmaya yol açacaktır. Bu nedenlerle gerektiğinde yeni eğitim programları geliştirilmelidir.

SONUÇ

1-Araştırmamızda prekonsepsiyonel ve ilk trimesterde folik asit kullanım miktarları ülkemiz oranları doğrultusunda bulunmuş olup Avrupa ülkelerinin düzeyleri altında kalmaktadır.

2- Eğitim düzeyi arttıkça folik asit kullanımını artmaktadır.

3-İlk trimesterde folik asit kullanımını düşüktür ve prekonsepsiyonel etkili kullanım oranları doğru zamanda başlanmadığı için düşük seviyelerdedir.

4- Gebeler arasında folik asit hakkında bilgi düzeyi çok yetersizdir. Bu durum eğitim düzeyi ile ilişkili olarak artmakta, ilgili meslek gruplarında doğru bilgilendirme oranı yükselmektedir.

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

KAYNAKLAR

- 1.Tunçbilek E. ve ark. Türkiye'de konjenital malformasyon sıklığı, dağılımı, risk faktörleri ve yenidoğanların antropometrik değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 79-84
- 2.Krishnaswamy K, Nair KM. Importance of folate in human nutrition. Br J Nutr 2001;85(2):115-24.
- 3.McLone DG. The etiology of neural tube defects: the role of folic acid. Child Nerv Syst 2003;19(7-8):537-9.
- 4.Aydınlı K, Çağdaş A, Kayserili H, Kuseyri F, Tükel T, Eriş H, Apak MY. Prekonsepsiyonel folik asit ve multivitamin tedavisinin nonsendromik nöral tüp defektlerinin yineleme riski üzerine etkisi. T Klin J Gynecol Obst 1999;9(3):183-9.
- 5.Oğur G. Nöral tüp kapanma defektleri- Embriyolojik gelişim ve genetik yönleri. 48. Milli Pediatri Kongresi. Samsun, 2004. Özet Kitabı. S. 200-203.
- 6.Janet Molzan Turan, Dr. Lale Say, Dr. Ayten Bulut ve ark: Nöral Tüp Defektlerinin Folik Asit Kullanımı Sürekli Tıp Eğitim Dergisi 2000; 10 (8): 25-31
- 7.Turan JM, Say L, Bulut A. Nöral tüp defektlerinin önlenmesinde folik asit kullanımı. Steed 2000; 9: 288-290.
- 8.Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikışıfoğlu M. Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. Turk J Pediatr 1999; 41: 299-305
- 9.Behrman ER, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics, 17 th Edition 2004: 1983-1987
- 10.Colas JF, Schoenwolf GC. Towards a cellular and molecular understanding of neurulation. Dev Dyn. 2001;221:117-145.

- 11.Sadler TW. Langman's medikal embrioloji. Santral sinir sistemi. Palme yayıncılık. 7. baskı 1996; 358-396.
- 12.Oğur G. Nöral tüp kapanma defektleri-Embriyolojik gelişim ve genetik yönleri. 48. Milli Pediatri Kongresi. Samsun, 2004. Özet kitabı. s. 200-203
- 13.Volcik KA, Blanton SH, Kruzel MC. Testing for genetic associations in a spina bifida population: Analysis of the HOX gene family and human candidate gene regions implicated by mouse models of neural tube defects. Am J Med Genet. 2002;110:203-207.
- 14.Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. Epilepsia. 2003;44:4– 13.
- 15.Cztızıl A and Metneki J. Recurrence risk after neural tube defects in a genetic counselling clinic. Journal of Medical Genetic 21, 1984: 413-416.
- 16.Simonton R.S., Stocker J.T. The Kidney and Lower. Urinary Tract in PediatricPathology (Ed). Stocker JT, Dehner L.P., VolIII. Chapt 21, pp: 829-830, J:B.Lippincott Company, 1992.
- 17.Kennedy D, Chitayat D, Winsor EJT, et all. Prenatally diagnosed neural tubedefects; ultrasound, chromosome, and autopsy or postnatal findings in 212 cases. Am J Med Genet 1998; 77: 317–21.
- 18.Kennedy D, Chitayat D, Winsor EJT, et all. Prenatally diagnosed neural tube defects; ultrasound, chromosome, and autopsy or postnatal findings in 212 cases.Am J Med Genet 1998; 77: 317–21.
- 19.Sepulveda W, Corral E, Ayala C, et all. Chromosomal abnormalities in fetuses with open neural tube defects, prenatal identification with ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23: 352.
- 20.Lynch SA. Non-multifactorial neural tube defects. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2005; 135: 69–76.
- 21.Miller M, Graham JM Jr, Higginbottom MC, et all. Compression related defects from early amnion rupture. Evidence for mechanical teratogenesis. J Pediatr 1981;98: 292-7.

22. Luehr B, Lipsett J, Quinlivan JA. Limb-Body Wall Complex: A case series. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 132-7.

23. Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S et al. Maternal hypertermia and the risk for neural tube defects in offspring. *Epidemiology* 2005;16: 216-219

24. Lemire RJ. Neural tube defects. *JAMA*. 1988;259:558-62

25. Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikashişoğlu M. Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. *Turk J Pediatr* 1999; 41: 299-305

26. Hemminki K, Mutanen P, Saloniemi I, et al. Congenital malformations and maternal occupation in Finland: multivariate analysis. *J Epidemiol Community Health* 1981; 35:5-10.

27. Elwood JM, Little J, Elwood JH. *Epidemiology and control of neural tube defects*. Oxford (UK): Oxford University Press; 1992: 442-444.

28. Wasserman CR, Shaw GM, Selvin S, et al. Socioeconomic status, neighborhood social conditions, and neural tube defects. *Am J Public Health* 1998; 88:1674-80

72

29. Feldman JG, Stein SC, Klein RJ, et al. The prevalence of neural tube defects among ethnic groups in Brooklyn, New York. *J Chron Dis* 1982; 35:53-60.

30. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom, Kyoto*. 2006;46:55-67.

31. Vrijheid M, Dolk H, Armstrong B. EUROHAZCON collaborative group. Hazard potential ranking of hazardous waste landfill sites and risk of congenital anomalies. *Occup Environ Med*. 2002;59:768-776.

32. Morris SE, Thomson AO, Jarup L, de Hoogh C, Briggs DJ, Elliott P. No excess risk of adverse birth outcomes in populations living near special waste landfill sites in Scotland. *Scott Med J*. 2003;48:105-107.

33. Dodds L, King W. D. 2001. Relation between trihalomethane compounds and birth defects. *Occup Environ Med*, 58 (7) ; 443-6.
34. Kury S., Dreno B., Bezieau S., Giraudet S., Kharfi M., Kamoun R, Moisan, J. P. 2002. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet*, 31 (3) ; 239-40.
35. Kit Sing Au, Allison Ashley-Koch, and Hope Northrup Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects *Dev Disabil Res Rev*. 2010; 16(1): 6–15. doi:10.1002/ddrr.93.
36. Grewal J, Carmichael S, Song J, et al. Neural tube defects: an analysis of neighbourhood and individual-level socio-economic characteristics. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008;23:116–124. [PubMed: 19159398]
37. Gupta P. Neural tube defects and Folic Acid *Indian Pediatrics* 2004; 41:5
38. J. Tolmie, Neural tube defects and other congenital malformations of the central nervous system, in: A.E. Emery, D.L. Rimoin (Eds.), *Principles and Practice of Medical Genetics*, Churchill Livingstone, New York, 1996, p. 2152.
39. Little J, Elwood JM. Geographical variation. In: Elwood JM, Little J, Elwood JH, eds. *Epidemiology and control of neural tube defects*. Vol. 20 of *Monographs in epidemiology and biostatistics*. Oxford, England: Oxford University Press, 1992; 146-67.
40. Turan JM, Say L, Bulut A. Nöral tüp defektlerinin folik asit kullanımı. *Sürekli tıp eğitimi dergisi* 2000; Ağustos:1-6
41. Smithells RW et al: Possible prevention of neural tube defects. *The Lancet*, 1980; 339-340.
42. Loft AGR. Determination of amniotic fluid acetylcholinesterase activity in the antenatal diagnosis of fetal malformations: The first ten years. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28:893.

- 43.Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P et all. Çeviri editörü: Yüksel A:Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi, 1996; 18:379-381.
- 44.Baysal A. Gebe kadınların beslenmesi. Beslenme, H.Ü. Yayınları A-13, 1983; 385-390.
- 45.Truswell AS. Nutrition for pregnancy. British Medical Journal,1983; 291: 263-266.
- 46.Malthora A and Sawers RS. Diet supplementation for pregnancy. British MedicalJournal 293: 1986; 465-466.
- 47.Baysal A. Vitaminler. Beslenme, HÜ Yayınları A-13, 1983; 175-210.
- 48.Beckman DA and Brent RL. Mechanism of known enviromental teratogens. Drugs and Chemicals. Clinics in Perinatology , 1986; 13: 649-674.
- 49.Anon. Can vitamins prevent neural ube defects? Can Med Assos J. 131,1984; 42-44
- 50.Nevin NC. The role of periconceptional vitamin supplementation in the prevention of neural tube defects. Prevention of Physical and Mental Congenital Defects, Part B: Epidemiology,1985; 389-396.
- 51.SR Williams. Nutrition and Diet Theraphy, 7th ed. Mosby-Year Book İnc, St. Louis,MO,1993; 207-208.
- 52.Baysal A. Gebe kadınların beslenmesi. Beslenme, H.Ü. Yayınları A-13, 1983; 385-390.
- 53.Sencer E: Folik asit ve Vitamin B12. Beslenme ve Diyet. 1987; 201-205.
- 54.Emanuel I: Vitamin supplement and neural tube defects. The Lancet: 1983; 2:40.
- 55.Refsun H (2001) Folate, vitamin B12 and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome, Br J Nutr, 85(Suppl 2):109-113.

56. Mc Mullin MF, Young PB, Bailie K et al: Homocysteine and methylmalonic acid as indicators of folate and vitamin B12 deficiency in pregnancy. Clin Lab Haematol 2001; 23: 161-165.

57. Oğur G. Nöral tüp kapanma defektleri-Embriyolojik gelişim ve genetik yönleri. 48. Milli Pediatri Kongresi. Samsun, 2004. Özet kitabı. s. 200-203

58. Wen SW, Liu S, Joseph KS, Rouleau J, Allen A. Patterns of infant mortality caused by major congenital anomalies. Teratology 2000; 61: 342-346

59. Centers for Disease Control. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. MMWR Recomm Rep 1992; 41: 1-7.

60. Berry RJ, Li Z, Erickson D, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China.

61. Braekke K, Staff AC. Periconceptional use of folic acid supplements in Oslo. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003 Jul; 82(7): 620-7.

62. Sens S, Manzoor A, Deviasumathy M et al. Maternal knowledge, attitude and practise regarding folic acid intake regarding the periconceptional period. Public Health Nutr 2001; August 4: 909-12.

63. Donnelly JG (2001) Folic acid, critical review of clinical laboratory, Science, 38(3):183-223

64. Çakmak P, Minareci Y, Yuvaç O ve ark: Gebelik öncesi dönem ve gebelikte folik asit kullanımı. Türk Jinekoloji ve Obstetri Derneği Dergisi. 2006; 3: 157- 161. Pascale Morin, Philippe De Wals , Manon Noiseux M.Sc. et al: Pregnancy Planning and Folic Acid Supplement Use: Results from a Survey in Quebec. Preventive Medicine 35, 143-149 (2002).

65. Somunkıran A, Arıcan A, Yücel O. Düzce Yöresindeki Gebelerde Folik Asit Kullanımını Etkileyen Faktörler. Türk Jinekoloji ve Obstetri Derneği Dergisi 2007;4: 33-36.

66.M.B.Demir Gebelikte Folik Asit Kullanımı ve Nöral Tüp Defekti İlişkisi Farkındalığının Demografik Özellikleri

67.Pascale Morin, M.A., Philippe De Wals, Ph.D., Manon Noiseux, M.Sc. et all: Pregnancy Planning and Folic Acid Supplement Use: Results from a Survey in Quebec. *Preventive Medicine* 35, 143–149 (2002)

68.Yousef M. Abdulrazzaq, Lihadh I. Al-Gazali, Abdulbari Bener et all: Folic acid awareness and intake survey in the United Arab Emirates. *Reproductive Toxicology* 17 (2003) 171–176.

69.Bengt A.J. Källén, Petra Otterblad Olausson. Use of folic acid and delivery outcome: a prospective registry study. *Reproductive Toxicology* 16 (2002) 327–332.

70.Romana Gjergja, Feodora Stipoljev , Tomislav Hafner et all: Knowledge and use of folic acid in Croatian pregnant women—a need for health care education initiative. *Reproductive Toxicology* 21 (2006) 16–20.

71.Della A. Forster, Gemma Wills, Angela Denning. The use of folic acid and other vitamins before and during pregnancy in a group of women in Melbourne, Australia.

72.Mark A. Canfield, Sarahmona M. Przybyla, Amy P. Case et all: Folic acid awareness and supplementation among Texas women of childbearing age. *Preventive Medicine* 43 (2006) 27–30.

73.Oriol Colla, Sonia Pisaa, Montserrat Palacio et all: Awareness of the use of folic acid to prevent neural tube defects in a Mediterranean area. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 115 (2004) 173–177.

74.Jordan H. Perlow: Comparative use and knowledge of preconceptional folic acid among Spanish- and English-speaking patient populations in Phoenix and Yuma, Arizona *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 184, Issue 6, May 2001, Pages 1263-1266.

75.S.L. Carmichael, G.M. Shaw, W. Yang et all: Correlates of intake of folic acid–containing supplements among pregnant women. American Journal of Obstetrics and Gynecology, Volume 194, Issue 1, January 2006, Pages 203-210.

76. Lolkje T.W, Willemijn M. Meijer et all: Folic acid sensitive birth defects in association with intrauterine exposure to folic acid antagonists. Reproductive Toxicology, Volume 20, Issue 2, July-August 2005; Pages 203-207.

77.Seitzberg A, Lind M, Biering-Sorensen F. Ambulation in adults with myelomeningocele. Is it possible to predict the level of ambulation in early life? Child's Nervous System. 2008; 24(2): 231-7.

78.Tunçbilek E. ve ark. Türkiye'de konjenital malformasyon sıklığı, dağılımı, risk faktörleri ve yenidoğanların antropometrik değerlendirmesi. TÜBİTAK Matbaası, Ankara 1996.

79.Yüce MA, Candaş T, Sayın NC ve ark. Olgularımızda gebelik öncesi ve gebelikte folik asit kullanımı Türk Fertilite Dergisi 2001; 9 (3): 251-7.