

NÖRAL TÜP DEFECTİ VE EBEVEYNLERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Dr. Sevcan ALTUN



Editör: Dr. Ayhan ERALP



**NÖRAL TÜP DEFECTİ VE
EBEVEYNLERİN DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİ***

Dr. Sevcan ALTUN

**Editör
Dr. Ayhan ERALP**

*Bu kitap, Sevcan ALTUN tarafından Dr.Ayhan ERALP danışmanlığında hazırlanan “*Düzce İlindeki Nöral Tüp Defecti Sıklığı İle Ebeveynlerin Demografik Özelliklerinin Araştırılması*” isimli yüksek lisans tezinden türetilmiştir.



Nöral Tüp Defekti ve Ebeveynlerin Demografik Özellikleri
Dr. Sevcan ALTUN

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Editör: Dr. Ayhan ERALP

Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design

Yayın Tarihi: Ağustos 2024

Yayıncı Sertifika No: 49837

ISBN: 978-625-6069-51-0

© Duvar Yayınları

853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER	vi
RESİMLER	vii
TABLolar	viii
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Merkezi Sinir Sistemi Histolojisi.....	3
2.2. Nöral Tüpün Embriyolojik Gelişimi.....	3
2.3. Nöral Tüp Defektlerinin Tarihçesi.....	6
2.4. Nöral Tüp Defektlerinin Tanım ve Sınıflandırılması.....	6
2.4.1. Nöral Tüp Defektlerinin Oluşumu.....	6
2.4.2. Nöral Tüp Defektlerinin Etyolojisi.....	8
2.4.3. Nöral Tüp Defektlerinin Genetik Faktörleri.....	8
2.4.4. Nöral Tüp Defektlerinin Çevresel Faktörleri.....	9
2.5. Nöral Tüp Defektlerinin Epidemiyolojisi.....	16
2.6. Nöral Tüp Defektlerinin Klinik Tipleri.....	16
2.6.1. Spina bifida.....	16
2.6.2. Anensefali.....	18
2.6.3. Ensefalosel.....	19
2.7. NTD Tanısı.....	20
3- GEREÇ ve YÖNTEM	21
4- BULGULAR	22

5- TARTIŞMA	53
6- SONUÇLAR.....	60
7- KAYNAKLAR	61

KISALTMALAR LİSTESİ

NTD	:Nöral Tüp Defektleri
USG	:Ultrasonografi
MSS	:Merkezi Sinir Sistemi
PHP	:Planar Hücre Polaritesi
CE	:Convergent Extension
MBN	:Medyan Bağlantı Noktası
DLBN	:Dorsolateral Bağlantı Noktası
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
KS	:Klomifen Sitrat
GNRH	:Gonadotropin Releasing Hormone
IVF	:In Vitro Fertilizasyon
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
GH	:Gebelik Haftası
AFP	:Alfa-Feto Protein
YÜT	:Yardımcı Üreme Teknikleri
ICSI	:Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Nöral Tüpün Oluşumu	4
Şekil 2. Nöral Tüpün Oluşumu	6
Şekil 3. Çiftlerde İnfertilite Nedenleri	14
Şekil 4. Kadınlarda İnfertilite Nedenleri	14
Şekil 5. Spina Bifida Tipleri	17

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Spina Bifida Okülta	17
Resim 2. Anensefali	19
Resim 3. Oksipital Ensefalosel	19

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Nöral tüpün kapanma bölgelerine göre anomali durumu ve etkileyen faktörler	7
Tablo 2. Tahmini NTD riski	9
Tablo 3. NTD ve kontrol grubunun yaşları ile ilgili.....	22
frekans (f),Yüzde (%) ve Ki- kare testi sonuçları	22
Tablo 4. NTD ve kontrol grubunun eğitim durumları ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları	23
Tablo 5. NTD ve kontrol grubunun evlilik süreleri ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları	24
Tablo 6. NTD ve kontrol grubunun eş eğitim durumları ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları	25
Tablo 7. NTD ve kontrol grubunun eş meslek durumları ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları	26
Tablo 8. NTD ve kontrol grubunun aile tipi ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları	27
Tablo 9. NTD ve kontrol grubunun aile toplam gelirleri ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları	28
Tablo 10. NTD ve kontrol grubunun Nöral tüp defekti veya Spina Bifida'yı hiç duydunuz mu? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları	29
Tablo 11. NTD ve kontrol grubunun Gebelikte hangi vitaminin kullanımı Nöral Tüp defekti ve Spina Bifida oluşumunu azaltır? sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları	30
Tablo 12. NTD ve kontrol grubunun Ebeveynler arasında akrabalık var mı, var ise kaçınıcı derecede? sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları	31
Tablo 13. NTD ve kontrol grubunun Annede bilenen bir hastalık var mı? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları	32
Tablo 14. NTD ve kontrol grubunun Babada bilinen bir hastalık var mı? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları	33

Tablo 15. NTD ve kontrol grubunun Annenin sürekli kullandığı bir ilaç var mı? sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları	34
Tablo 16. NTD ve kontrol grubunun babanın sürekli kullandığı bir ilaç var mı? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları	35
Tablo 17. NTD ve kontrol grubunun Gebeliğin ilk 3 ayında sigara öyküsü? sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları	36
Tablo 18. NTD ve kontrol grubunun Gebelikte alkol kullanımı? vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları	37
Tablo 19. NTD ve kontrol grubunun Gebeliğin ilk 3 ayında ilaç kullanımı? sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları	38
Tablo 20. NTD ve kontrol grubunun doğal yolla mı, yardımcı üreme teknikleri ile mi gebe kalındı? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları.....	39
Tablo 21. NTD ve kontrol grubunun doğal yolla ise korunmadan kaçınıcı ayda gebe kalındı? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki- kare testi sonuçları.....	40
Tablo 22. NTD ve kontrol grubunun Annenin gebelik sayısı? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları.....	41
Tablo 23. NTD ve kontrol grubunun annenin düşükle sonlanan gebelikleri oldu mu? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları.....	42
Tablo 24. NTD ve kontrol grubunun yaşayan çocuk sayısı? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları	43
Tablo 25. NTD ve kontrol grubunun gebelikte kısırlık ilaçları kullanıldı mı? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları.....	44
Tablo 26. NTD ve kontrol grubunun Folik asit B grubu bir vitamindir? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları.....	45

Tablo 27. NTD ve kontrol grubunun folik asit; yeşil yapraklı sebzeler, hububat, fındık-fıstık, ceviz, karaciğer, böbrek gibi besin maddelerinde bulunur? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları.....	46
Tablo 28. NTD ve kontrol grubunun nöral tüp defekti, anne karnındaki fetus gelişiminin erken dönemlerinde beyin ve omurilik hücrelerinin oluşturduğu tüpe benzer bir yapı olan nöral tüple ilgili bir doğum defektidir? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları.....	47
Tablo 29. NTD ve kontrol grubunun gebelik öncesi dönemle birlikte gebeliğin erken döneminde folik asit içeren tablet kullandınız mı? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları.....	48
Tablo 30. NTD ve kontrol grubunun ailede başka NTD li çocuk var mı? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları.....	49
Tablo 31. NTD ve kontrol grubunun akrabalarda NTD öyküsü mevcut mu? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları.....	50
Tablo 32. NTD ve kontrol grubunun fetus cinsiyeti? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları.....	51
Tablo 33. NTD ve kontrol grubunun beden kitle indeksiniz? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları.....	52

ÖZET

Nöral tüp defektleri (NTD) embriyoda nöral tüpün kapanması esnasında ortaya çıkan hatalar sonucu meydana gelir. NTD intrauterin dönemde üçlü tarama testi veya ultrasonografi (USG) ile tanı konulabilen merkezi sinir sistemi anomalileridir. Dünya çapında nöral tüp defektlerinin görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 1,4 - 2 arasındadır. Çalışmamızda NTD sebeplerinde etkili olan faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza Nisan 2013 ile Nisan 2014 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD da yaşarla bağdaşmayan NTD nedeniyle gebelikleri sonlandırılan hastalar ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları AD da nöral tüp defekti tanısıyla tedavileri devam eden hastalar dâhil edilmiştir. Kontrol grubuna ise Düzce ilinde sağlıklı tekil bebek doğumu gerçekleşen hastalar dâhil edilmiştir. Çalışma grubunda 30 ve kontrol grubunda 30 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Gruplar arasında gebelik öncesi ve sonrasında folik asit kullanımı, yaş, eş yaşı, beden kitle indeksi (BKİ), meslek, eş mesleği, gravida, parite, sigara/alkol kullanımı, akraba evliliği, infertilite öyküsü karşılaştırılmıştır.

Sonuç olarak; prekonsepsiyonel ve konsepsiyonel dönemlerdeki folik asit desteği nöral tüp defektlerine karşı önemli bir koruyucu etken olarak belirlenmiştir. Maternal eğitim düzeyinin artması ve maternal beden kitle indeksi de NTD riskinde etkili olan diğer faktörler olarak saptanmıştır. NTD riskini etkileyen nedenlerin tespit edilip ortadan kaldırılması için randomize ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Nöral tüp defekti; demografik faktör; folik asit.

ABSTRACT

Neural tube defects (NTD) occur as a result of the flows emerging during the closure of the neural tube in embryo. NTD's are central nervous system abnormalities that can be put diagnosis by triple scan test or ultra sound graphic (USG). The incidence of neural tube defects worldwide, in 1000 animate birth is between 1,4 – 2 . In our study it is aimed to evaluate the factors effective in NTD etiology.

To our study, between the dates April 2013 and April 2014, in University of Duzce Faculty of Physic Gynecological Diseases and Birth MFS, the patients of whom pregnancy is being terminated because of the NTD that do not comport with life and the patients whose treatments are in progress with the diagnosis of neural tube defect in University of Duzce Faculty of Physic in Pediatrics MFS are included. As to the control group, the patients having single healthy baby birth in Duzce province are included. In study group 30 and in control group 30 patients are included to the study. It is compared the usage of folic acid pre- and after the pregnancy between the groups, age, age of mate, body mass index (BMI), occupation, occupation of mate, gravid, parity, cigarette/alcohol consumption, intermarriage, the story of infertility.

As a result; the supplement of folic acid in preconceptional and conceptional terms is determined as an important protective factor against neural tube defects. The increase of motheral education level and motheral body mass index are fixed as other factors being effective in NTD hazard.

In order to detect and eliminate the conditions generating NTD hanard, it is thought that randomise and comprehansive studies are necessary.

Key Words: Neural tube defect; demographic factors; folic acid.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöral tüp defektleri (NTD), ciddi yan etki ve düzensizliklerle sonuçlanan, fetuslarda nöral tüpün hatalı kapanması sonucu ortaya çıkan intrauterin dönemde genellikle ultrasonografi (USG) ile tanı konulabilen ciddi merkezi sinir sistemi anomalilerindedir. İzole defekt veya genetik bir sendromun bir kısmı olarak ortaya çıkabilirler. NTD'lerin bir kısmı intrauterin dönemde veya yaşamla bağdaşmadığından doğumdan hemen sonra ölümle sonuçlanır. Diğer bir kısmı ise neonatal dönemde ya da sonraki dönemlerde ciddi morbiditeye neden olur. Tedavileri oldukça zor ve pahalı olan anomalilerdir. Hastalar hayat boyu süren ortopedik, nörolojik ve ürolojik problemler yaşayabilirler. Getirdiği manevi yükün yanı sıra tedavi güçlükleri de söz konusudur ve sıklıkla uzun süreli bakım gerektirmektedirler. Bu nedenlerle sağlık giderlerinde ciddi mali yüke neden olmaktadır (1, 2, 3).

Her yıl sadece gebelikte tanı konulabilen nöral tüp defektlerinin sayısı 250.000 civarındadır (4). NTD'lerin görülme sıklığı Avrupa genelinde binde 1 oranında, ABD' de binde 2 – 4 olarak belirlenmiştir (5,6,7,8). Ülkemizde NTD görülme sıklığı, bölgesel ve demografik özelliklere göre değişebilmektedir (9,10). Ülkemizin çeşitli illerinde yapılmış çalışma sonuçlarında NTD sıklığı binde 3 - 5.8 arası değişiklik göstermektedir. Nöral tüp defektlerinin sıklığı ve dağılımındaki farklılıklar dünyada olduğu gibi ülkemizde de genetik faktörler, beslenme ve kültürel bazı nedenlerin incelenmesi gerektiğini gösteriyor (10). İzole veya sendromik olmayan NTD'ler kardiyak defektlerden sonra en sık görülen konjenital yapısal anomalilerdir (11).

Nöral tüp, gebeliğin 22. günü itibariyle baş ile vertebral kolonun birleşme yerinden rostral ve kaudal yönde kapanmaya başlar. 24 - 26. günlerde rostral kapanma gerçekleşmezse kraniumda gelişme olmaz ve anomali (akrani-anensefali) ortaya çıkar. Gebeliğin 4. haftasından itibaren kapanması gereken kanalın posterior kısmının kapanmaması sonucunda spina bifida meydana gelir (1).

NTD'lerin en ciddi tipi olan anensefalide, beyin dokusu tamamen veya kısmen yoktur, kalvaryum gelişmemiştir (1,11). Anensefalili pek çok bebek ölü doğmaktadır. Canlı doğanlar ise ancak birkaç saat yaşayabilmektedir. Etkilenen bebeklerin üçte ikisi kızdır (12). %10 kadarına açık spina bifida eşlik eder (1).

Tedavi edilen spina bifidalı bebeklerin %80 - 90'ı değişiklik gösteren derecelerde engelli olarak yaşarlar. Nörolojik fonksiyonu etkileyen faktörler; defektin bulunduğu yer, defektin büyüklüğü, nöral dokunun maruz kaldığı travma, cerrahi müdahale yerinin kapanma zamanlaması, ilişkili ventrikülomegalinin düzeyi, enfeksiyon gibi komplikasyonların varlığıdır (11).

NTD'nin risk faktörleri arasında yakın akrabalarda nöral tüp defekti öyküsü, nöral tüp defekli partner, önceki gebeliklerde nöral tüp defekti öyküsü, folik asit

eksikliği, obezite, tipl diabetes mellitus, radyasyon, kurşun, pestisit, maternal ateş, anestezi ajan maruziyeti, sigara kullanımı gibi risk faktörleri söz konusudur (13, 14, 15). Yapılan çalışmalarda NTD'li gebelik riskinin minimum düzeye indirilebilmesi için erken gebelik döneminde kullanılan folik asit etkinliği günümüzde tartışılmaz bir kesinliktedir ve gebelik öncesi ve gebeliğin erken döneminde folik asit kullanımı pek çok ülkede toplum sağlığı politikalarına dönüştürülmektedir (5, 6, 10). Ülkemizde yapılan çalışmalarda NTD sıklığı Batı Anadolu Bölgesi'nde en düşük Kuzey ve Doğu Anadolu bölgelerinde en yüksek olarak belirlenmektedir. NTD sıklığı yüksek okul mezunu annelerde % 1,3'e kadar düşerken, anne eğitiminin olmadığı grupta % 9,1'e kadar yükselmektedir (16). Düşük sosyoekonomik düzeyli bölgelerde dünyaya gelen çocuklar, yüksek sosyoekonomik düzeyli bölgelerde doğan çocuklara göre nöral tüp defekti bakımından anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunmuştur (17, 18, 19, 20).

Bilinmeyen bir sayıda gebeliğin de nöral tüp defektleri nedeniyle düşükle sonuçlandığı düşünülmektedir. Nöral tüp defektleri gebelik döneminin ilk 28 gününde, yani çoğunlukla anne adayının gebeliğinden habersiz olduğu dönemde oluşur (21, 22).

Bu çalışmada amaç; infertilite ile NTD ilişkisini incelemek, nöral tüp defektlerinin ilişkili bulunduğu maternal yaş, annenin eğitim düzeyi, ailenin sosyoekonomik düzeyi, gebelik öncesi ve sırasında kullanılan ilaçlar, yardımcı üreme tekniklerinin NTD'ye etkisi gibi faktörleri araştırmak ve NTD etiolojisindeki diğer faktörlerin saptanmasına katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

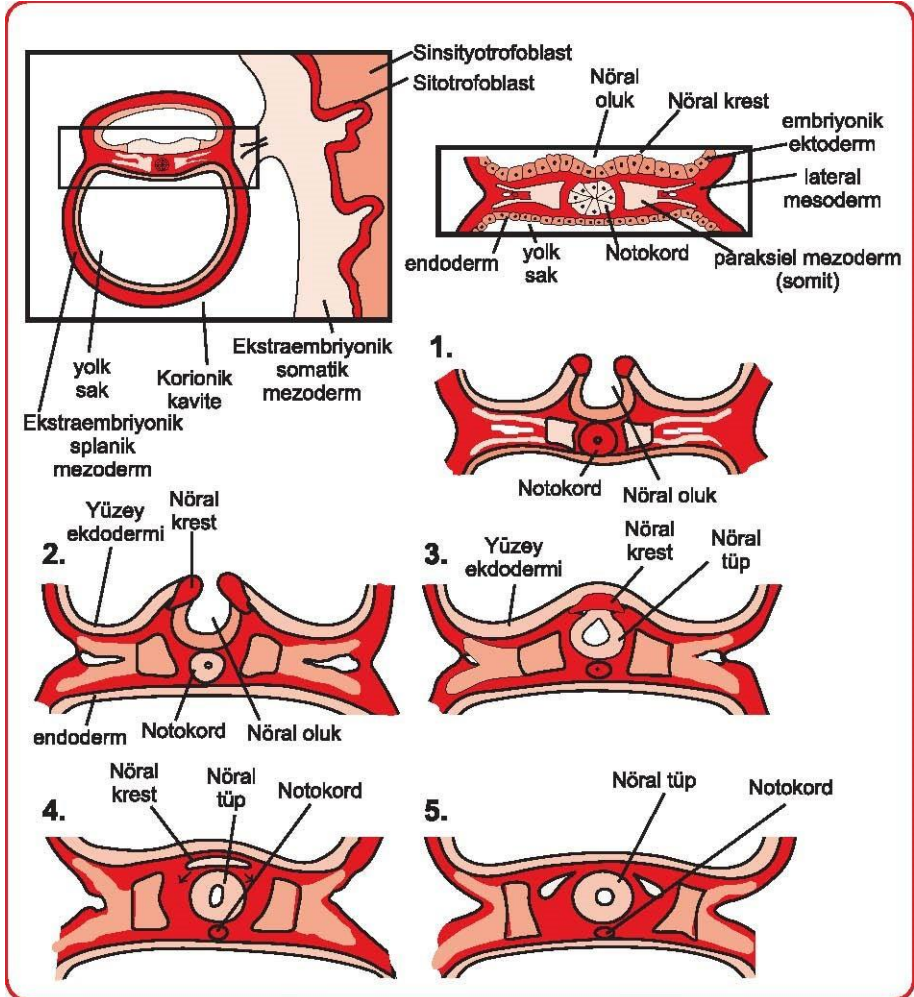
2.1. Merkezi Sinir Sistemi Histolojisi

Merkezi sinir sistemi (MSS); beyin ve medulla spinalisten oluşur. MSS gibi hassas bir yapı; kafatası, vertebralar, koruyucu bağ dokusu olan meningesler ve akışkan bir beyin – omurilik sıvısı (BOS) ile koruyucu bir çerçevede barındırılır. Kafatası kemiklerinin ve vertebraların iç kısmını döşeyen meningesler üç tabakalı bir bağ dokusudur: dura mater, araknoid mater ve pia mater. Dura materde sert, yoğun, güçlü bağ doku lifleri vardır. Araknoidde çok sayıda fibroblast bulunur. Pia mater ise; en içteki bağ doku olup, çok sayıda kan damarı içerir. Ayrıca beyin ve omurilik yüzeylerine doğrudan tutunur. Beyin ve omurilik gri cevher (substantia grisea) ve beyaz cevherden (substantia alba) oluşur. MSS'nin gri cevheri nöronlar ve nöron dendritleri ile nöroglia hücrelerini kapsar. Sinapsların gerçekleştiği bölgedir. Beyaz cevher ise nöron barındırmaz, miyelinli aksonlar ve nöroglial hücreler içerir (23).

Sinir sistemi insan bedenindeki başlıca iletim ağını temsil eder. Sinir sistemindeki işlev bozukları pek çok rahatsızlığı da beraberinde getirir. MSS'nin ilk şeklini oluşturan nöral plak gelişimin 3. haftasında ortaya çıkar ve nöral kıvrımlar ile nöral tüp oluşumunu başlatığından nörilasyondaki bozukluklar beyin ve omurilikte ciddi anomaliler ile sonuçlanır (23).

2.2. Nöral Tüpün Embriyolojik Gelişimi

Nöral tüp oluşumu, bir seri moleküler mekanizmaları ve ekstrinsik faktörleri kapsayan karmaşık, hücrel ve multifaktöriyel bir süreçtir (23). Nöral tüpün morfolojik ve moleküler gelişimine ait güncel bilgiler genellikle fare ve civciv embriolarından edinilmiştir (24). Nöral tüp oluşumu nörilasyon sırasında; nöral plağın ve nöral kıvrımların birleşmesi sırasında meydana gelir. Nörilasyon evresinde embriyoya, nörula adı verilmektedir. Embriyo gelişiminin yaklaşık olarak 18. gününde nöral plak merkez eksenini boyunca invajine olarak orta çizgide her iki yanında nöral kıvrımların bulunduğu longitudinal şekilde uzanan nöral oluğu oluşturur. Üçüncü hafta sonunda nöral kıvrımlar birbirlerine doğru yaklaşır ve nöral plak MSS' nin primordiyumunu oluşturan nöral tüpe dönüşür (23).



ŞEKİL: NÖRAL TÜP, NOTOKORD GELİŞİMİ

Şekil 1. Nöral tüpün oluşumu (25).

Nöral krest hücresinin indüksiyonunu, göçünü, özelleşmesini ve farklılaşmasındaki ağı pek çok gen etkilemektedir (26,27). Nöral tüp gelişiminin ilk basamağı, embriyonal dönemin 3. haftasının başında Hensen primitif nodu düzeyinden prekordal plağa, kaudalden rostrale (kuyruktan beyne doğru) ektodermin karakteristik olarak kalınlaşmasıyla başlar. Bu yapı nöral plak olarak isimlendirilir. Hayvan embriyolarında yapılan çalışmalarda ektodermin nöral dokuyu oluşturmak üzere önceden programlandığına dair bulgular elde edilmiştir (28,29). Hücre proliferasyonu, hücre hareketi ve nöral plak hücrelerindeki şekil değişiklikleri, medyan planda nöral büyümenin gerçekleşmesi ve her iki tarafta nöral katlantı oluşmasıyla sonuçlanır. Alttaki mezenkim ve üstteki yüze ektodermi ile sağlanan

güçlerin yardımıyla oluşan hücre şekillenmesi (apikobazal uzama, apikal sınırın belirlenmesi ve bazal genişleme), hücre hareketi ve hücre adezyonu nöral katlantıları yükseltir. Böylece dorsal orta hat boyunca birleşen katlantılar, nöral tüpü meydana getirmek için birleşirler (30). Bu füzyon aynı zamanda nöral tüpün sırtında bulunan nöral katlantıların kenarındaki yüzey ektodermini de içerir.

Kranial bölgedeki nöral krest kaynaklı ektomezenkim ve gövde bölümündeki somitik mezenkim, yüzey ektoderminin altında nöral tüp etrafında yayılarak meninkslerin, aksiyal iskeletin ve aksiyal iskelete yapışık kasların primordiyal formlarını oluşturur.

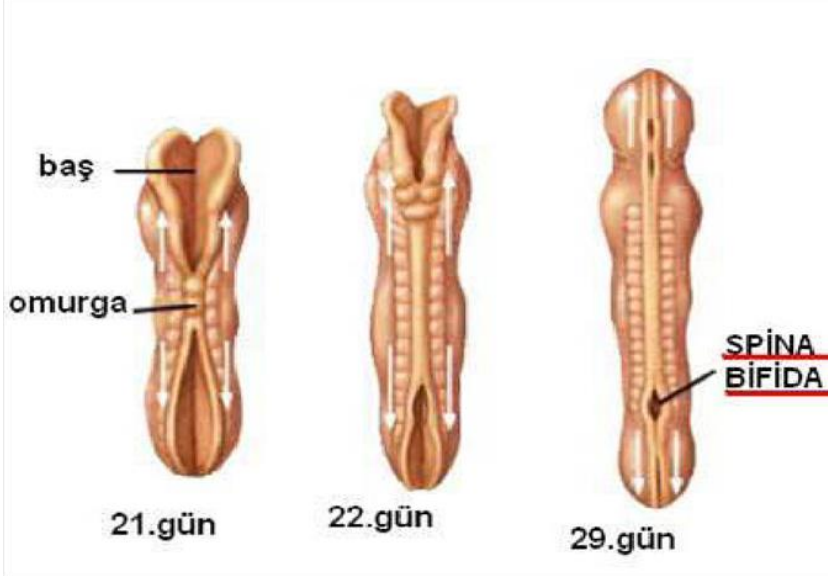
Başlangıçta eliptik şekilde olan nöral plak uzayarak anahtar deliği şeklini alır. Nöral plağın bu şekil değişikliği pek çok gen tarafından düzenlenen planar hücre polaritesi (PHP) ve bir noktada birleşip yayılma (convergent extension: CE) aracılığı ile olmaktadır (31).

PHP ve CE yolları polarize doku paternini sağlarken bir yandan da nörolasyondaki kompleks hücre göçünü ve asimetrik hücre bölünmesini koordine etmektedir. Nörolasyonda CE orta hatta interkalasyon (araya ekleme) yoluyla hücre hareketinin medyan olarak yönlendirilmesidir. Bunun sonucunda nöral plakta kraniokaudal uzama ve transvers olarak daralma meydana gelir. İlk olarak ileride servikal bölgeyi oluşturacak alanda oluşan nöral plaktaki medyan kıvrımla beliren şekil değişikliği olan medyan bağlantı noktası (MBN) belirir. Yüzeysel ektoderm ve nöroektoderm arasında uzanan bağlantı ise dorsolateral bağlantı noktası (DLBN) olarak bilinir. Cıvciv embriyolarının MBN'indeki hücreler baskın olarak kama şeklinde olup, medyan oluşu doldurarak notokord veya notokordal plağa bağlanıp kalırlar (32).

Nöral plak hücrelerinin hücre iskeleti bütünlüğü, bağlantı noktası formasyon oluşumunda ve nöral katlantının dorsal orta hatta bir noktada birleşmesinde önemli bir rol oynar.

Bazı hayvan embriyolarında yapılan çalışmalarda CE oluşumunun kesintiye uğraması, MBN içermeyen, anormal geniş yüzey plağı içeren nöral plak oluşumuyla sonuçlanır. Yükselmiş nöral katlantılar birbirlerine uzak kalır, temaslar kesilir ve tüm nöral tüp açık kalır (33).

Embriyo gelişiminde üçüncü haftanın sonlarına doğru, primitif düğümden köken alan hücrelerin oluşturduğu paraksiyal mezoderm farklılaşır yoğunlaşır ve “somit” adı verilen kübik cisim çiftlerine bölünmeye başlar. Bu mezoderm blokları gelişmekte olan nöral tüpün her iki yanında mevcuttur. İnsan gelişiminin somit evresi esnasında (20 - 30. günler) yaklaşık olarak 38 çift somit oluşmaktadır. Beşinci hafta sonunda 42 – 44 çift somit mevcuttur. Somitler embriyo yaşının belirlenmesinde kullanılan kriterlerdendir (23).



Şekil 2. Nöral tüpün oluşumu (34).

2.3. Nöral Tüp Defektlerinin Tarihçesi

Morgagni (1769) artmış serebrospinal sıvı yapımına bağlı olarak gelişen artmış intraventriküler basıncın kapanmış nöral tüpün tekrar açılmasına neden olabileceğini ifade etmiştir.

Von Recklinghausen'e göre ise (1886) açık NTD'nin mekanizması embriyonik nöral tüp kapanmasındaki duraklamadan kaynaklanmaktadır (24).

2.4. Nöral Tüp Defektlerinin Tanım ve Sınıflandırılması

Nöral tüp defektleri (NTD) embriyogenezin 3. ve 4. haftaları arasında nöral tüpün kapanma yetersizliği sonucu meydana gelen konjenital anomalilerin en ağırlarından biridir (35). Merkezi sinir sisteminin (MSS) primordiyumunu oluşturan nöral plak üçüncü haftada ortaya çıktığı ve nöral kıvrımlar ile nöral tüpün oluşumunu başlattığı için nörolasyondaki bozukluklar, beyin ve medulla spinaliste ciddi anomaliler ile sonuçlanabilir (23). NTD olarak kabul edilen başlıca malformasyonlar; anensefali, spina bifida, ensefalosel, dermal sinüs, diyastometamyeli, lipomeningomyelosel ve nöroenterik kisti içerir (36).

2.4.1. Nöral Tüp Defektlerinin Oluşumu

Yapılan bilimsel çalışmalar, primer etkenin (örn. teratojenik ilaç) hücrenin kaderini, hücre adezyonunu ve nöral tüp kapanma mekanizmasını etkilediğini gösteriyor. Bu etki nöral kıvrımların birleşmesi ve nöral tüp oluşumunda bozukluklara yol açmaktadır (23).

Nöral tüp defektleri nöral tüpün oluşumu ve kapanma dönemini içine alan embriyolojik yaşamın ilk dört haftasında, embriyoyu etkileyen faktörler sonucu nöral tüpün çeşitli kısımlarının kapanmasındaki yetersizlik sonucu meydana gelir. Kapanmanın ne zaman ve ne kadar kesintiye uğradığına bağlı olarak hem kranial hem de kaudal uçlarında defektler oluşabilir (37).

Nöral tüpün oluşumuyla ilgili, olasılıkla 5 tane kapanma bölgesi konusunda bir hipotez ortaya atılmıştır. 1. bölgenin kapanmasındaki başarısızlık spina bifida cystica ile; 2. bölgenin kapanmasındaki başarısızlık meroanensefali veya anensefali ile; 1. 2. ve 4. bölgenin kapanmasındaki başarısızlık ise kraniosizis ile sonuçlanmaktadır. 3. bölgenin kapanmaması ise nadir görülen bir olaydır. En kaudal bölgede, 2. sakral vertebradan 2. lumbar vertebraya kadar olan alanda 5. bir kapanma bölgesinin var olduğu ve 2. sakral vertebradan aşağı doğru olan kapanmanın ise sekonder nörolasyon yoluyla gerçekleştiği öne sürülmüştür. Epidemiyolojik analizler, insanlarda nöral tüp defektli yeni doğanın, nöral tüpte birçok kapanma bölgesinin olduğu hipotezini destekleyen yöndedir (23).

Tablo 1. Nöral Tüpün Kapanma Bölgelerine Göre Anomali Durumu ve Etkileyen Faktörler (Tinkle ve Sterling 1997) (38)



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

2.4.2. Nöral Tüp Defektlerinin Etyolojisi

Nöral tüp defektlerinin oluşumu, genler tarafından kontrol edilip ve çevresel faktörlerden etkilenen çok basamaklı bir süreçtir. Gen-gen, gen-çevre ve gen-beslenme etkileşimlerini kapsar. Uzun yıllardır yapılan çalışmalara rağmen NTD iyi anlaşılammıştır. NTD hastaları, anlamlı genetik komponenti olan ve çok sayıda çevresel risk faktörlerinden etkilenen multifaktöryel orijine sahiptir (39,40).

Etyolojik açıdan NTD'ler genetik faktörler ve çevresel faktörler olarak iki ana grupta incelenmektedir:

2.4.3. Nöral Tüp Defektlerinin Genetik Faktörleri

Etkilenen infantların birinci ve ikinci derece akrabalarında NTD insidansı genel popülasyona göre anlamlı olarak yüksektir.

Kızların ve monozigotik ikizlerin NTD'ye özellikle eğilimli olduğu görülmektedir. İkizlerde tekil gebeliklere göre ensefalosel ve anensefali prevalansları artarken spina bifida görülme sıklığı azalmaktadır. Bu durum, spesifik NTD tipleri gelişiminde farklı faktörlerin etki edebileceği ve etyolojik faktörlere tek ve ikizlerin farklı yanıt verebileceği varsayımları ile açıklanabilir (24).

NTD ile ilişkili pek çok ciddi kromozomal tek gen hastalıkları bildirilmiştir (41). Spina bifida otozomal trizomilerde çok daha sık görülür. Hayvan çalışmaları; nörolasyonu etkileyen 100 kadar mutant gen olduğunu ve bunların insanlarda homologlarının bulunduğunu göstermiştir (42,43). NTD; Serebrokostomandibuler sendrom, Fraser sendromu, Meckel-Gruber sendromu, Waardenburg sendromu gibi pek çok ciddi tek gen hastalığı ile ilişkilidir. Bununla birlikte, insanlarda NTD'den tek başına sorumlu tek gen bilinmemektedir.

Anensefalik çocuklar doğumda veya hemen sonrasında ödüklerinden kalıtım şekli belirlenememiştir (44). Risk, esas olarak malformasyonun anatomik ciddiyetinden ve ailedeki hastaların akrabalık derecesinden etkilenmektedir (45). Anensefalinin kardeşlerde tekrarlama olasılığı %2-5'tir. Bu oran, Mendelian resesif ve dominant kalıtlımlarda sırasıyla beklenen %25 ve %50'nin altındadır. Yine de anensefalinin çevresel etkilerle birlikte otozomal resesif genleri içerdiğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir.

Etkilenen infantların birinci ve ikinci derece akrabalarında NTD insidansı genel popülasyona göre anlamlı olarak yüksektir (24).

Tablo 2. Tahmini NTD riski (46).

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

2.4.4. Nöral Tüp Defektlerinin Çevresel Faktörleri

NTD'nin ebeveynin sosyoekonomik durumuna, mevsimsel değişikliklere, coğrafi bölgeye göre farklı insidans göstermesi, etyolojide muhtemel çevresel komponentin yer almasına dayanmaktadır. Nöral tüp gelişiminin bazı kritik aşamalarında gen-çevre etkileşimi rol oynayabilmektedir. NTD üzerinde yapılan epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda X-ışını, stres, hipertermi gibi fiziksel ajanların; thalidomide, folat antagonistleri, androjenik hormonlar, A hipervitaminozu, valproat ve karbamazepin gibi ilaçların; alkol gibi madde bağımlılığının; civa ve kurşun gibi kimyasal ajanların, sfilis, rubella, sitomegalovirus, toksoplazma gibi maternal enfeksiyonların diabet, fenilketonüri ve kretinizm gibi maternal metabolik durumların merkezi sinir sisteminde konjenital malformasyonlara ve nöral tüpün hatalı kapanmasına neden olabileceği belirlenmiştir (47,48,49).

a) Coğrafi Faktörler

NTD sıklığı dünyanın çeşitli bölgelerine göre değişiklik göstermektedir. Ülkemizde NTD'lerin sıklığı üzerine yapılan çalışmalar bu sıklığın 3/1000 civarında olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmalar nöral tüp defektlerinin ülkemizde sık görüldüğüne işaretir. Üniversite kliniklerinde yürütülen çalışmalara göre bu sıklık Kuzey Anadolu'da (bin canlı doğumda 4.32) ve Doğu Anadolu'da (bin canlı doğumda 4.54) en yüksek olup, Batı Anadolu'da en düşük (bin canlı doğumda 2.17) seviyededir (35). Batı dünyasında en yüksek

prevalans 1000 canlı doğumda 10 NTD vakası ile İzlanda ve İskoçya'dır (50). NTD İngiltere'nin kuzeybatısında yüksek görülürken, güneyinde daha az görülmektedir. Bu farklılık sadece NTD için görülmüş, diğer anomalilerde görülmemiştir. Bir bütün olarak anensefali ve NTD oranı İngiltere'de Avrupadan daha sıktır. Kanada'nın doğu bölgelerinde de batı kısmından daha sık görülmektedir. Çin'de NTD kuzey bölgesinde güney bölgelerinden 6 kat daha yüksek görülmektedir (40). Mohammad Jafar Golalipour ve arkadaşları 1998-2005 yılları arasında Gorgan' daki 49534 yenidoğanı NTD saptamak amacıyla taramış. Bu çalışma, Kuzey İran' lı yenidoğanlarda anensefali prevalansının Avrupa popülasyonuna göre daha yüksek olduğunu, anensefalinin en sık görüldüğü mevsimin kış olduğu göstermiştir (51).

b) Teratojen Faktörler

Gebeliğin ilk ayında, nöral tüp kapanmadan önce fetusu etkileyen teratojenler NTD oluşturabilmektedir. Annenin gebelik döneminde kullanmış olduğu bazı ilaçlar da folat düzeyini olumsuz etkileyerek konjenital malformasyonlardan NTD oluşumuna neden sağlayabilir (26,52,53).

Ebeveyni; hemşire, içki ve gıda üretimi çalışanı, çiftçi, tekstil boyama ve deri endüstrisi çalışanı, tarım ilacı uygulayıcısı olanlar; organik solventler, anestezi ajanlar, sterilizan maddeler, viruslar, pestisitler, boyalar, x-ray, anestezi gazlara ve spermatotoksinlere maruz kalma nedeniyle NTD açısından yüksek riskli olarak bildirilmişlerdir (54,55,56,57). Yüksek dozlarda pestisit ve çözücü madde bulunan ortamlarda çalışan kadınların bebeklerinde anensefali görülme riski daha yüksek olarak belirlenmiştir (38).

Karbontetraklorid, trikloretilen ve benzenle kontamine içme sularına maternal maruziyet ile NTD ve majör kardiyak defekt riskinin arttığı bildirilmiştir (24).

Ayrıca solunan havadaki polivinil klorid (24) ve atık çöp sahalarına özellikle 3 km'den daha yakın olan yerleşim alanlarındaki kirli hava ve suya maternal maruziyetin olumsuz sonuçları bildirilmiştir (58,59).

Gebelikte yüksek dozlarda alınan vitaminler, gelişmekte olan bebeğe zararlı olabilmektedir. A vitamininin aşırı doz kullanımı da NTD üzerinde bir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Yayınlanmış veriler A vitamininin fazla alınmasının kraniofasial, kardiyak, timik, santral sinir sistemine ait konjenital anomalileri arttırdığını desteklemektedir (60).

c) Maternal Ateş

İnsan embriyosunda da nöral tüp ısıya karşı hassastır (61). Embriyoda nöral oluk ve nöral tüpün gelişmeye başladığı günlerde, gebenin yüksek ısıya maruz kalması NTD gelişiminde etkilidir (62). Artmış vücut ısısının proliferasyon, apoptoz, migrasyon, differansiyasyon gibi pek çok kritik hücre gelişim evresini etkilediği gözlenmektedir

(63). Nörolasyonun kritik döneminde sıcak su banyosu ve sauna gibi fizyolojik olmayan yüksek ısıya maternal maruziyet ve antipiretik ilaçlarla tedavinin çocuklarda NTD riskini artırdığı saptanmıştır.

d) Beslenme ve Sosyoekonomik Düzey Faktörü

Smithells ve arkadaşları düşük sosyoekonomik sınıftaki kadınlarda, özellikle de bu sınıftaki NTD'li hastaların kanlarındaki besin öğelerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir (64). NTD oluşumunun perikonsepsiyonel folik asit suplementasyonu ile %50–70 oranında azalması keşfedildikten sonra mekanizmalar üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır. Pek çok protein, enzim ve transkripsiyon faktörünün fonksiyonunda rol oynayan bir başka önemli besin de çinko (Zn) dur. Spina bifida saptanan insanlarda Zn ve myoinositol konsantrasyonlarının düşük olduğu bildirilmiştir (65,66).

Anne babanın mesleği ve eğitim düzeyi temel alınarak yapılan çeşitli çalışmalarda NTD'li bebek sahibi annelerin daha düşük eğitim düzeyi ve gelir düzeyine sahip oldukları belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada düşük sosyoekonomik seviyeli mahallelerde yaşayan ve lise mezunu olmayan kadınlarda, aynı mahallelerde yaşayan lise ve üzeri eğitimi olan kadınlardan daha yüksek NTD riski sergilediği görülmüştür (17,67).

e) Yaş Faktörü

Gebelik sürecinde ileri yaştaki anneler genç annelere oranla daha fazla komplikasyonla karşı karşıya kalır. İlerleyen yaşla beraber her kadın gebeliği tehlikeye sokabilecek koroner kalp hastalığı, kronik hipertansiyon, diabetes mellitus yönünden risk altındadır.

40 yaş üzeri her kadının tıbbi değerlendirilmeden geçirilip gebeliğe uygunluğu belirlenmelidir.

Nöral tüp defekti için risk faktörü olarak anne yaşı için yapılan bir metaanaliz çalışmasında, 40 yaşından büyük ve 19 yaşından küçük annelerde artmış risk tespit edilmiştir. Bu risk spina bifida için anensefaliye göre daha yüksektir. NTD oluşumunda anne yaşının çok küçük bir risk teşkil ettiği düşünülmektedir. Bu riskin çok genç ve yaşlı annelerde daha fazla olduğu görülmüştür (17,68).

f) Şişmanlık ve Maternal Diabet

Retrospektif epidemiyolojik bir çalışma diabetik olmayan gebelerde maternal glisemik indeks ile NTD riski arasında kuvvetli ilişki olduğunu göstermiştir (69,70). Özellikle fazla glukoz alan obez annelerin gebelikleri NTD açısından risklidir (69,71). Maternal hiperinsülinemi ve hiperglisemi de NTD için kabul edilen risk faktörleridir (72). Gebelik öncesi dönemde glukoz kontrolü, bu riski azaltmaktadır (73,74).

Gelişen embriyoda gebeliğin 7. haftasına kadar pankreatik fonksiyon yoktur, bu yüzden yüksek maternal glukoz konsantrasyonu, nöral tüp kapanması sırasında zarar verebilir (75).

NTD'li bebek sahibi olma riskinin 50–59 kg. ağırlığındaki kadınlarla kıyaslandığında, 80-89 kg. ağırlığındaki kadınlarda iki kat, 110 kg'ın üstündeki kadınlarda ise 4 kat arttığı belirlenmiştir (76).

Maternal obesite ve diabetin NTD için risk olup olmaması konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamış olmakla beraber çalışmalar kan glukoz konsantrasyonlarının NTD için risk faktörü olarak göz önüne alınması gerektiğini bildirmektedir. Uzun süreli maternal diabet NTD ile ilişkili bulunmuştur (76,77).

g) Folik Asit ve Vitamin B12 Faktörü

Nöral tüp defektleri kafatası ve medulla spinalisin anormal gelişimi sonucu meydana gelir. En sık rastlanan NTD tipleri spina bifida ve anensefalidir. NTD' li bebek doğurma ihtimalini azaltan en büyük faktörlerden biri gebelik öncesi folik asit alımıdır. Yapılan bilimsel çalışmalar günlük 0,4 mg folik asit alan kadınların bebeklerinde NTD olasılığının %40 – 100 oranla düştüğünü ortaya koymaktadır (78,79).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada önceki gebeliklerinde NTD öyküsü olan 321 kadının 363 gebeliği izlenmiş ve gebelikten önce başvuran 190 kadına gebelik döneminden sekiz hafta önce başlamak ve gebeliğin ilk sekiz haftasında devam etmek üzere günlük 5 mg folik asit verildiğinde yeniden nüksetme görülmemiş, tedavi almayan 173 gebeden 7 tanesinde (%4.04) tekrar tüp defekti saptanmıştır (80).

Bazı bilimsel çalışmalar folik asit desteğinin kardiyak, renal, yarık dudak/damak ve ekstremiteler anomalisi oluşumunu da önleyebileceğini ortaya koymuştur (81,82). Günümüzde bebek sahibi olabilecek yaşta ve gebelik ihtimali olan her kadına diyetle veya multivitamin kullanımı ile günlük 0,4 mg folik asit alımı önerilmektedir (79).

Obez kadınların (BMI>30) bebeklerinde NTD olasılığı artış göstermektedir (83). Obez grubundaki kadınlara diyetle günlük 1,0 mg folik asit alımı ya da 1,0 mg folik asit ihtiva eden vitamin alınımı önerilebilir. Daha önceki gebeliği NTD ile komplike olan ya da aile öyküsü mevcut bir kadına günlük 4,0 mg folik asit tableti verilebileceği ifade edilmektedir (84,85).

Folik asidin nöral tüp defekti oluşumunu ne şekilde engellediği konusunda bilinenler sınırlı olmakla beraber, nöral tüp kapanma mekanizmasında son derece önemli olan hızlı hücre döngüsünü kolaylaştırdığı belirlenmiştir. Folatlar DNA ve RNA biosentezi ve hücre içi reaksiyonlarda görev yapan enzimlerin kofaktörü olarak görev alır. Deoksiuridilat monofosfatın, timidilat monofosfata dönüşümünü sağlayan timidilat sentetazın koenzimi folik asittir ve bu reaksiyon DNA sentezinde hız kısıtlayıcı bir basamaktır. Temel görevi ise mutant genlerin kendilerini ortaya koymasını önlemektir (86).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) gebe olmayan kadınların ve yetişkinlerin günlük folik asit kullanımını 170 mcg olarak önerirken, NTD üzerindeki etkisini göz önünde bulundurarak bu miktarı gebelikte 370-470 mcg, emzirme döneminde 270 mcg olarak belirlemiştir (87). Bağırsak emiliminin bozuk olduğu durumlarda da günde 1 mg'lık dozlar halinde verilebilir.

B12 vitamini eksikliğinin de folik asit eksikliğinden ayrı bir şekilde NTD riskini artırdığı saptanmıştır. B12 vitamininin metil kobalamin formu metilasyon döngüsü için önemlidir. Bunun eksikliğinde metionin sentezi yetersiz olmaktadır. Ayrıca eksikliğinde plazma metil malonik asit ve homosistein düzeyinin yükseldiğine dikkat çekilmektedir. Bu bilgilerin ışığında gebelik öncesi dönemde annelerin yeterli düzeyde B12 vitamini almalarının önemi ortaya çıkmaktadır (88).

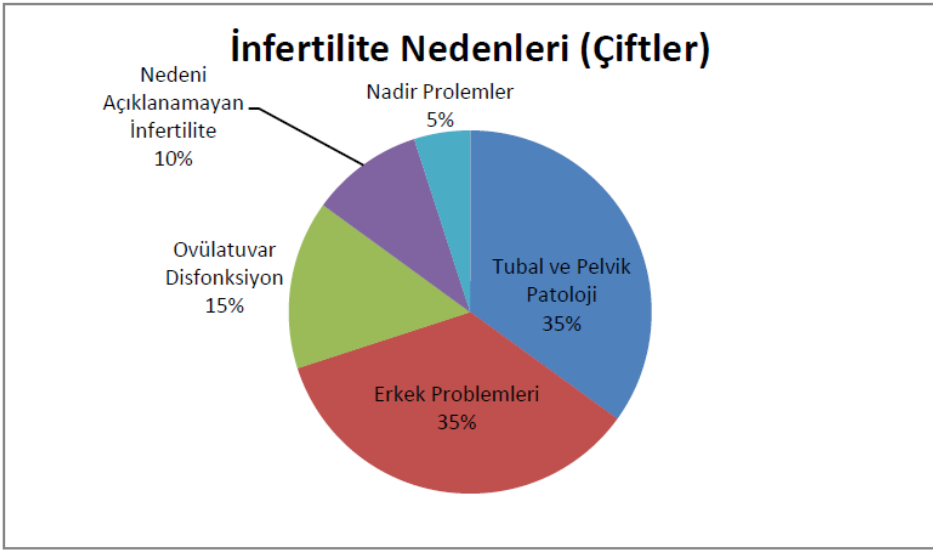
h) İnfertilite tedavisinde Kullanılan Bazı İlaçların NTD Üzerine Etkisi

İnfertilite bir hastalıktır. Araştırma yapılmadan önce gebe kalınamayan süre, medikal hikaye ve fizik muayene bulguları erken değerlendirme ve tedavi gerektirmediği takdirde 12 ay veya daha uzun olmalıdır (89). İnfertilite; korunmasız cinsel ilişkiye rağmen bir yıl boyunca gebe kalınamaması şeklinde tanımlanır (90). Aslında tanıyı doğrulamak için gerekli 12 ay eşik süre sadece keyfidir. Oluşan gebeliklerin %78-85'i denemenin ilk 6 ayında elde edilir (89). Bunu göz önüne alarak çiftin 6 ay deneme sonrasında gebeliği olmuyor ise bir değerlendirme gerektiği tartışma konusu olabilir.

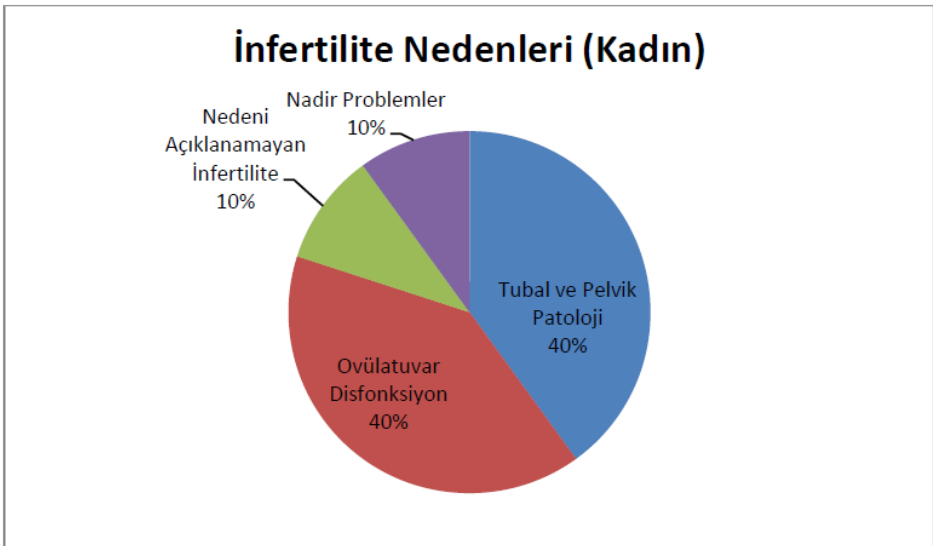
Daha önce hiç gebeliğin olmaması durumuna “primer infertilite”, canlı doğumla sonuçlansın veya sonuçlanmasın daha önce en az bir gebeliğin olması durumuna “sekonder infertilite” denir. İnfertilite nedenleri ve sıklığı bir topluluktan diğerine farklılık göstermektedir. Doğurganlık çağındaki çiftlerin %10-15' inde infertiliteye rastlanır. Çiftlerin yaklaşık %40-50' sinde kadın, %30-40' ında ise erkek infertiliteden sorumludur. %10-15 çiftte ise günümüzün mevcut standart tanısal testleri ile açıklanamayan infertilite mevcuttur (90, 91).

ABD'de yapılan bilimsel çalışmalarda infertilite ve azalan doğum oranları bazı faktörlere bağlanmıştır:

- Kadınların artan eğitim ve kariyer düzeyleri
- Artan evlilik yaşı ve boşanma oranları
- Aile planlaması servislerindeki gelişmeler ve doğum kontrolü
- Geciken doğum yaşı
- Azalmış aile sayısı (92,93,94)



Şekil 3.Çiftlerde infertilite nedenleri (95).



Şekil 4. Kadınlarda infertilite nedenleri (95).

İnfertilitenin en çok rastlanan sebepleri; ovülatuar bozukluk (%15), tubal ve pelvik patoloji (%30-40); seyrek görülmekle beraber uterin patoloji ve geri kalanı ise nedeni izah edilemeyen infertilitedir. Her birinin sıklığı yaşla beraber değişir. Ovulasyon bozuklukları genç kadınlarda daha sıktır, tubal ve peritoneal faktörler genç ve yaşlılarda eşit sıklıktadır, erkek faktörleri ve nedeni izah edilemeyen infertilite yaşlı çiftlerde daha fazla görülmektedir (96).

Diğer etiyolojiler ile kıyaslandığında ovulatuvar problemler, sıklıkla düzeltilmesi en kolay olanlardır. Tek bir follikül veya multipl follikül gelişimini stimüle etmek ve yumurtaların salınmasını sağlamak amacıyla; hem oral hem de enjektabl birçok değişik ilaç mevcuttur. En yaygın kullanılanlar klomifen sitrat (KS), letrozol, oral hipoglisemik ajanlar (metformin), dopaminerjik ajanlar (bromokriptin, kabergolin), deksametazon ve gonadotropinlerdir (97).

KS anovulatuvar veya normal ovulasyonu sağlayan ama yetersiz foliküler ve lüteal gelişimi olan hastalarda infertilite tedavisinde ilk seçenek olarak yer almıştır (98). KS ilk olarak 1956 yılında sentezlenmiş, klinik denemeleri ilk olarak 1960'da başlatılmış ve ABD'de klinik kullanımı 1967 yılında onaylanmıştır. İlk klinik denemelerinde KS ile tedavi edilmiş anovulatuvar kadınlarda %80 ovulasyon sağlanmış ve bunların yarısında da gebelik sağlanmıştır (99,100).

KS zayıf östrojen agonistidir ve hipotalamik östrojen reseptörlerine bağlanarak, bu reseptörlerin yenilenmelerini azaltır. Hipotalamus, GnRH (Gonadotropin releasing hormone) salınımını artırarak psödo-hipoöstrojenik duruma yanıt verir bu da takiben anterior hipofizden FSH ve LH salınımını artırır (101,102).

Letrozol ise aromataz enzimini inhibe ederek, östrojen seviyesinde azalmaya neden olur ve böylece hipofizden FSH salınımında artış gerçekleşir (97,103). Letrozol, klomifene dirençli vakalarda ilk basamak tedavisi olarak savunulmakta ve klomifene potansiyel bir alternatif gibi durmaktadır (104).

İnfertilite tedavilerinin konjenital anomali ve nöral tüp defektleri riskini artırabilme olasılığı hastalar ve klinisyenlerin yıllar boyu ilgisini çekmiştir. Günümüzde tüm çocukların %1'nin IVF (in vitro fertilizasyon) sonucunda doğmasından beri bu konuya özel ilgi oluşmaktadır. IVF yoluyla doğan çocuklarda malformasyonları inceleyen birçok çalışma olmasına rağmen, birçoğunun örneklem büyüklüğü sınırlıdır ve minör- majör malformasyonların standart tamamında eksiklik mevcuttur. Buna rağmen, çalışmaların çoğunluğunda malformasyon riski hafifçe artmıştır (105).

Letrozol ve klomifen sitrat tedavisi ile elde edilen 911 yenidoğanın taranması sonucu; letrozol grubunda 514 kişiden 14'ünde (%2.4) konjenital anomali, KS grubunda 397 kişiden 19'unda (%4.8) konjenital anomali tespit edilmiştir (106). Kontrollü epidemiyolojik çalışmalar ile klomifen sitrata maruz kalan gebelerin, maruz kalmayan gebelere oranla nöral tüp defekti yaygınlık tahmini 0.55 ile 5.73 arasında değiştiği saptanmıştır ancak varyasyon rastgele dalgalanma ile uyumlu olduğundan tahmini yaygınlaşma oranı 0.76 ve 1.51 arasında %95 güven sınırı ile 1.08 olmuştur. Bu analiz infertilite tedavisinde ilk akla gelen klomifen sitratın NTD üzerindeki etkisinin göz ardı edilemez olduğunu gösterir ancak böyle bir yüksekliğin iki kat daha az olması olası görülmektedir (107).

Klomifen tedavisinin NTD veya herhangi bir anomaliyi artırdığı şüphesi üzerine yapılan ilk çalışmalarda nöral tüp defektlerinin daha çok görüldüğüne dair bazı sonuçlar elde edildiyse de sonraki çalışmalarda bu sonuçlar doğrulanamamıştır (108,109,110,111).

2.5. Nöral Tüp Defektlerinin Epidemiyolojisi

NTD epidemiyolojisi coğrafi bölge, döllenmenin gerçekleştiği mevsim, etkilenen fetusların cinsiyeti, etnik köken, ebeveynlerin sosyoekonomik durumu ile maternal yaş ve pariteye bağlı olarak dünyanın çeşitli bölgelerinde farklılıklar göstermektedir. Abortus ve ölü doğumlardaki tüp defekti vakaları normal popülasyona göre çok daha yüksektir (24).

Dünya çapında nöral tüp defekti vakalarının tüm tiplerinin insidansı 1000 canlı doğumda 1,4 - 2 arasındadır (11). Etkilenen fetusların üçte ikisi kızdır (12). Spina bifida 1000 doğumda 22 sıklığında görülürken (112), anensefali 1000 canlı doğumda 1 görülmektedir (1). Anensefalik fetusların %10 kadarında açık spina bifida da mevcuttur

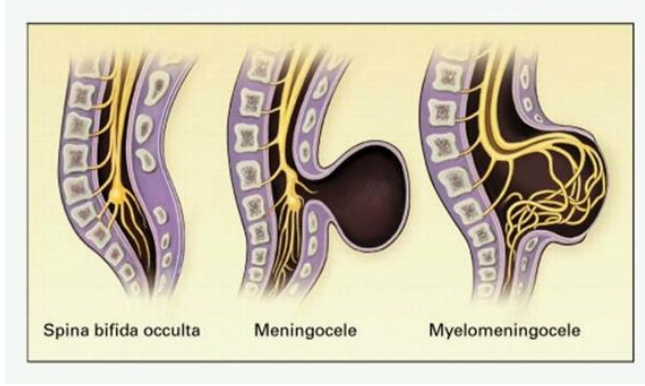
(1). Konjenital hidrosefali insidansı %0,5-3 arasında kabul edilmektedir. İzole hidrosefali insidansı ise %0.39-0.87 arasında değişmektedir (1).

Son zamanlarda bazı bölgelerde NTD sıklığında azalma eğilimi bildirilirken, dünyanın diğer bölgelerinde insidans değişmemektedir (113,114). Bazı bölgelerdeki düşüşün sebebi net olmamakla beraber, doğum öncesi tanı, nöral tüp defektli gebeliklerin selektif terminasyonu, genetik danışma ve muhtemelen gebelikte besinsel ilavelerin etkisi olarak görünmektedir (115,116,117).

2.6. Nöral Tüp Defektlerinin Klinik Tipleri

2.6.1.Spina bifida

Spina bifida; vertebra ve medulla spinalisin gelişimsel anomalisi olup spinöz çıkıntıların bulunmayışından çeşitli omurilik anomalilerine ve işlev bozukluklarına kadar geniş bir alanı kapsamaktadır. Embriyonik dönemde bebeğin medulla spinalisi oluşurken kapalı değil, iki tarafı da açıktır. Döllenmeden sonraki 29. günde her iki tarafta oluşan omurga ortada birleşip kapalı bir tüp halini alır. Spina bifida da bu kapanma ya hiç olmaz ya da bazı bölgelerde meydana gelmez. Spina bifida yaşamla bağdaşabilen en karmaşık doğumsal anomalidir (118,119). Nöral tüp defektleri medulla spinalisi örten dokuları da etkilemektedir, örneğin; vertebral arkuslar, meninksler, kaslar ve deri. Vertebral arkuslarla ilgili anomaliler spina bifida olarak bilinir. Bu vertebral anomalinin sıklığı %0.04 ile %0.15 arasındadır. %80 oranında spina bifida olgusu “açıktır” ve ince bir membran ile örtülüdür (23). Spina bifidanın üç çeşidi vardır: spina bifida okkülta, myelosele, meningomyelosele.



Şekil 5. Spina bifida tipleri (119).

a) Spina Bifida Okkulta

En sık ve en hafif görülen çeşittir. Okültada görünürde hiçbir şey olmayabilir. Omuriliği çevrelemesi gereken pluripotansiyel mezodermal dokunun hatalı gelişmesi sonucu oluşur. Bazı istisnai durumlar dışında nöral doku gelişimi normal ya da normal gelişme eğilimindedir. Lumbosakral bölgede (L_4-S_1) görülür. Hasar vertebral kavislerin kaynaşamaması ile ortaya çıkar ve diğer açıdan normal bireylerin % 10'unda görülür. Çoğunlukla fark edilemez ve çok nadir engele sebebiyet verir. Tanı genellikle başka bir nedenle yapılan radyolojik inceleme sırasında şans eseri konulmaktadır. Nörolojik bulgu yoksa tedavi gerektirmez, genelde prognoz iyidir (120,121). Kalın bir membran veya deri ile örtülüdür. Anomalinin üzerindeki deri sağlamdır ve vertebral kusurun varlığını gösteren hiçbir iz olmayabilir. Bazen bu bölgede bir çukur ve deri üzerinde küçük bir kıl demeti de olabilir bu durum okültanın göstergesidir (23,122).



Resim 1. Spina Bifida Okulta (123).

b) Meningosel

Meninks ile çevrilmiş olup içinde beyin omurilik sıvısı (BOS) bulunan kistik oluşumdur. İçinde nöral eleman yoktur. Açık nöral tüp defektleri içinde en basit yapılı olandır. Sinirler fazla zarar görmediğinden çok az hasara neden olur. Bu kist şeklindeki oluşumun boyutları değişken olabilmekte ve normal gelişimin sağlanması için ameliyat ile çıkartılabilmektedir. Kistik oluşumun üstündeki deri çok ince ise veya BOS sızıntısı varsa cerrahi girişim geciktirilmez. Cerrahi sonrası hastanın nörolojik muayenesinin normal olması beklenir (124).

c) Meningomyelosel (Mm)

Doğumla birlikte görülen, omurga üzerinde posterior hatta nöral dokunun bir membranla örtülü veya örtülü olmadığı ve çoğunlukla dışarıya BOS akıntısının olduğu çeşitli nörolojik defektleri beraberinde bulunduran, spina bifidanın en sık rastlanan ve en ciddi tipidir. Lezyon içerisinde meningeselde mevcut zarların beraberinde sinir kökleri ve omuriliğin kendisi olabilir (38,120,125). Meningomyelosel açıklığının cerrahi olarak kapatılmaması, etkilenen bebekleri enfeksiyon yönünden büyük risk altında bırakır. Tedavi edilmeyen olguların en az %30'unun bir yıl, %20'sinin ise iki yıldan fazla yaşadıkları ailenin bilmesi gereken istatistiklerdendir. Bir önceki gebelikte Mm'li bebek mevcutsa, tekrar Mm'li bebek doğurma olasılığı %2-3; eğer daha önce 2 Mm'li bebek mevcut ise bu olasılık %6-8'e kadar yükselecektir (126).

2.6.2. Anensefali

Nöral tüpün sefalik kısmındaki kapanma bozukluğu sonucu ortaya çıkan beyin, kafatası ve kafatası derisinin büyük bir kısmının yokluğu ile tanımlanır. En sık görülen (1/500) konjenital beyin anomalisidir. Anensefalide beyin hemisferleri gelişebilir, ancak bazı etkilerle yıkılır. Beyin sapı ve serebellum korunabilir. Anensefalili olguların %55'i düşükle sonuçlanır, bebeklerin çoğu doğumda yaşamazlar veya birkaç saat içinde kalp veya solunum durması gibi sebeplerden yaşamlarının kaybederler (127,128).



Resim 2. Anensefali (129)

2.6.3 Ensefalosel

Anensefalinin daha hafif formu olup, kraniumdaki defektten meninksin kistik şekilde dışarı çıkması şeklinde görülen bir konjenital anomali (130). Kese içinde sadece BOS varsa kranial meningoel terimi kullanılır. Her 3000-5000 canlı doğumdan 2'si ensefaloselli olarak dünyaya gelir (131,132,133).



Resim 3. Oksipital ensefalosel (134)

2.7. NTD Tanısı

NTD anomalileri yenidoğanlarda sıklık bakımından kardiyak defektleri takiben ikinci sırada yer aldığından tarama testleriyle riskli gebelikler saptanabilir. Uzun yıllardır erken prenatal tanı yöntemleri üzerinde çalışılmakta ve çeşitli tarama testleri geliştirilmektedir. Günümüzde kromozom anomalilerini belirleyebilmek için tarama testi olarak 16. ve 18. gebelik haftası (GH) arası Üçlü Tarama Testi kullanılmaktadır.

Anne kanında, üçlü tarama testinde incelenen hormonlardan biri Alfa-Feto Protein (AFP) dir. AFP; yolk kesesi ve fetal karaciğerden sentezlenir, gebelik oluşumundan 29 gün sonra fetal serumda belirlenebilecek seviyelere ulaşır. Fetal hayatın erken döneminde dolaşımında fazlaca bulunan fetusa özel proteindir ve fetal serum globulinlerinin %90'ını oluşturur. Fetusta dış yapı bütünlüğünü bozacak herhangi bir anomali varlığında amniyon sıvısı ve gebe kanında normal eşiğinden yüksek değerlerde bulunur. Nöral tüp defekti anomalilerinin %85'i bu testle saptanabilmektedir (135,136).

Amniyotik sıvı AFP'nin (ASAFP) en büyük kaynağı fetal idrar olmakla beraber; çok az miktarlarda ve difüzyon yoluyla fetüs cildi ve akciğeriyle amniyotik sıvıya alfa-feto protein geçişi olur (137). ASAFP 14. gebelik haftasında 18 µg/ml değerle en üst seviyeye erişir, bundan böyle her hafta %12 oranında azalma gösterip termde 0,5-1 µg/ml seviyesine düşer (138,139,140,141).

20. GH'den 32. GH'ye kadar olan dönemde fetusun ağırlığı 5,4 kat artış göstermesine rağmen karaciğerin AFP sentezi sabit kalmakta hatta düşüş göstermektedir.

Fetal serumun (FS) giderek artış göstermesi ve sulandırıcı etkisine bağlı olarak da FSAFP düzeyi düşmektedir (135,137,138,139).

Maternal serum AFP (MSAFP) düzeyi, NTD taramalarında en uygun dönem kabul edilen 2. trimesterde; 16. GH'de 28 ng/ml seviyesindeyken haftalık %15 artış oranıyla 18. GH'de 40 ng/ml'ye yükselir. FS ve ASAFP seviyelerindeki azalma karşısında maternal serum AFP' sindeki artış amniyotik zar ve plasenta gibi geçiş yüzeylerinin artan GH ile büyümesine bağlanmaktadır (135,138,139,140). Açık NTD vakalarında fetal serumda mevcut olan AFP, açık defektten amniyotik sıvıya, amniyotik zar difüzyonu ile de maternal seruma geçiş yapar. FS, MSAFP ve amniyotik sıvı değerleri GH ilerledikçe birbirine çok yaklaşır böylece MSAFP'deki artış miktarının NTD belirleyiciliği azalır. Bu nedenle tüp defektlerinin MSAFP ile taranmasında en uygun olan dönem, maternal serum, amniyotik sıvı ve fetal serum AFP seviyeleri arasındaki farkın bariz olduğu 16. ve 20. GH arasıdır. MSAFP – NTD taramasında gebelik haftasının doğru tayinine çok dikkat edilmesi gerekir. Son adet tarihi baz alınıp yapılan hesaplamalarda olguların sadece %80' i doğru sonuç verdiği ve bu sebeple ultrasonografik (USG) ölçümler ile GH'nin doğrulanması ve MSAFP değerlerindeki standart hata ve saçılmanın azaltılabileceği savunulmaktadır (142).

3- GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Düzce ilinde nöral tüp defekti saptanan hasta grubu ile sağlıklı ve tekil doğum yapan kontrol grubu arasında folik asit kullanımı, yaş, eş yaşı, eğitim, meslek, akrabalık, gravida, parite, sigara-alkol kullanımı, vücut kitle indeksi, kullanılan ilaçlar, infertilite faktörü karşılaştırılmıştır. Çalışmamıza Nisan 2013 ile Nisan 2014 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD'da yaşaması mümkün olmayan ve bu nedenle gebelikleri sonlandırılan hastalar ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları AD'da nöral tüp defekti tanısıyla tedavileri devam eden hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise Düzce ilinde sağlıklı tekil bebek doğumu gerçekleşen hastalar dahil edilmiştir. Her iki gruptan 30'ar ebeveyn üzerinde değerlendirmeler yapılmıştır.

Nöral tüp defekti anomalisi belirlenen hastaların demografik özellikleri ebeveynlerle telefonla ya da yüz yüze görüşülerek yapılan anketlerle değerlendirilmiştir. Çalışmada kullanılan anket formu ekte gösterilmiştir. Maternal ve paternal yaş, ebeveynlerin eğitim düzeyleri, meslekleri, ailenin gelir düzeyi, anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı, nöral tüp defektli kardeş öyküsü, annenin gebelik sayısı, düşük ya da ölü doğum öyküsü, annenin gebelik öncesi ve doğum sırasındaki beden kitle indeksi, hamileliğin ilk trimesterinde folik asit, sigara, alkol, ilaç kullanımı, prekonsepsiyonel folik asit kullanımı, infertilite öyküsü olup olmadığı sorulmuştur. Aynı anket değerlendirmesi NTD anomalisi tespit edilmeyen, sağlıklı gebelere de uygulanmıştır.

İstatiksel değerlendirme için SPSS 18.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Frekans, yüzde ile değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi yapılmıştır. İstatistiksel testlerde 0.05 değerinden düşük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul görülmüştür.

4- BULGULAR

İstatistiksel Analiz

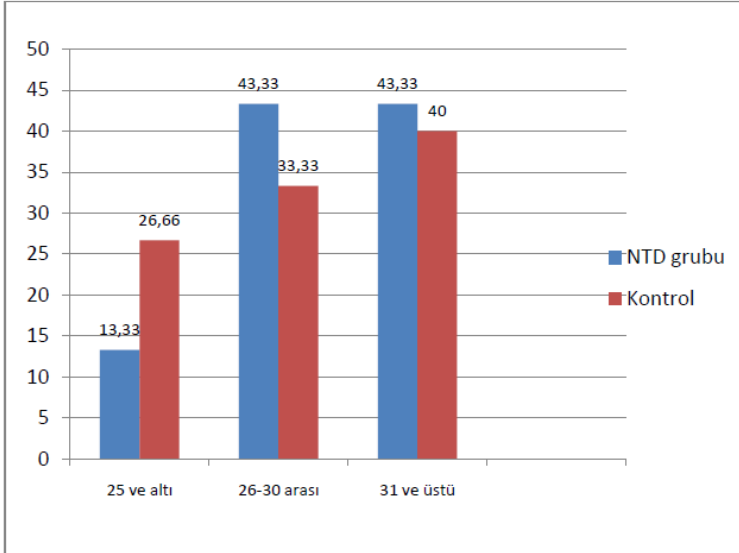
Elde edilen verilerin çözümlenmesinde SPSS 18.0 paket programı kullanılmıştır.

Frekans, yüzde ile değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi yapılmıştır.

Tablo 3. NTD ve kontrol grubunun yaşları ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki- kare testi sonuçları

		Yaş						Ki-kare	P
		25 ve altı		26-30 arası		31 ve üstü			
		f	%	f	%	f	%		
Gruplar	NTD	4	13,33	13	43,33	13	43,33	1,765	,414
	Kontrol	8	26,66	10	33,33	12	40,00		

NTD grubunun 25 ve altı yaş oranı %13,33 iken kontrol grubunun %26,66 NTD grubunun 26-30 yaş arası %43,33 iken, kontrol grubunun % 33,33 31 ve üstü yaş grubunda ise NTD grubunun % 43,33 ve kontrol grubunun %40,00 olduğu bulunmuştur. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

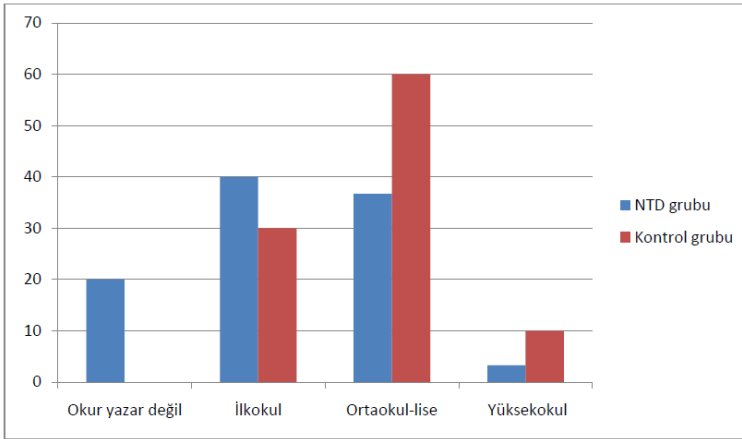


Grafik 1. NTD ve kontrol grubunun yaş grafiği

Tablo 4. NTD ve kontrol grubunun eğitim durumları ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları

		Eğitim								Ki-kare	p
		Okur yazar değil		İlkokul		Ortaokul-lise		Yüksekokul			
		f	%	f	%	f	%	f	%		
Gruplar	NTD	6	20,0	12	40,0	11	36,7	1	3,3	9,118	,028
	Kontrol	0	0	9	30,0	18	60,0	3	10,0		

NTD grubunun okur yazar olmayan oranı % 20' dir. NTD grubunun ilkokul mezunu oranı % 40 iken, kontrol grubunun % 30, NTD grubunun ortaokul-lise mezun olma oranı % 36.7 iken kontrol grubunun % 60,0, NTD grubunun yüksekokuldan mezun olma oranı % 3.3 iken, kontrol grubunun % 10.0 olarak bulunmuştur. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

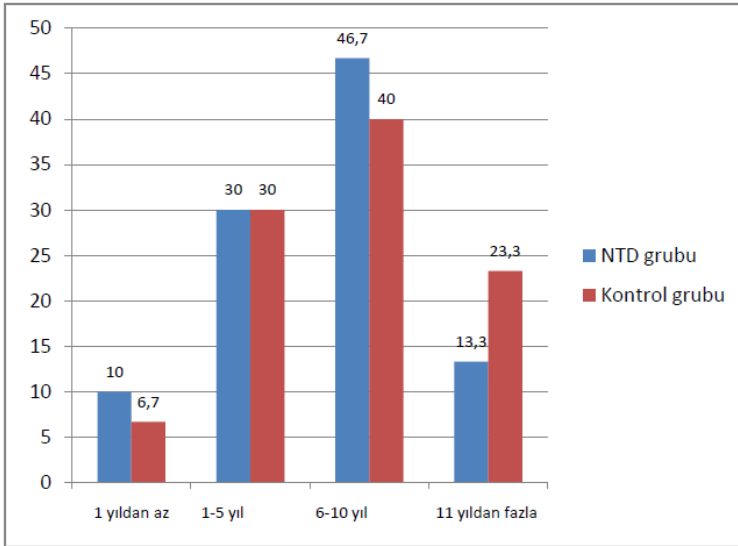


Grafik 2. NTD ve kontrol grubunun eğitim durumları grafiği

Tablo 5. NTD ve kontrol grubunun evlilik süreleri ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları

		Evlilik süreleri									
		1 yıldan az		1-5 yıl		6-10 yıl		11 yıldan fazla		Ki-kare	p
Gruplar		f	%	f	%	f	%	f	%		
	NTD	3	10,0	9	30,0	14	46,7	4	13,3	1,172	,760
	Kontrol	2	6,7	9	30,0	12	40,0	7	23,3		

NTD grubunun 1 yıldan az evlilik süreleri %10, kontrol grubunun % 6.7, NTD grubunun 1-5 yıl arası evlilik süresi % 30, kontrol grubunun %30, NTD grubunun 6-10 yıl arası evlilik süresi % 46.7, kontrol grubunun ise %40, NTD grubunun 11 yıldan fazla evlilik süreleri % 13.2, kontrol grubunun ise %23.3 olarak bulunmuştur. NTD ve kontrol grubu arasında evlilik süreleri bakımından anlamlı farklılığa rastlanılmamıştır.

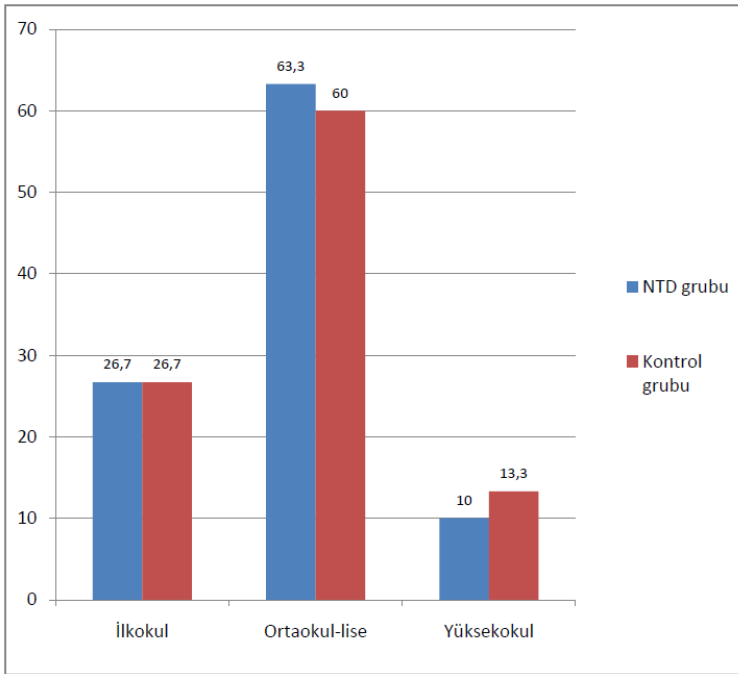


Grafik 3. NTD ve kontrol grubunun evlilik süreleri grafiği

Tablo 6. NTD ve kontrol grubunun eş eğitim durumları ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları

		Eş eğitim durumları						Ki-kare	P
		İlkokul		Ortaokul-lise		Yüksekokul			
Gruplar		f	%	f	%	f	%		
	NTD	8	26,7	19	63,3	3	10,0	,170	,919
	Kontrol	8	26,7	18	60,0	4	13,3		

NTD grubunun ilkokul mezunu oranı % 26.7, kontrol grubunun % 26.7, NTD grubunun ortaokul-lise mezun olma oranı % 63.3 iken kontrol grubunun % 60,0, NTD grubunun yüksekokuldan mezun olma oranı % 10.0 iken, kontrol grubunun % 13.3 olarak bulunmuştur. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

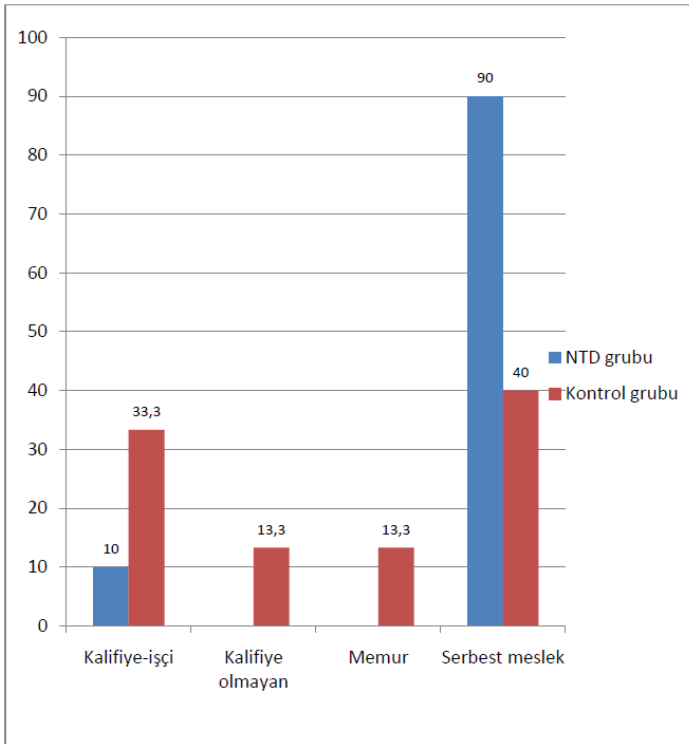


Grafik 4. NTD ve kontrol grubunun eş eğitim durumları grafiği

Tablo 7. NTD ve kontrol grubunun eş meslek durumları ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları

		Eş meslek									
		Kalifiye-işçi		Kalifiye olmayan		Memur		Serbest meslek		Ki-kare	p
Gruplar		f	%	f	%	f	%	f	%		
	NTD	3	10,0	0		0		27	90,0	17,538	,001
	Kontrol	10	33,3	4	13,3	4	13,3	12	40,0		

NTD grubunun eş mesleklerinin % 10'unun, kontrol grubunun ise %33.3' ünün kalifiye işçi olduğu, kontrol grubunun eş mesleklerinin %13.3'ünün kalifiye olmayan işçi olduğunu, %13.3'ünün ise memur olduğu bulunmuştur. NTD grubunun eş mesleklerinin %90'nın, kontrol grubunun ise % 40'ının serbest mesleğe sahip olduğu görülmüştür. Olumsuz çevresel faktörlere maruz kalan meslekler olarak nitelendirilmiştir. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.01$)

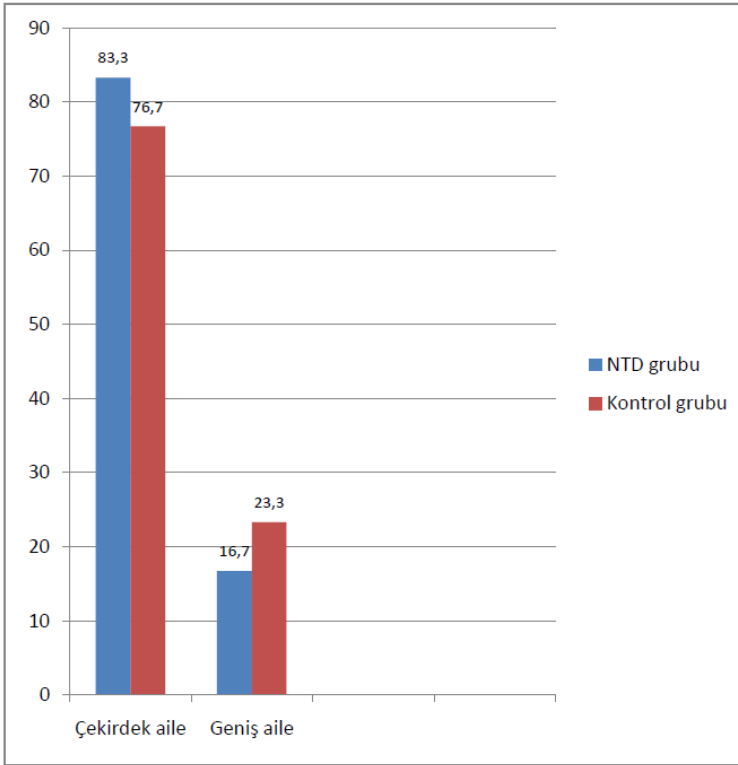


Grafik 5. NTD ve kontrol grubunun eş meslek durumları grafiği

Tablo 8. NTD ve kontrol grubunun aile tipi ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları

		Aile tipi				Ki-kare	p
		Çekirdek aile		Geniş aile			
Gruplar		f	%	f	%		
	NTD	25	83,3	5	16,7	,417	0,001
	Kontrol	23	76,7	7	23,3		

NTD grubunun aile tipinin % 83.3' ünün çekirdek aileye, % 16.7'sinin geniş aileye sahip olduğu, kontrol grubunun ise % 76.7' sinin çekirdek aileye, % 23,3' ünün geniş aileye sahip olduğu belirlenmiştir. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.01$)

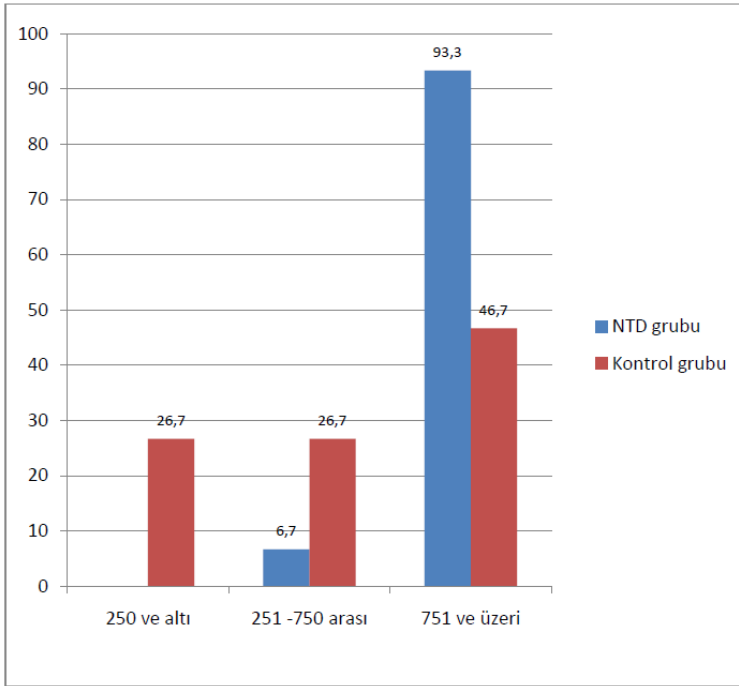


Grafik 6. NTD ve kontrol grubunun aile tipi grafiği

Tablo 9. NTD ve kontrol grubunun aile toplam gelirleri ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları

		Aile toplam geliri						P
		250 TL ve altı		251 TL - 750 TL arası		751 TL ve üzeri		
		f	%	f	%	f	%	Ki-kare
Gruplar	NTD	0		2	6,7	28	93,3	
	Kontrol	8	26,7	8	26,7	14	46,7	,000

NTD grubunun aile toplam gelirinin % 6.7'sinin 251-750 arasında olduğu, % 93.3'ünün ise 751 ve üzeri olduğu görülmüştür. Kontrol grubunun ise aile toplam gelirinin % 26.7' sinin 250 ve altı olduğu, % 26.7'sinin 251-750 arasında olduğu, % 46.7'sinin ise 751 ve üzeri olduğu görülmüştür. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.001$)

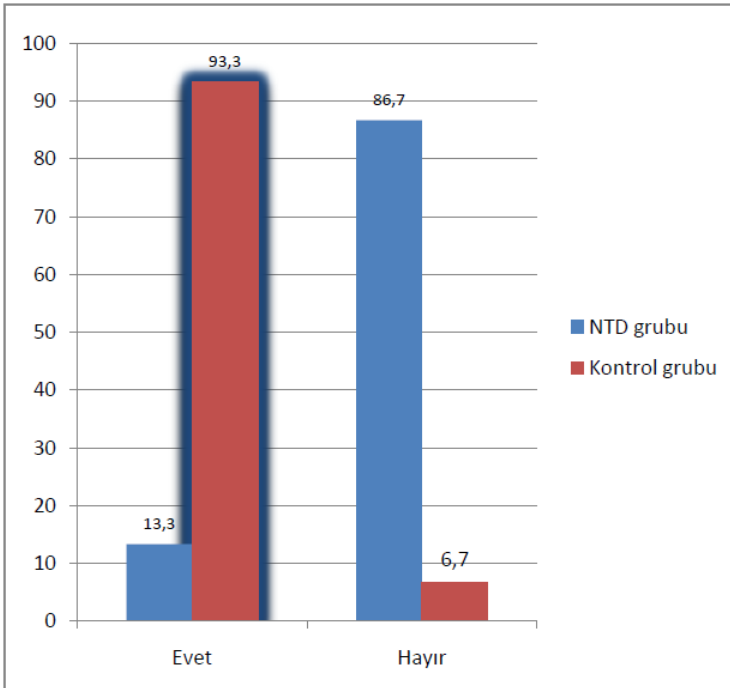


Grafik 7. NTD ve kontrol grubunun aile gelirleri grafiği

Tablo 10. NTD ve kontrol grubunun Nöral tüp defekti veya Spina Bifida'yı hiç duydunuz mu? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları

		Nöral tüp defekti veya Spina Bifida'yı hiç duydunuz mu ?					
		Evet		Hayır		Ki-kare	p
		f	%	f	%		
Gruplar	NTD	4	13,3	26	86,7	20,121	,000
	Kontrol	28	93,3	2	6,7		

NTD grubunun %13.3'ünün yukarıdaki soruyu duyduğunu, %86.7'sinin ise bu soruyu hiç duymadığını belirtirken, kontrol grubunun ise %6.7'sinin yukarıdaki soruyu duymadığını, % 93.3'ünün ise yukarıdaki soruyu duyduğunu belirtmiştir. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($p<0.001$)

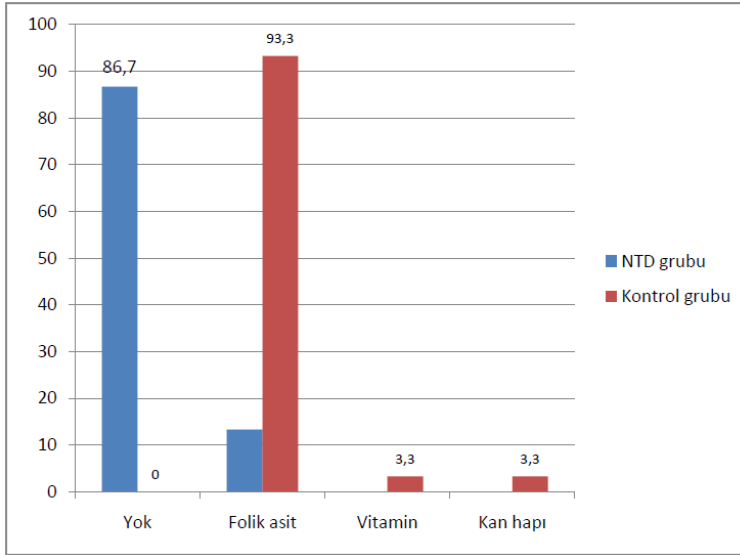


Grafik 8. NTD ve kontrol grubunun 'nöral tüp defekti veya spina bifidayı duydunuz mu' sorusuna vermiş oldukları cevabın grafiği

Tablo 11. NTD ve kontrol grubunun Gebelikte hangi vitaminin kullanımı Nöral Tüp defekti ve Spina Bifida oluşumunu azaltır? sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları

		Gebelikte hangi vitaminin kullanımı Nöral Tüp defekti ve Spina Bifida oluşumunu azaltır?									
		Yok		Folik asit		Vitamin		Kan hapt		Ki-kare	P
Gruplar		f	%	f	%	f	%	f	%		
	NTD	26	86,7	4	13,3	0		0		20.101	,000
	Kontrol	0		28	93,3	1	3,3	1	3,3		

NTD grubunun % 86.7 sinin yukarıdaki soruyu bilmediğini, % 13.3'ünün ise soruya folik asit olarak cevap verdiği görülmüştür. Kontrol grubunun ise % 93.3'ünün yukarıdaki soruyu bildiğini ve folik asit olarak cevap verdiği, % 3.3'nün ise soruya vitamin ve kan hapt olarak cevap verdiği gözlenmiştir. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($p < 0.001$)

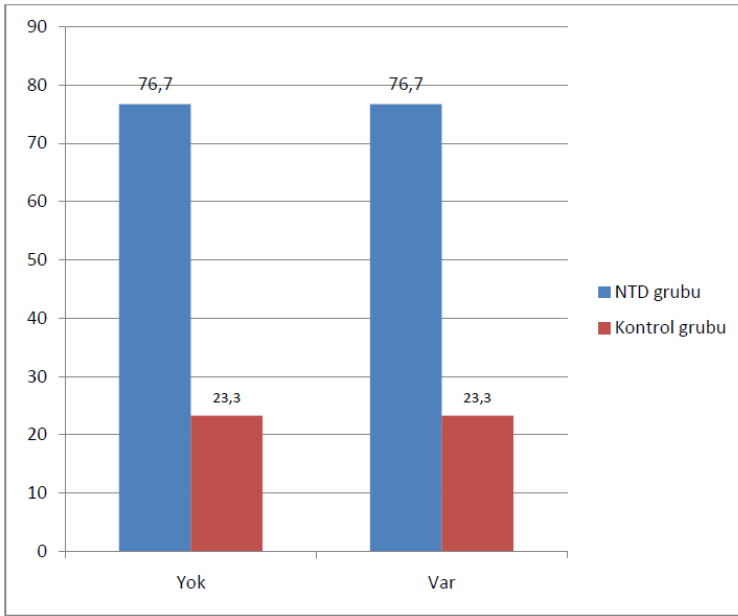


Grafik 9. Vitamin kullanımı sorusuna verilen cevap grafiği

Tablo 12. NTD ve kontrol grubunun Ebeveynler arasında akrabalık var mı, var ise kaçınıcı derecede? sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları

		Ebeveynler arasında akrabalık var mı, var ise kaçınıcı derecede				Ki-kare	P
		Yok		Var			
Gruplar		f	%	f	%		
	NTD	23	76,7	7	23,3	,000	1,000
	Kontrol	23	76,7	7	23,3		

NTD ve kontrol grubunun% 76.7' sinin yukarıdaki soruya yok cevabını verdiği, aynı şekilde her iki grubunun %23.3' ünün soruya var cevabı verdiği gözlemlenmiştir.

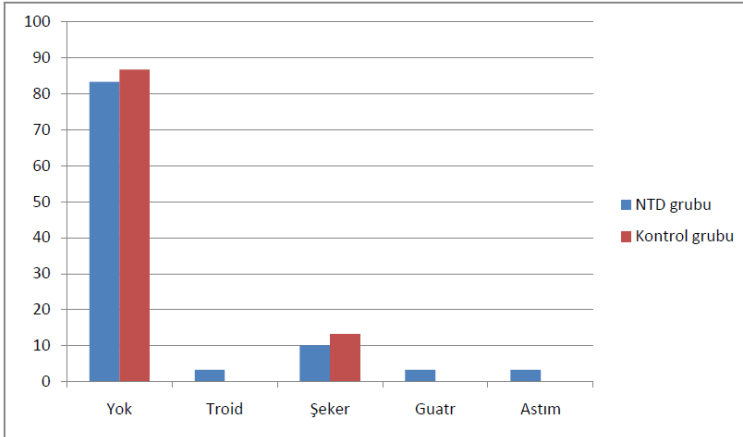


Grafik 10. Ebeveynler arası akrabalık durumu sorusuna verilen cevap grafiği

Tablo 13. NTD ve kontrol grubunun Annede bilenen bir hastalık var mı? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları

		Annede bilenen bir hastalık var mı?											
		Yok		Troid		Şeker		Guatr		Astım		Ki-kare	P
Grlar	NTD	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%		
	NTD	25	83,3	1	3,3	14,3	6,6	1	3,3	1	3,3	2,353	,798
	Kontrol	26	86,7	13,3		3	10	0		0			

NTD grubunun % 83.3 ününün, kontrol grubunun ise % 86.7'sinin soruya hayır cevabı verdiği görülmüştür. Deney grubunun % 3.3'ünün soruya troid, % 6.6'sının soruya şeker, % 3.3'ünün soruya guatr, % 3.3'ünün soruya astım olarak cevap verdiği, kontrol grubunun % 10'unun ise aynı soruya şeker, % 6.7' sinin ise diabet olarak cevap verdiği görülmüştür. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

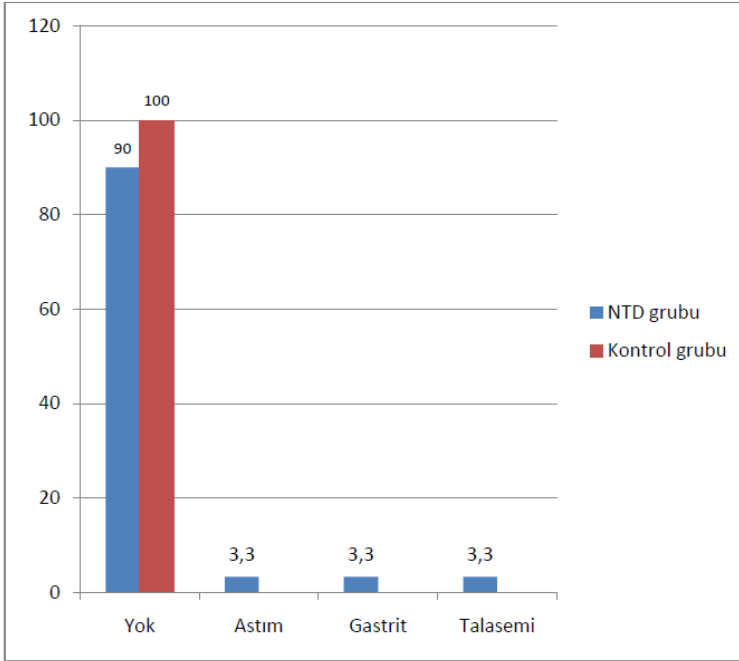


Grafik 11. Annede bilinen bir hastalık olup olmadığı sorusuna verilen cevap grafiği.

Tablo 14. NTD ve kontrol grubunun Babada bilinen bir hastalık var mı? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları

		Babada bilinen bir hastalık var mı?									
		Yok		Astm		Gastrit		Talasemi		Ki-kare	P
		f	%	f	%	f	%	f	%		
Gruplar	NTD	27	90,0	1	3,3	1	3,3	1	3,3	3,158	,368
	Kontrol	30	100	0		0		0			

NTD grubunda yer alan deneklerin % 90'ının babasının herhangi bir hastalığa sahip olmadığını, %3.3'ünün astım, %3.3'ünün talasemi, %3.3'ünün gastrit gibi hastalığa sahip olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda yer alan deneklerin tamamında babalarının herhangi bir hastalığa sahip olmadığı tespit edilmiştir. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

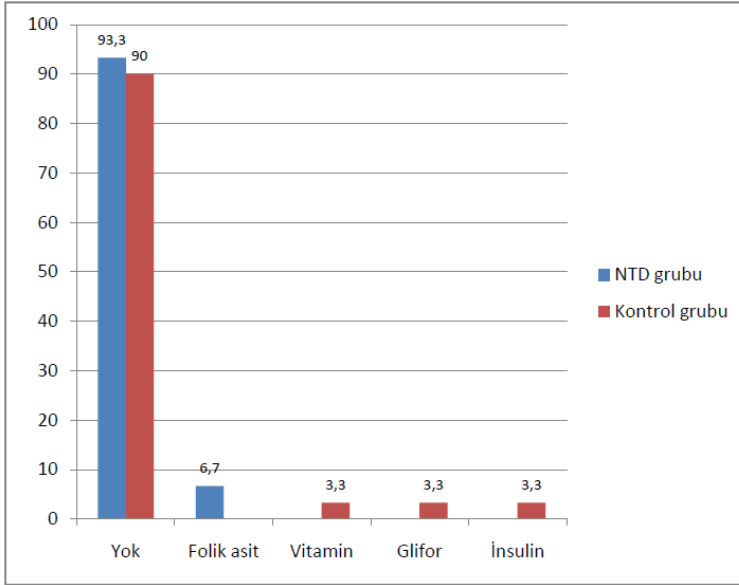


Grafik 12. Babada bilinen bir hastalık olup olmadığı sorusuna verilen cevap grafiği.

Tablo 15. NTD ve kontrol grubunun Annenin sürekli kullandığı bir ilaç var mı? sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları

		Annenin sürekli kullandığı bir ilaç var mı?										Ki-kare	p
		Yok		Folik asit		Vitamin		Glifor		İnsulin			
Gruplar	Deney	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%		
	Deney	28	93,3	2	6,7	0		0		0		5,018	,285
	Kontrol	27	90,0	0		1	3,3	1	3,3	1	3,3		

NTD grubunun % 93.3' ünün, Kontrol grubunun ise % 90'nın yukarıdaki soruya yok cevabını verdiği, Deney grubunun % 6.7' sinin folik asit olarak, kontrol grubunun ise 9.9' unun ise soruya vitamin, glifor ve insülin olarak cevap verdiği görülmüştür. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

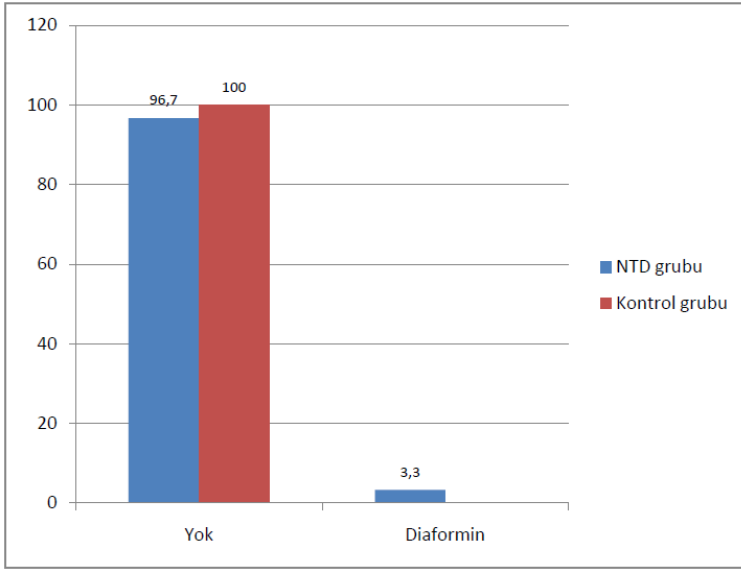


Grafik 13. Annenin sürekli kullandığı ilaçların grafiği.

Tablo 16. NTD ve kontrol grubunun babanın sürekli kullandığı bir ilaç var mı? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları

		Babanın sürekli kullandığı bir ilaç var mı?				Ki-kare	P
		Yok		Diaformin			
Gruplar		f	%	f	%		
	NTD	29	96,7	1	3,3	1,017	,313
	Kontrol	30	100	0			

NTD grubunun % 96.7'sinin, Kontrol grubunun ise % 100'ünün yukarıdaki soruya yok cevabını verdiği, NTD grubunun %3.3' ünün ise aynı soruya diaformin olarak cevap verdiği görülmüştür. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

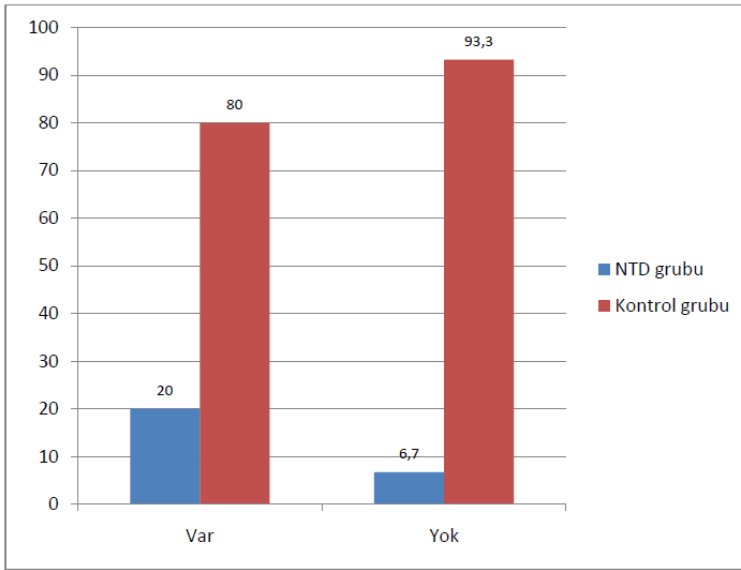


Grafik 14. Babanın sürekli kullandığı ilaçların grafiği.

Tablo 17. NTD ve kontrol grubunun Gebeliğin ilk 3 ayında sigara öyküsü? sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları

		Gebeliğin ilk 3 ayında sigara öyküsü?					
		Var		Yok		Ki-kare	P
		f	%	f	%		
Gruplar	NTD	6	20,0	24	80,0	2,308	,129
	Kontrol	2	6,7	28	93,3		

NTD grubunun % 20' sinin gebeliğin ilk 3 ayında sigara öyküsüne sahip olduğu, %80'inin ise sahip olmadığı, kontrol grubunun ise % 6.7' sinin gebeliğin ilk 3 ayında sigara öyküsüne sahip olduğunu, %93.3' ünün ise sahip olmadığını gözlemlenmiştir. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

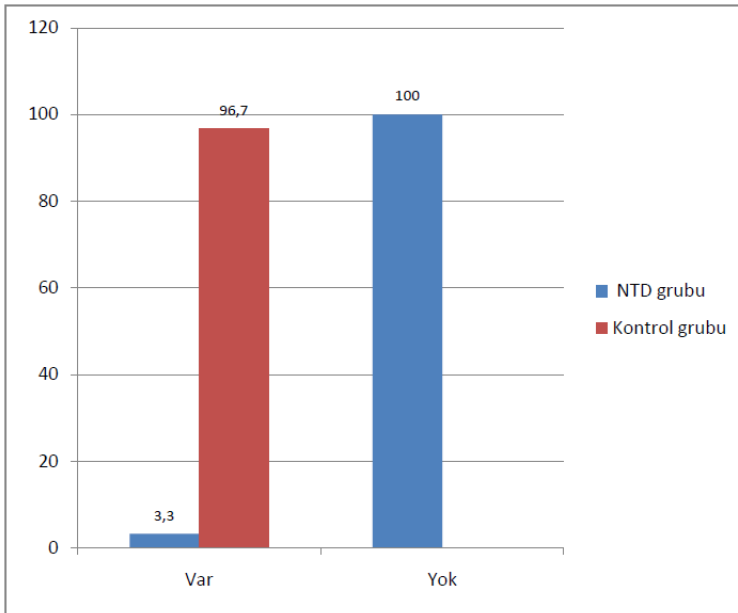


Grafik 15. Gebeliğin ilk 3 ayında sigara kullanımı grafiği

Tablo 18. NTD ve kontrol grubunun Gebelikte alkol kullanımı? vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları

		Gebelikte alkol kullanımı?				Ki-kare	p
		Var		Yok			
Gruplar		f	%	f	%		
	NTD	1	3,3	29	96,7	1,017	,313
	Kontrol	0	100	30			

NTD grubunun % 3.3' ü yukarıdaki soruya var, % 96.7' si ise aynı soruya yok diye cevap vermiştir. Kontrol grubunun % 100'ü aynı soruya var diye cevap vermiştir. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

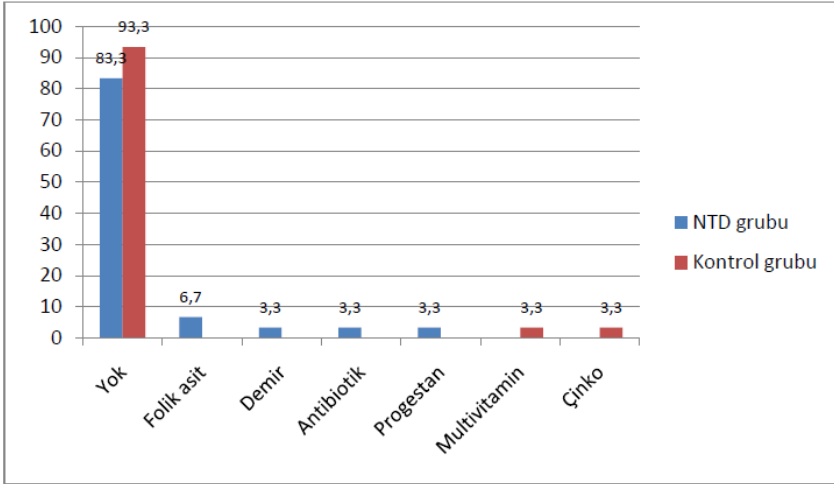


Grafik 16. 'Gebelikte alkol kullanımı' sorusuna verilen cevap grafiği

Tablo 19. NTD ve kontrol grubunun Gebeliğin ilk 3 ayında ilaç kullanımı? sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları

		Gebeliğin ilk 3 ayında ilaç kullanımı?								1	P				
		Yok		Folik asit		Demir		Antibiyotik		Progestan	Multivitamin		Çinko	Ki-kare	P
		f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%		
Gruplar	NTD	25	83,3	2	6,7	1	3,3	1	3,3	1	3,3	0	0	7,170	,305
	Kontrol	28	93,3	0	0	0	0	0	0	1	3,3	1	3,3		

NTD grubunun %83.3' ünün, kontrol grubunun ise % 93.3' ünün gebeliğin ilk3 ayından ilaç kullanmadığı, NTD grubunun % 6.7' sinin folik asit, % 9.9' unun demir, antibiyotik ve progesteron ilaçları kullandığı görülmüştür. Kontrol grubunun ise % 6.6 sının multivitamin ve çinko ilaçları kullandığı görülmüştür. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

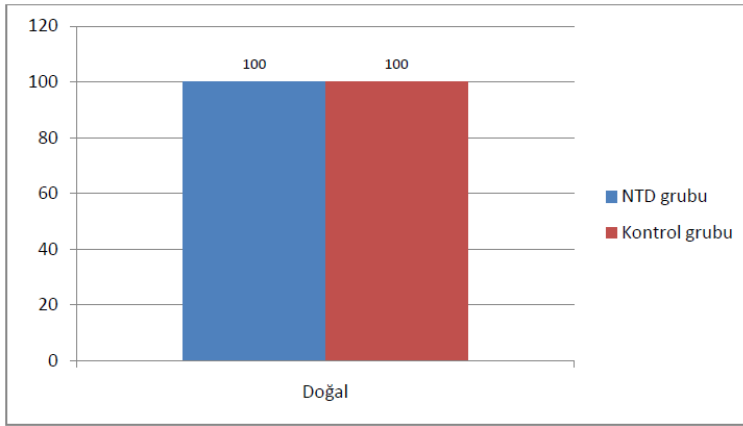


Grafik 17. Grupların gebeliğin ilk üç ayında ilaç kullanım grafiği

Tablo 20. NTD ve kontrol grubunun doğal yolla mı, yardımcı üreme teknikleri ile mi gebe kaldı? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları

		Doğal yolla mı, yardımcı üreme teknikleri ile mi gebe kaldı?		
		Doğal		Total
		f	%	
Gruplar	NTD	30	100	30
	Kontrol	30	100	30

Tablo 18 e göre; deney ve kontrol grubunun tamamının doğal yollarla gebe kaldığı görülmüştür.

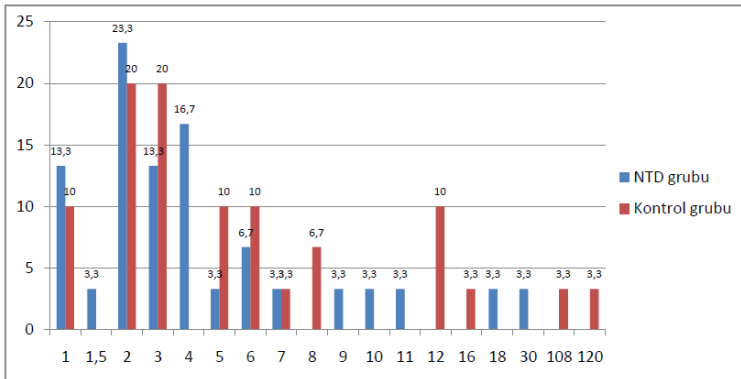


Grafik 18. Grupların ‘doğal yolla mı, yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile mi gebe kaldı’ sorusuna verdikleri cevap grafiği

Tablo 21. NTD ve kontrol grubunun doğal yolla ise korunmadan kaçınıcı ayda gebe kalındı? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki- kare testi sonuçları

Ay		NTD Grubu		Kontrol grubu		Ki-kare	P
NTD grubu	Kontrol grubu	f	%	f	%		
1,00	1,00	4	13,3	3	10,0	20,820	,234
1,50	2,00	1	3,3	6	20,0		
2,00	3,00	7	23,3	6	20,0		
3,00	5,00	4	13,3	3	10,0		
4,00	6,00	5	16,7	3	10,0		
5,00	7,00	1	3,3	1	3,3		
6,00	8,00	2	6,7	2	6,7		
7,00	12,00	1	3,3	3	10,0		
9,00	16,00	1	3,3	1	3,3		
10,00	108,00	1	3,3	1	3,3		
11,00	120,00	1	3,3	1	3,3		
18,00		1	3,3				
30,00		1	3,3				
		30	100,0	30	100		

NTD grubunun %13,3'ünün 1. ayda, % 3.3'ünün 1,5. ayında, %23,3'ünün 2. ayda, %13,3'ünün 3.ayda, %16,7'sinin 4.ayda, % 3.3'ünün 5.ayda, %6,7'sinin 6.ayda, % 3.3' ünün 1.5 ayında, % 3.3' ünün 7.ayında, % 3.3' ünün 9. ayında, % 3.3' ünün 10. ayında, % 3.3' ünün 11. ayında, % 3.3' ünün 18. ayında, % 3.3' ünün 30. ayında korunmadan hamile kaldığı, kontrol grubunun ise % 10'unun 1. ayda, % 20'sinin 2. ayda, %20'sinin 3. ayda, %10'unun 5. ayda, %10'unun 6. ayda, % 3.3' ünün 7. ayında, % 6,7'sinin 8. ayda, % 10'unun 12.ayda, , % 3.3' ünün 16. ayında, , % 3.3' ünün 108. ayda, % 3.3' ünün 120. ayda hamile kaldığı tespit edilmiştir. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

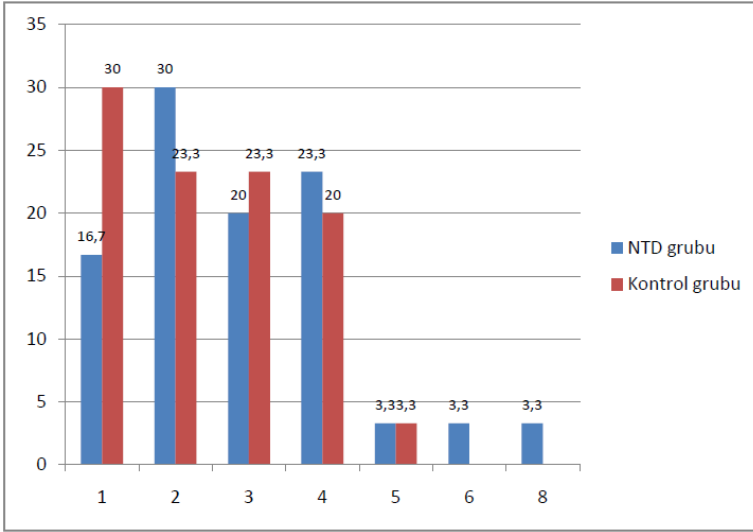


Grafik 19. Grupların doğal yolla korunmadan kaçınıcı ayda gebe kaldıklarının grafiği

Tablo 22. NTD ve kontrol grubunun Annenin gebelik sayısı? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları

		Annenin gebelik sayısı?								Ki-kare	P				
		1,00		2,00		3,00		4,00				5,00		6,00	
Gruplar	NTD	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
	Kontrol	9	30,0	7	23,3	7	23,3	6	20,0	1	3,3	0		0	
	NTD	5	16,7	9	30,0	6	20,0	7	23,3	1	3,3	1	3,3	1	3,3
														3,547	,738

NTD grubunun % 16.7'sinin 1 kez, %30'unun 2 kez, %20'sinin 3 kez, %23.3'ünün 4 kez, %3.3'ünün 5 kez, %3.3'ünün 6 kez, %3.3'ünün 8 kez hamile kaldığı görülürken, kontrol grubunun ise % 30'unun 1 kez, %23.3'ünün 2 kez, %23.3'ünün 3 kez, %20'sinin 4 kez, %3.3'ünün 5 kez hamile kaldığı görülmüştür. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

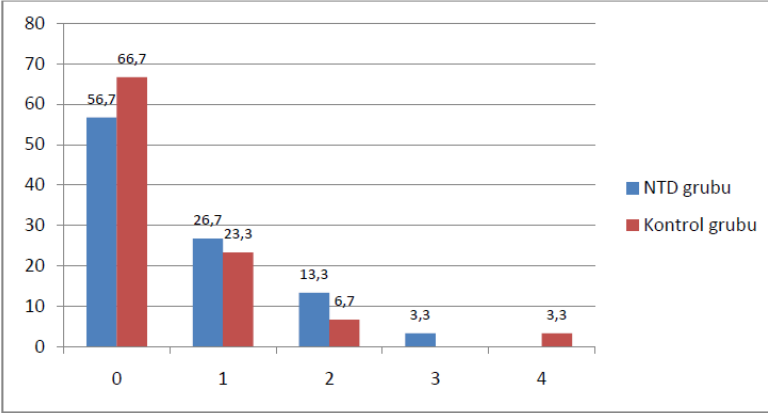


Grafik 20. Gruplardaki annelerin gebelik sayılarının grafiği

Tablo 23. NTD ve kontrol grubunun annenin düşükle sonlanan gebelikleri oldu mu? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları

		Annenin düşükle sonlanan gebelikleri oldu mu?											
		,00		1,00		2,00		3,00		4,00		Ki-kare	P
Gruplar	NTD	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%		
	NTD	17	56,7	8	26,7	4	13,3	1	3,3	0		2,977	,562
	Kontrol	20	66,7	7	23,3	2	6,7	0		1	3,3		

Annenin düşükle sonlanan gebelik sayılarına bakıldığında NTD grubunda 0 diyenlerin %56,7, 1 diyenlerin % 26,7, 2 diyenlerin %13,3, 3 diyenlerin 3,3 olduğu görülmektedir. Bu oran kontrol grubunda ise sırayla, % 66,7, %23,3, % 6,7 ve %0'dır. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

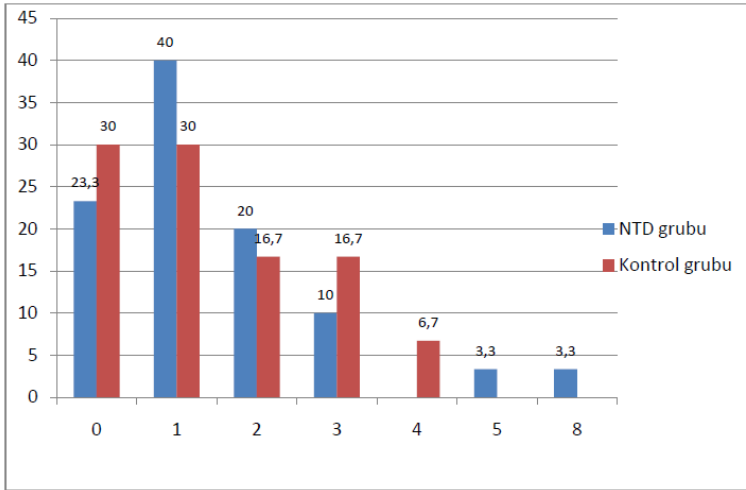


Grafik 21. Gruplardaki annelerin düşükle sonlanan gebeliklerinin grafiği

Tablo 24. NTD ve kontrol grubunun yaşayan çocuk sayısı? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f),Yüzde (%) ve Ki-kare testi sonuçları

		Yaşayan çocuk sayısı								Chi Squar e	p						
		.00		1,00		2,00		3,00				4,00		5,00		8,00	
Grupl	NT	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%		
	D	7	23,3	12	40,0	6	20,0	3	10,0	0		1	3,3	1	3,3		
	Kon	9	30,0	9	30,0	5	16,7	5	16,7	2	6,7	0		0			
																5,269	,510

NTD grubunun % 23.3' ünün yukardaki soruya 0, % 40'ının ise 1, % 20'nin 2, % 10'unun 3, % 3.3'ünün 5, % 3.3'ünün ise 8 cevabını verdiği gözlenmiştir. Kontrol grubunun % 30'unun ise aynı soruya 0, %30'unun 1, % 16.7'sinin 2, % 16.7'sinin 3, % 6.7'sinin ise 4 cevabını verdiği görülmüştür. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

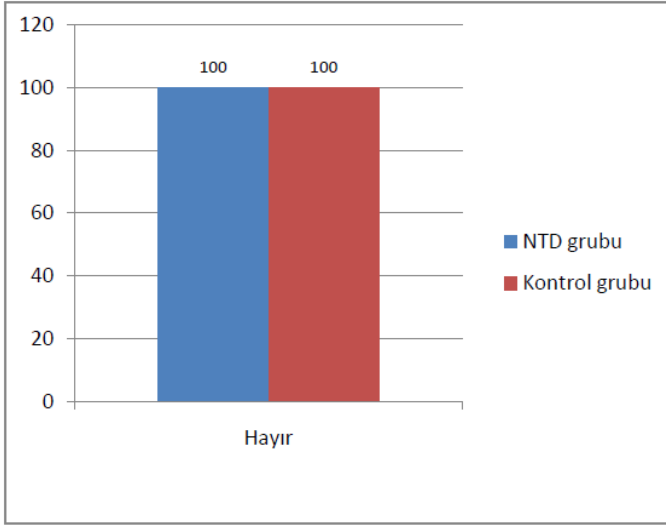


Grafik 22. Grupların yaşayan çocuk sayıları grafiği

Tablo 25. NTD ve kontrol grubunun gebelikte kısırlık ilaçları kullanıldı mı? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları

		Gebelikte kısırlık ilaçları kullanıldı mı?		Total
		Hayır		
		f	%	
Gruplar	NTD	30	100	30
	Kontrol	30	100	30

NTD ve kontrol grubunun tamamının yukarıda soruya hayır cevabı verdiği görülmüştür.

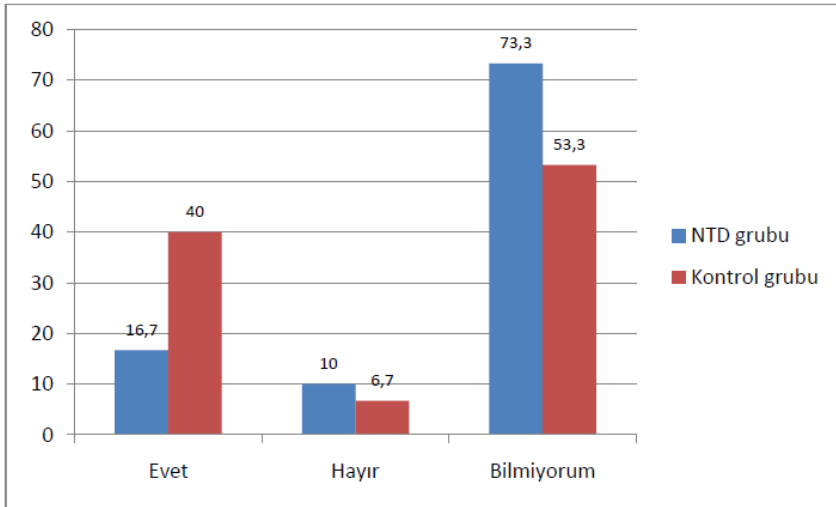


Grafik 23. Grupların gebelikte kısırlık ilacı kullanıp kullanmadıkları sorusuna verdikleri cevabın grafiği

Tablo 26. NTD ve kontrol grubunun Folik asit B grubu bir vitamindir? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları

		Folik asit B grubu bir vitamindir?							
		Evet		Hayır		Bilmiyorum		Ki-kare	p
		f	%	f	%	f	%		
Gruplar	NTD	5	16,7	3	10,0	22	73,3	4,030	,133
	Kontrol	12	40,0	2	6,7	16	53,3		

NTD grubunun % 16.7'sinin evet, % 10'unun hayır, % 73.3'ünün ise bilmiyorum cevabını verdiği, kontrol grubunun ise % 40'ının evet, % 6.7' sinin hayır, % 53,3'ünün ise bilmiyorum cevabını verdiği görülmüştür. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

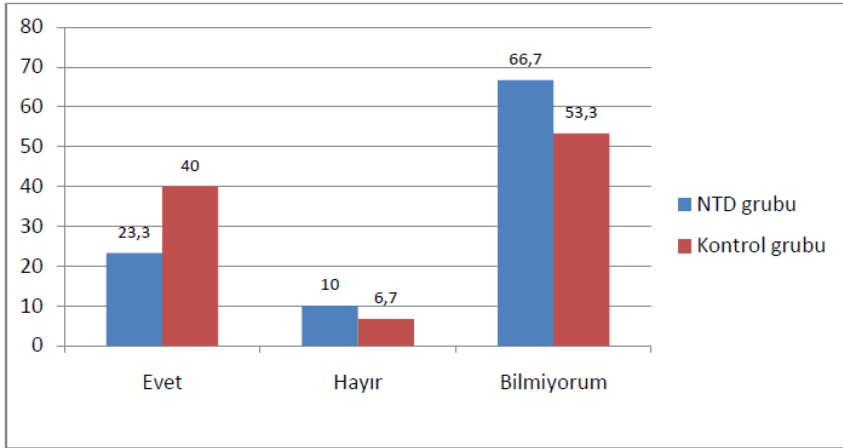


Grafik 24. Grupların 'folik asit B grubu vitamindir?' sorusuna verdikleri cevapların grafiği

Tablo 27. NTD ve kontrol grubunun folik asit; yeşil yapraklı sebzeler, hububat, fındık-fıstık, ceviz, karaciğer, böbrek gibi besin maddelerinde bulunur? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları

		Folik asit; yeşil yapraklı sebzeler, hububat, fındık-fıstık, ceviz, karaciğer, böbrek gibi besin maddelerinde bulunur?							
		Evet		Hayır		Bilmiyorum		Ki-kare	P
Gruplar		f	%	f	%	f	%		
	NTD	7	23,3	3	10,0	20	66,7	1,960	,375
	Kontrol	12	40,0	2	6,7	16	53,3		

NTD grubunun %23.3 'ünün yukarıdaki soruya evet, % 10'unun hayır, %66.7'sinin ise bilmiyorum cevabını verdiği, kontrol grubunun % 40'ının ise aynı soruya evet, %6.7'sinin hayır, %53.3'ünün ise bilmiyorum cevabını verdiği gözlemlenmiştir. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

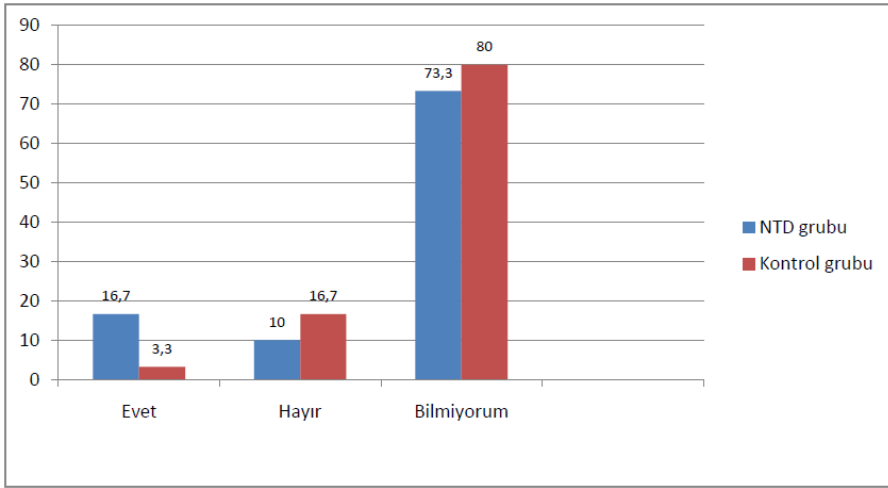


Grafik 25. Grupların folik asitin hangi besin maddelerinde bulunduğu sorusuna vermiş oldukları cevapların grafiği

Tablo 28. NTD ve kontrol grubunun nöral tüp defekti, anne karnındaki fetus gelişiminin erken dönemlerinde beyin ve omurilik hücrelerinin oluşturduğu tüpe benzer bir yapı olan nöral tüple ilgili bir doğum defektidir? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları

		Nöral tüp defekti, anne karnındaki fetus gelişiminin erken dönemlerinde beyin ve omurilik hücrelerinin oluşturduğu tüpe benzer bir yapı olan nöral tüple ilgili bir doğum defektidir?							
		Evet		Hayır		Bilmiyorum		Ki-kare	P
Gruplar		f	%	f	%	f	%		
	NTD	5	16,7	3	10,0	22	73,3	3,254	,197
	Kontrol	1	3,3	5	16,7	24	80,0		

NTD grubunun %16.7'sinin yukarıdaki soruya evet, %10'unun hayır, % 73.3'ünün ise bilmiyorum cevabını verdiği gözlemlenmiştir. Kontrol grubunun % 3.3'ünün ise aynı soruya evet, %16.7' sinin hayır, % 80'inin ise bilmiyorum cevabını verdiği görülmüştür. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

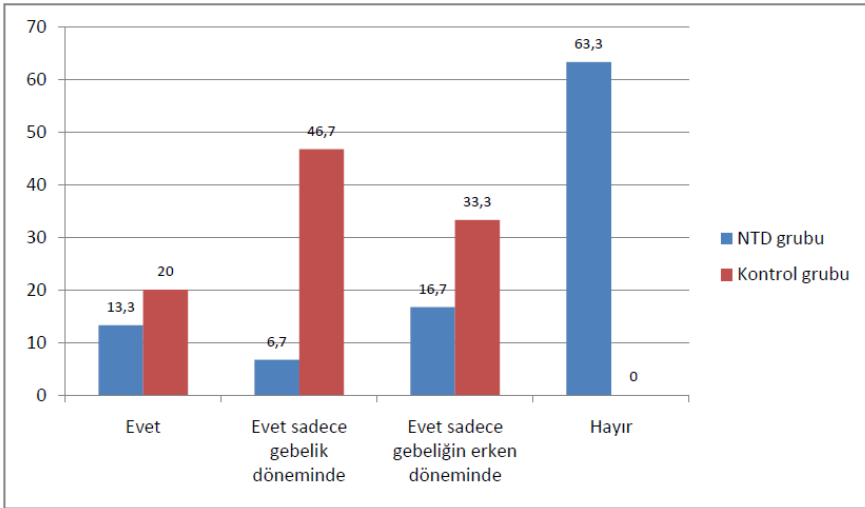


Grafik 26. Grupların NTD tanımına vermiş oldukları cevap grafiği

Tablo 29. NTD ve kontrol grubunun gebelik öncesi dönemle birlikte gebeliğin erken döneminde folik asit içeren tablet kullandınız mı? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları

		Gebelik öncesi dönemle birlikte gebeliğin erken döneminde folik asit içeren tablet kullandınız mı?									
		Evet		Evet sadece gebelik döneminde		Evet sadece gebeliğin erken döneminde		Hayır		Ki-kare	P
Gruplar	NTD	f	%	f	%	f	%	f	%		
	NTD	4	13,3	2	6,7	5	16,7	19	63,3	21.110	,005
	Kontrol	6	20,0	14	46,7	10	33,3	0			

NTD grubunun % 13.3' ünün, kontrol grubunun % 20' sinin yukarıdaki soruya evet, deney grubunun % 6.7'sinin sadece gebelik döneminde folik asit kullandığı, % 16.7' sinin ise sadece gebeliğin erken döneminde kullandığı görülmüştür. Kontrol grubunun ise % 33.3'ünün ise sadece gebeliğin erken döneminde kullandığı, %46.7'si de gebelik döneminde folik asit kullandığını belirtilmiştir. NTD grubunun % 63.3'ünün, folik asit içeren tablet kullanmadığı görülmüştür. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

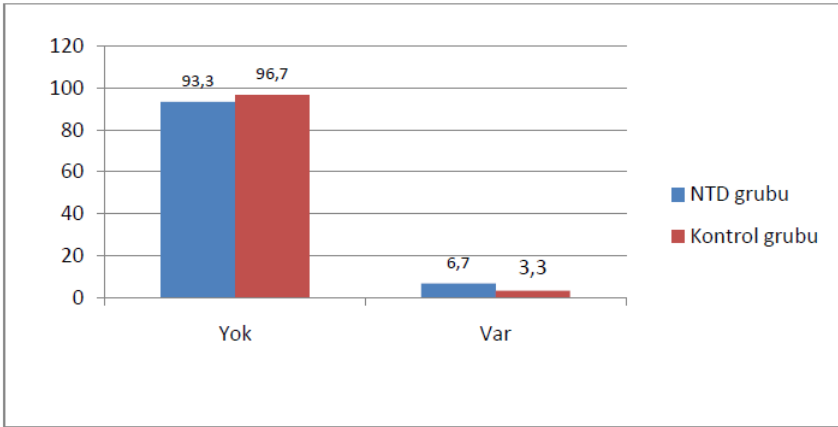


Grafik 27. Grupların gebeliğin hangi dönemlerinde folik asit tableti kullandıklarını gösteren grafik

Tablo 30. NTD ve kontrol grubunun ailede başka NTD li çocuk var mı? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları

		Ailede başka NTD li çocuk var mı?					
		Yok		Var		Ki-kare	P
		f	%	f	%		
Gruplar	NTD	28	93,3	2	6,7	,351	,554
	Kontrol	29	96,7	1	3,3		

NTD grubunun % 93.3' ünün yukarıdaki soruya yok, % 6.7' sinin var cevabını verdiği, kontrol grubunun % 96.7' sinin ise aynı soruya yok, % 3.3' ünün ise var cevabını verdiği görülmüştür. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

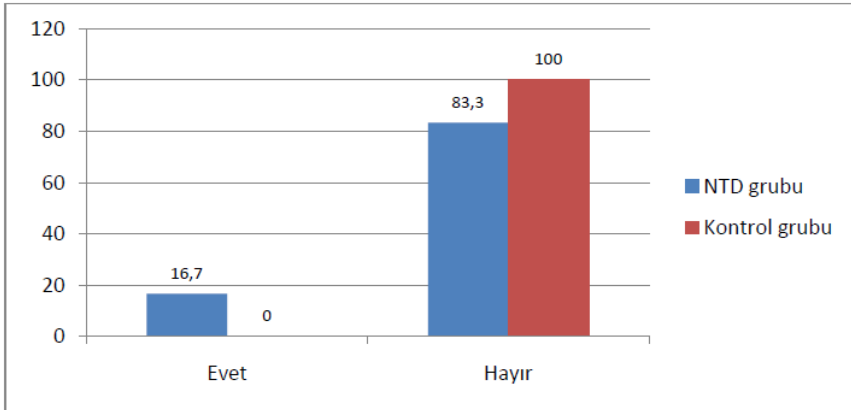


Grafik 28. Grupların ailesinde başka NTD'li çocuk olup olmadığını gösteren grafik

Tablo 31. NTD ve kontrol grubunun akrabalarında NTD öyküsü mevcut mu? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları

		Akrabalarda NTD öyküsü mevcut mu?				Ki-kare	p
		Evet		Hayır			
Gruplar		f	%	f	%		
	NTD	5	16,7	25	83,3	5,455	,020
	Kontrol	0		30	100		

NTD grubunun % 16.7' sinin akrabalarında NTD öyküsüne sahip olduğu, % 83.3'ünün ise sahip olmadığı, kontrol grubunun ise tamamının akrabalarında NTD öyküsüne sahip olmadığı görülmüştür. NTD ve kontrol grubu arasında anlamlı farka rastlanılmıştır ($p < 0.05$)

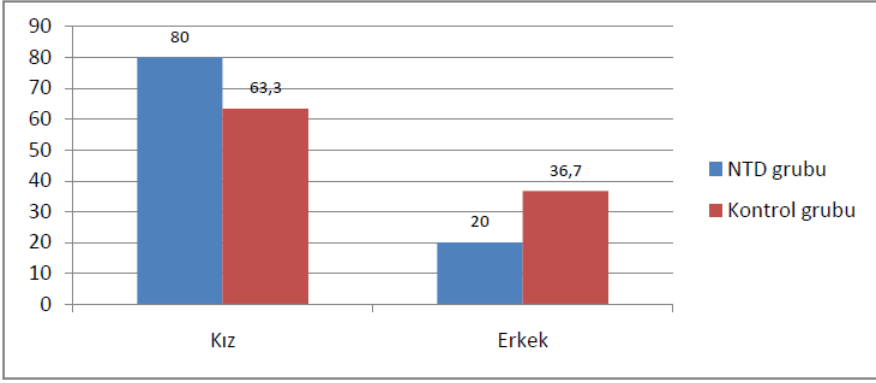


Grafik 29. Grupların akrabalarında NTD öyküsü grafiği

Tablo 32. NTD ve kontrol grubunun fetus cinsiyeti? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları

		Fetus cinsiyeti?				Ki-kare	p
		Kız		Erkek			
Gruplar		f	%	f	%		
	NTD	24	80,0	6	20,0	2,052	,152
	Kontrol	19	63,3	11	36,7		

NTD grubunun % 80'inin fetus cinsiyetinin kız, % 20'sinin erkek, kontrol grubunun ise %63.3'ünün fetus cinsiyetinin kız, % 36.7'sinin ise erkek olduğu görülmüştür. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

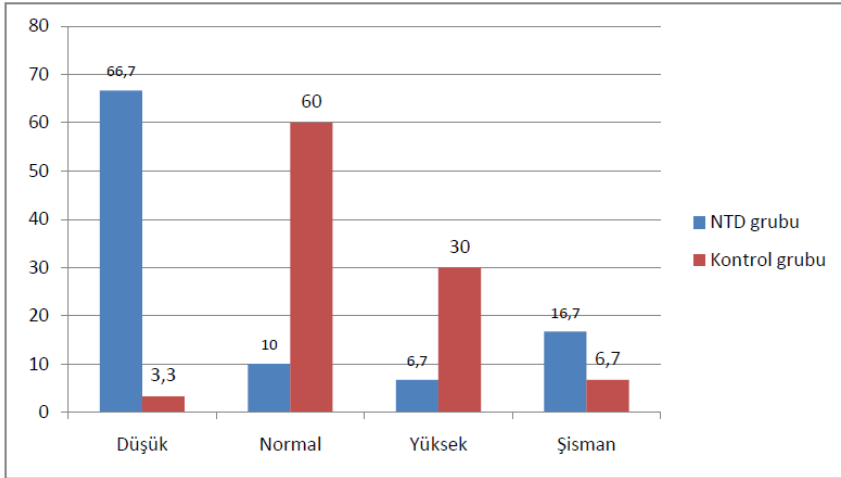


Grafik 30. Grupların fetus cinsiyeti grafiği

Tablo 33. NTD ve kontrol grubunun beden kitle indeksiniz? Sorusuna vermiş oldukları cevaplar ile ilgili frekans (f), yüzde (%) ve ki-kare testi sonuçları

		Beden kitle indeksiniz?								Ki-kare	P
		Düşük		Normal		Yüksek		Şişman			
Gruplar		f	%	f	%	f	%	f	%		
	NTD	20	66,7	3	10,0	2	6,7	5	16,7	33,645	,000
	Kontrol	1	3,3	18	60,0	9	30,0	2	6,7		

NTD grubunun %66.7'sinin beden kitle indeksinin düşük olduğu, % 10'unun ise normal, % 6.7' sinin yüksek, % 16.7'sinin ise şişman olduğu görülürken, kontrol grubunun ise % 3.3'ünün beden kitle endeksinin düşük, % 60'mının ise normal, % 30'unun yüksek, % 6.7'sinin ise şişman olduğu görülmüştür. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$)



Grafik 31. Grupların beden kitle indeksi grafiği

5- TARTIŞMA

Nöral tüp defektleri (NTD), nöral tüp oluşumu ve kapanma dönemini kapsayan embriyolojik hayatın ilk ayında embriyoyu etkileyen faktörler sonucu oluşan ve intrauterin dönemin genellikle ilk trimester sonunda veya 2. trimester başında yapılan obstetrik USG ile tanısı konulabilen ciddi merkezi sinir sistemi malformasyonlarıdır (39,143). Annenin folik asit bakımından yetersiz beslenmesi, çinko eksikliği, yüksek maternal ateş, hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite gibi sağlık problemleri, çevresel kirleticilere maruz kalma, kullanılan bazı ilaçlar nöral tüpün hatalı kapanmasına sebep olur. NTD ailenin sosyoekonomik durumuna, coğrafi bölgeye, mevsimsel değişikliklere göre farklı insidans gösterebilmektedir (17, 144, 145, 146)

Ülkemizde NTD'ler en ağır konjenital anomalilerden olup epidemiyolojik bulgular prevalansın bölgelere ve demografik özelliklere göre değiştiğini göstermektedir. Ülkemizde, sağlık kayıt sistemindeki aksaklıklar nedeniyle pek çok değişken gibi çeşitli konjenital malformasyonların sıklığı bilinmemektedir ve NTD nedeniyle terminasyon yapılan fetuslara ait bilgilere ulaşmak da çok zordur (10,88).

Bebek ölümlerinin %3,5'i NTD'ye bağlı olarak gelişmektedir (147). Nöral tüp defekti olan fetusların bir kısmı gebeliğin ilerleyen dönemlerinde intrauterin ölümlerle sonuçlanırken; bir kısmı yaşamla bağdaşmadığından doğumu takiben saatler içerisinde kaybedilmektedir (148).

NTD; Serebrokostomandibuler sendrom, Fraser sendromu, Meckel-Gruber sendromu, Waardenburg sendromu gibi pek çok ciddi tek gen hastalığı ile ilişkilidir. Bununla birlikte, insanlarda NTD'den tek başına sorumlu tek gen bilinmemektedir. Kromozomal anomalilere ek olarak, konjenital kalp hastalıkları, iskelet displazileri, NTD'lilerde neonatal ölüme anlamlı olarak katkıda bulunur (44, 149).

Embriyonik dönemde bu anomalilerin saptanması durumunda uygun vakalar seçilip ailenin onayı da alınmak suretiyle gebeliğin sonlandırılması söz konusu olabilir. Sonlandırma kararı alındı ise gebeliğin sonlandırıldığı haftanın mümkün olan en erken dönemde olması terminasyon işlemine ait olası komplikasyonlar açısından önem arz etmektedir. Erken gebelik terminasyonunun özellikle 10. gebelik haftasından önce yapıldığı takdirde çok daha problemsiz olarak gerçekleşebildiği ifade edilmektedir (150).

NTD' li bebek doğumlarının önlenmesi için USG (ultrasonografi) ve AFP (alfa-feto protein) çok iyi tarama testleridir. 16 - 18. gebelik haftaları arasında 3 MoM değerinin üzerindeki AFP değerlerinin duyarlılığı spina bifida için %97.0, anensefali için % 98.2'dir (151). Anne yaşının 35' in üzerinde olduğu olgularda amniosentezin mutlak gerekli olduğunu savunan yazarlar vardır (152).

Anne yaşı ve NTD riski ilişkilerini inceleyen sınırlı sayıdaki çalışmalar çok genç veya 40 yaş üzeri gebeliğin NTD ile bağlantılı olduğunu göstermiştir. Genel olarak

anne yaşının nöral tüp defekti riskinde minimum seviyede artışa sebep olduğu düşünülmektedir (153,154,155).

İlerlemiş baba yaşının NTD vakalarını arttırdığı (156), Norveç' te yapılan bir diğer kapsamlı değerlendirmede ise baba yaşı 20 ile 24 arasında ise anensefali ve spina bifida riskinin referans popülasyona göre 1,3 kat arttığı öne sürülmüş (157), ABD' de yapılan bir başka çalışma ise bu bulguları desteklemiştir (158).

Literatürdeki bilgilerin aksi olarak çalışmamızda nöral tüp defektleri ile ebeveyn yaşı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının az olmasından kaynaklanan bir sonuç olduğu düşünülmektedir.

NTD ile anne eğitim düzeyi arasındaki potansiyel ilişkiye çeşitli çalışmalarla değinilmiştir. Ülkemizde eğitim düzeyinin NTD üzerindeki etkisini bölgelere göre NTD oranlarının karşılaştırılmasıyla da anlayabiliriz. Doğu ve Kuzey Anadolu'da NTD oranı en yüksek (bin canlı doğumda 4.32 ve 4.54), Batı Anadolu'da en düşük seviyededir (bin canlı doğumda 2.17) (10). ABD'de NTD olgularının sosyoekonomik karakteristiklerinin araştırıldığı bir çalışmada; düşük maternal eğitim seviyesinin nöral tüp defektleri için yüksek risk taşıdığı ortaya konulmuştur (67). Çin'de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ise düşük eğitim seviyesinin bebeklerde NTD tipleri dahil olmak üzere tüm konjenital anomalilerin görülme sıklığında artışa neden olduğu saptanmıştır (159). Çalışmamızda literatür bilgilerini destekler şekilde maternal eğitim düzeyi arttıkça NTD insidansının azaldığı saptanmış ayrıca nöral tüp defekti ve spina bifida kavramlarını bilip bilmedikleri sorulduğunda eğitim düzeyi yüksek olan kontrol grubundaki 28 kişi (%93.3) bu kavramları duyduğunu, NTD grubundan sadece 4 kişinin (%13.3) bu kavramları duyduğu belirlenmiştir.

Ebeveyn meslekleri ile nöral tüp defektleri arasındaki ilişki tam olarak kesinliğe kavuşmamıştır. Kimyasallara çevresel olarak veya iş ortamında maruziyet söz konusu olabilir. İşyerinde toksinlerle karşılaşma bireyleri önemli bir risk altında bırakabilir. Ebeveyni hemşire, içki ve gıda üretimi çalışanı, çiftçi, tekstil boyama ve deri endüstrisi çalışanı, tarım ilacı uygulayıcısı olanlar; organik solventler, anestezi ajanlar, sterilizan maddeler, viruslar, pestisidler, boyalar ve x-ray nedeniyle NTD açısından yüksek riskli olarak bildirilmişlerdir (54,160). Tarım ve temizlik alanlarında çalışan annelerde tüp defektleri bakımından artmış risk kaydedilmiştir. Yapılan bir araştırmada ise hemşire annelerde özellikle spina bifida ve anensefali artmış risk olarak saptanmıştır (161). Güzellik salonlarında kullanılan kimyasallara maruz kalma (boyalar, ağartıcı ve kalıcı solüsyonlar) NTD ve ayrıca düşük ve infertilite riskini arttırmaktadır (162). Anestezi gazlara maternal maruziyetin (ameliyathanede çalışanlar, dental hijyenistler) konjenital anomali, infertilite, spontan abortus riskini arttırdığı, paternal maruziyet durumunda da benzer risklerin olduğu iyi bir şekilde araştırılmıştır (163). Etyolojisinde genetik kromozomal

bozukluklar olan NTD'ler ile spontan abortların anlamlı birlikteliği vardır (164,165). 2000 yılında Irgens ve ark. yapmış oldukları araştırmada nöral tüp defektleri ile paternal meslek arasındaki ilişkiyle ilgili istatistiki olarak anlamlı sonuca ulaşamamıştır (166). Anensefali ve paternal meslek ilişkisinin araştırıldığı çalışmada solvent maruziyeti ile alakalı mesleklerde anensefali defektli bebek sahibi olma riski yüksek bulunmuş, bu riskin en yüksek boyacılar da olduğu görülmüştür. Daha az olmakla birlikte pestisit maruziyeti olanlarda da artmış NTD riski saptanmıştır (167). Yaptığımız çalışmada NTD izlenen vakalarda eş mesleği ile alakalı anlamlı olarak fark bulunmuş olup, 27 kişinin eşi serbest meslekle uğraşmakta bu da tüm olguların %90' ını kapsamaktadır. Serbest meslekle uğraşan babaların, memur babalara oranla kimyasal maddelere daha fazla maruz kalarak çevresel faktörlerden olumsuz bir şekilde daha fazla etkilendiği düşünülmektedir.

Genetik öykünün önemli bir yönü her iki partnerin soygeçmişinin araştırılmasıdır. Tarihsel olarak, spesifik bir etnik popülasyonun üyelerinin aynı toplumdan bireylerle üremeleri daha olasıdır. Bu durum aynı popülasyonlar içinde üremeye ve belli genetik hastalıkların daha yüksek prevalansa neden olur (97). Güney Doğu İran' da yapılan epidemiyolojik bir araştırmada akraba evliliğinin NTD oluşumunda etkili olabileceği saptanmıştır (168). Mahadevan B. ve ark, 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada akraba evliliğinden doğan bebeklerde NTD' i anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (169). Termde NTD' li infantları takip eden gebeliklerde spontan abort sıklığı (24). Dünyanın pek çok bölgesinde NTD prevalansı düşmesine rağmen, etkilenen ailelerde tekrarlar da azalma yoktur (24). NTD etiyojisinde tek gen mutasyonları ve kromozomal anomalilerin rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak tek başına sorumlu tek gen bilinmemektedir. NTD' li gebelik öyküsü olan kadınlarda, normal popülasyona göre sonraki gebeliğinde NTD bulunma riski belirgin olarak daha yüksektir (39). Esas olarak bu riskin malformasyonun anatomik ciddiyetinden değil hastaların akrabalık derecesinden etkilendiği öne sürülmektedir (170). Yapılan bir çalışmada ilk kez doğuracak olan gebelerde NTD için artmış risk, ikinci doğumda NTD için azalmış risk, 3 ve üzeri paritede artmış NTD riski olduğu tespit edilmiştir (171). Xue Gu ve ark. 4 veya daha fazla doğum öyküsü olan kadınlarda NTD için artmış risk saptamışlardır

(172). Özellikle anensefalinin yüksek akrabalık oranları ile birlikteliği sıklığıdır. Anensefali fetuslar ciddi malformasyonlu olduğundan yaşayamamaktadırlar. Bu nedenle ebeveyn den çocuğa geçiş belirlenmemektedir. Anensefalinin kardeşlerde tekrarlama olasılığı %2-5' tir. Bu oran, Mendelian resesif ve dominant kalıtlarda sırasıyla beklenen %25 ve %50' nin altındadır. Yine de anensefalinin çevresel etkilerle birlikte otozomal resesif genleri içerdiğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir (173,174). Etkilenen infantların birinci ve ikinci derece akrabalarında NTD insidansı genel popülasyona göre anlamlı olarak yüksektir. Kızların ve monozigotik ikizlerin

NTD'ye özellikle eğilimli olduğu görülmektedir. İkizlerde tekil gebeliklere göre ensefalosel ve anensefali prevalansları artarken spina bifida prevalansı azalmaktadır. Bu durum, spesifik NTD tipleri gelişiminde farklı faktörlerin etki edebileceği ve etyolojik faktörlere tek ve ikizlerin farklı yanıt verebileceği varsayımları ile açıklanabilir (24). Çalışmamızda her iki gruptan eşit sayıda gebe de akraba evliliği vardır bu nedenle aralarında istatistiki olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Akrabalarda NTD öyküsü, NTD' li gruptan 5 kişide (% 16.7) mevcut olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. NTD grubunun %80'inin, kontrol grubunun % 63.3'ünün fetus cinsiyetinin kız olduğu görülmüş aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Aşırı uçlardaki vücut ağırlıkları konjenital anomali, ölü doğum, spontan abortus, hipertansiyon, gestasyonel diabet gibi gebelikte görülebilen komplikasyonların sıklığını arttırmaktadır (175,176). Obezite ile NTD arasındaki ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Aşırı kilolu kadınların (BMI>30) bebeklerinde nöral tüp defekti riski artmaktadır (83). Supriya ve ark. Kuzey Hindistan'da nöral tüp defekti ile gebelikteki dislipidemi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarında; aşırı kilolu kadınlarda nöral tüp defekti riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (177). Atlanta'da yapılan bir çalışmada canlı/ölü doğum yapmış 307 kadın incelenmiş ve aşırı kilolu kadınlarda (pregravid vücut kitle indeksi > 29) spina bifida ve anensefalili bebek doğurma riskinin 2 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (178). Anderson ve arkadaşları Texas'ta yaptıkları çalışmada merkezi sinir sistemi anomali olan 477 vakayı araştırmışlar, annede obezite ve gestasyonel diyabetin MSS doğum kusurları riskini arttırdığı sonucuna varmışlardır (179). Rasmussen ve ark. yaptıkları meta analizde normal kilolu bayanlara göre hafif kiloluların 1,22 kat, obezlerin 1,7 kat ve aşırı obezlerin 3,11 kat artmış NTD riskine sahip olduklarını belirlemişlerdir (180). Çalışmamızda NTD grubunun %16.7' sinin, kontrol grubumuzdan ise %6.7'sinin BKİ değerinin şişman grubuna dahil olduğu görülmüştür. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Maternal kronik hastalıklar içinde diabetes mellitus ve hipertermi NTD ile ilişkisi en fazla araştırılanlardır. Gebelikte hiperterminin NTD ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Yapılan retrospektif bir analizde ilk trimesterde ateşli hastalık öyküsü olan kadınların çocuklarında spina bifida/anensefali araştırılmıştır ve maternal ateşin NTD riskini artırdığı tespit edilmiştir (181). Gelişen embriyoda gebeliğin 7. haftasına kadar pankreatik fonksiyon yoktur, bu yüzden yüksek maternal glukoz konsantrasyonu, nöral tüp kapanması sırasında zarar verebilir (75). Uzun süreli maternal diabet NTD ile ilişkilidir (76,182). Özellikle fazla glukoz alan obez annelerin gebelikleri NTD açısından risklidir (69,71) Perikonsepsiyonel glukoz kontrolü, bu riski azaltmaktadır (73,74). Galler, Kuzey İrlanda ve İngiltere'yi kapsayan bir çalışmada diyabetli annelerin major konjenital anomali sıklığı 1000

doğumda 46 olup beklenenin 2 katından fazla bulunmuştur (tip 2 diyabet için 43/1000, tip 1 diyabet için 48/1000 doğumda). Bu artışın kaynağı sinir sistemi anomalileri, özellikle nöral tüp defektleri (4,2 kat) ve konjenital kalp hastalığı (3,4 kat) olarak saptanmıştır (183). Çalışmamızda kronik hastalıklar ve NTD arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmamıştır.

Sigara üremeyeyle ilişkili bir toksindir. Sigaranın gebelikteki zararlı etkileri iyi tanımlanmıştır. Sigaranın kadın fertilitasını azaltmaktadır (184,185). Sigara bir kadının gebe kalma şansını yarı yarıya azaltır ve birkaç şekilde ovulatuvar fonksiyonu bozar (186). Sigara içeriğinde bulunan 4000 kimyasalın iyi bilinenlerden biri nikotindir. Yaklaşık olarak %70-80 seviyede major metaboliti bulunan kotinin'e parçalanır. Yapılan bir çalışmada kotinin'in nöral tüp gelişimine etkisi civciv embriyo modeli üzerinde çalışılmıştır. Normal dozlarda kotinin verilen grupta civciv embriyolarının normal gelişim gösterdikleri gözlenmiş, yüksek dozda kotinin verilen grupta ise torakal omurganın kranial kesiminde nöral tüpün açık kaldığı gözlenmiştir (187). Çin' de NTD bulunan 580 vaka araştırılmıştır ve sigara içmeyen kadınların, eşlerinin sigara içmesi sebebiyle bile NTD riskinin arttığı belirlenmiştir (188). Amerika'da 1041 NTD' li vaka üzerinden yapılan çalışmada aktif şekilde günde 25 adet veya üzeri sigara içen kadınların nöral tüp defekti risklerinde artış bulunmuştur (189). Diğer yandan yapılan bazı çalışmalarda sigara, alkol, kahve tüketiminin konjenital defektlerle ilişkisi incelendiğinde sigara tüketimi ve konjenital defektler arasında tutarlı kanıtlara rastlanmamıştır (190). Wasserman ve arkadaşları da ebeveynlerin sigara içmesinin NTD riskinde artış yapmadığını saptamışlardır (191). Bizim yaptığımız çalışmada NTD'li bebek doğuran hasta grubu ile kontrol grubu arasında annenin sigara kullanımı bakımından anlamlı fark bulunamadı. Deney grubumuzda sayı az olduğu için sigaranın etkisi anlamlı çıkmamış olabilir. Sayı fazla olsaydı anlamlı bir sonuç çıkabilirdi.

Prekonsepsiyonel dönemde folik asit kullanımının nöral tüp defektlerini önlemedeki etkinliği pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır. Günlük beslenmesini 0,4 mg folik asit ile destekleyen annelerin NTD'li bebek doğurma olasılığı %40 – 100 oranla azalmaktadır (76,77). Amerika'da yapılan çalışmalarda besinlerin folik asit ile zenginleştirilmesinin nöral tüp defektleri üzerindeki etkisi araştırılmış ve çalışmalardan birinde ortalama %19'luk bir azalma saptanmıştır (192). Azalma oranı spina bifida'da %23, anensefali'de %11 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmada bu değerler sırasıyla; %31 ve %16 şeklinde bulunmuştur (193). ABD' de yapılan bir başka çalışma da ise, besinlerin folik asitle zenginleştirilmesi ile doğurgan yaştaki kadınların pozitif folat dengesine geçtikleri ve kırmızı küre folat konsantrasyonlarının NTD sıklığını düşürecek seviyeye geldiğini göstermiştir (194). Macaristan' da yapılan bir çalışmada 0,8 mg folat içeren multivitamin desteği alan kadınlarla temel mineral desteği alan kadınlar randomize edilmiştir. Folat ve

multivitamin desteği alan kadınlarda tüm konjenital anomalilerin %50 düşüş gösterdiği gözlenmiş, folik asit ve multivitamin desteği alan kadınlarda NTD vakası gözlenmemiştir (195,196). Ontario Kanada'da yapılan bir çalışmada besinlerle kişiye günde 0,2 mg ek folik asit sağlayan bir zenginleştirilme ile önce binde 1.13 olan NTD prevalansının binde 0.58'e düştüğü tespit edilmiştir (197). Kanada Kadın Doğum ve Jinekoloji Derneği Genetik Komitesi' nin 2007 kılavuzunda bir multivitamin ile folat takviyesinin NTD, hidrosefali, konjenital kalp hastalığı, üriner sistem anomalisi gibi spesifik doğum defektlerini ve aynı zamanda pediatrik kanserlerini azalttığı veya en aza indirgediği belirtilmiştir (198). Araştırmalar gebelik öncesi dönemde folik asit kullanımının üriner sistem anomalileri, ekstremite anomalileri ile yarık dudak/damak görülme sıklığını, vasküler hastalıklar ve bazı kanserlerin görülme sıklığını da azalttığını göstermiştir (199,200). Ülkemizde yapılan bir çalışmada nöral tüp defektli bebek öyküsü olan 321 kadının 363 gebeliği gözlenmiş ve gebelikten önce başvuran 190 kadına gebelik döneminden 8 hafta önce başlamak ve gebeliğin ilk 8 haftasında devam edilmek üzere günlük 5 mg folik asit verildiğinde hiçbir tekrar görülmemiş, folik asit almayan 173 gebeden 7'sinde (% 4.04) yeniden tüp defekti saptanmıştır (154). Yüce ve ark. yürüttüğü bir çalışmada tüm gebeliklerin % 71' inin planlanmış olmasına rağmen gebelerin yalnızca %1'i gebelik öncesi dönemde folik asit kullanmıştır. Gebelik süresince folik asit kullanım oranı ise %64,2 olarak belirlenmiştir (201). Bir diğer çalışmada gebelerin %58,6 sı gebeliklerinin planlı olduğunu belirtmiş, bu gebelerin %10,9'u gebelik öncesi dönemde folik asit kullanımına başlamıştır. Folik asit kullanımına prekonsepsiyonel dönemde başlayan gebelerin %78,6'sının sağlık çalışanı olduğu belirlenmiştir (202). Yaptığımız çalışmada folik asit kullanımının NTD oluşumunu azaltacağını kontrol grubunun % 93.3' ü, NTD' li gebelik öyküsü olan grubun % 13.3' ü cevaplayabilmiş ayrıca kontrol grubunun % 33.3' ünün sadece gebeliğin erken döneminde folik asit kullandığı ve %46.7'sinin de gebelik döneminde folik asit kullandığı belirlenmiştir. NTD grubunun % 63.3' ünün, folik asit içeren tablet kullanmadığı görülmüştür. NTD ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

İnfertilite tedavisinde Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) adı verilen yöntemler kullanılmaktadır. YÜT, dışıdan alınan oositlerin, erkekten alınan spermiler ile laboratuvar ortamında fertilize edilmesi ve elde edilen embriyonun tekrar dişi genital sistemi içine yerleştirilmesi ilkesine dayanır. Günümüzde en sık kullanılan YÜT; İn Vitro Fertilizasyon (IVF) ve İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)dır. (203). Klomifen sitrat infertilite tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır, özellikle anovulatuvar hastalara yararları tartışmasızdır. IVF' de kullanılan klomifen sitrat ve letrozol gibi ilaçların nöral tüp defektlerine sebebiyet verdiği yapılan ilk çalışmalarla desteklense de sonraki çalışmalarda bu sonuçlar doğrulanamamıştır

(105,106,107,110,111). Klomifen tedavisinin tp doğum defektlerini veya herhangi bir anomaliyi arttırdığına dair henüz bir kanıt mevcut değildir. Bu konuda geniş çaplı yapılan birçok çalışmada aynı sonuçlar alınmıştır (108,109). Ayrıca gebeliğin ilk trimesteri sırasında yanlışlıkla KS' a maruz kalmış bireylerden oluşan küçük bir çalışmada da herhangi bir teratojenite izlenmemiştir (204). Bir diğer çalışmada maternal fertilitte ve infertilite tedavisi alan nulligravid kadınlarla NTD arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (205). Çalışmamıza dâhil ettiğimiz hasta sayımızın yetersiz olmasından kaynaklanan sebeplerle NTD ile infertilite öyküsü arasında anlamlı sonuç bulunamamıştır. İnfertilite tedavisi alan hastalar tedaviye yönelik pek çok açıdan değerlendirildiği ve prekonsepsiyonel dönemi uygun diyet olarak geçirdiği için NTD risklerinin düşebileceği belirlenmiştir.

6- SONUÇLAR

Çalışmamızda Batı Karadeniz' in büyük illerinden biri olan Düzce ilinde yaşamla bağdaşmayan NTD sıklığında artışa sebebiyet verdiği düşünülen demografik özellikler değerlendirilmiştir. NTD riskine karşı gebelik öncesi dönem ve gebeliğin erken dönemlerinde folik asit desteğinin önemli bir koruyucu faktör olduğu tespit edilmiştir. Maternal eğitim seviyesinin artması, vücut kitle indeksi, akrabalarındaki NTD öyküsü de NTD üzerinde etkili diğer faktörler olarak belirlenmiştir. NTD riskini belirgin olarak etkileyen nedenlerin daha net ortaya konabilmesi için geniş kapsamlı yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7- KAYNAKLAR

1. Ermiş BH, Erdoğan C. Bölüm 11a Merkezi Sinir Sistemi Anomalileri. In: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A Obstetrik Maternal-Fetal tıp & Perinataloji, Ankara, 2001:283-299.
2. Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard I, Prenatal tanı. Danforth's Obstetrik ve Jinekoloji, 10. Baskı Güneş Tıp Kitabevleri 2010:186-97.
3. Akar N, Çavdar A and Arcasoy A: High Incidence of Neural Tube Defects in, Bursa, Turkey. Pediatric and Perinatal Epidemiology 1998: 2: 89-92
4. Wald NJ. Folic acid and the prevention of neural tube defects. N Eng J Med, 2004: 350:101-103.
5. Akan N. Nöral tüp defektli bebek doğurma riski azaltılabilir. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2002: 6 (1): 42-48.
6. Budak N. Folik asitin kadın ve çocuk sağlığında önemi. Erciyes Tıp Dergisi, 2002: 24 (4): 209-214.
7. Turan JM, Say L, Bulut A. Nöral tüp defektlerinin önlenmesinde folik asit kullanımı. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2000: 9:288-291
8. Yıldız D, Akbayrak N. Nöral tüp defektleri ve önlemede hemşirelik yaklaşımları. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2008: 11 (2): 102-111.
9. Akduman Ergün S, İleri P. Hemşirelerin spina bifida hakkındaki bilgi düzeylerinin incelenmesi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2009: 10 (1): 17-22.
10. Tunçbilek E. Türkiye'deki yüksek nöral tüp defektli sıklığı ve önlemek için yapılabilecekler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2004: 47:79-84.
11. Cunningham FG, Leveno JK, Bloom LS, Hauth CJ, Gilstrap III CL, Wenstrom DK, Williams Obstetrics 22 nd ed. New York, 2005:285-312.
12. Baltacı V. Bölüm 5. Genetik In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (eds) Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi (2. Baskı). Ankara, 2006:75-101.
13. Krishnaswamy K, Nair KM. Importance of folate in human nutrition. Br J Nutr 2001: 85(2):115-24.
14. McLone DG. The etiology of neural tube defects: the role of folic acid. Child Nerv Syst 2003: 19(7-8):537-9.
15. Aydın K, Çağdaş A, Kayserili H, Kuseyri F, Tükel T, Eriş H, Apak MY. Prekonsepsiyonel folik asit ve multivitamin tedavisinin nonsendromik nöral tüp defektlerinin yinelenme riski üzerine etkisi. T Klin J Gynecol Obst 1999: 9(3):183-9
16. Iqbal MM. Prevention of neural-tube defects by periconceptional use of folic acid. Pediatrics in Review 2000: 21:58-66

17. Kit Sing Au, Allison Ashley-Koch², and Hope Northrup¹ Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects *Dev Disabil Res Rev.* 2010; 16(1): 6–15. doi:10.1002/ddrr.93
18. Elwood JM, Little J, Elwood JH. *Epidemiology and control of neural tube defects.* Oxford (UK): Oxford University Press; 1992: 442-444.
19. 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.
20. 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.
21. Friel JK, Frecker M, Frase FC. Nutritional patterns of mothers of children with neural tube defects in Newfoundland. *Am J Med Genet* 1995; 55:195-922.
22. American Academy of Pediatrics, Policy statement. Folic acid for the prevention of neural tube defects. *Pediatrics* September 1993; 92(3): 493-4.
23. Moore KL. , Persaud TVN. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology.* (Ç.E: Prof.Dr.Hakkı Dalçık, Prof.Dr.Mehmet Yıldırım) Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Nobel Tıp Kitapevleri 8. Baskı 2008; 54-392.
24. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom, Kyoto.* 2006; 6:55-67.
25. <http://www.oytunerbas.com.tr/wp-content/uploads/2014/05/n%C3%B6rol-t%C3%BCp-259x300.jpg> Erişim Tarihi: 20.03.2015.
26. Gammill LS, Bronner-Fraser M. Genomic analysis of neural crest induction. *Development.* 2002; 129:5731–5741.
27. Farlie PG, McKeown SJ, Newgreen DF The neural crest: Basic biology and clinical relationships in the craniofacial and enteric nervous systems. *Birth Defects Res Part C Embryo Today.* 2004; 72:173–189.
28. Jessell TM, Sanes JR. *Development. The decade of the developing brain.* *Curr Opin Neurobiol.* 2000; 10:599–611.
29. Webb SE, Moreau M, Leclerc C, Miller AL. Calcium transients and neural induction in vertebrates. *Cell Calcium.* 2005; 37:375–385.
30. Colas JF, Schoenwolf GC. Towards a cellular and molecular understanding of neurulation. *Dev Dyn.* 2001; 221:117–145.
31. Torban E, Kor C, Gros P. Van Gogh-like² (Strabismus) and its role in planar cell polarity and convergent extension in vertebrates. *Trends Genet.* 2004;20:570–577.
32. Smith JL, Schoenwolf GC, Quan J. Quantitative analyses of neuroepithelial cell shapes during bending of the mouse neural plate. *J Comp Neurol.* 1994;342:144– 151.

33. Doudney K, Stanier P Epithelial cell polarity genes are required for neural tube closure. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;135:42–47.
34. <http://www.docdrademyilmaz.com/images/meningosb2.jpg> Erişim tarihi: 20.03.2015
35. Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikışıfoğlu M. Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. *Turk J Pediatr* 1999; 41: 299-305
36. Behrman ER, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17 th Edition 2004: 1983-1987
37. Oğur G. Nöral tüp kapanma defektleri-Embriyolojik gelişim ve genetik yönleri. 48. Milli Pediatri Kongresi. Samsun, 2004. Özet kitabı. s. 200-203
38. Tinkle MB, Sterling BS. Neural tube defects: a primary prevention role for nurses, *JOGNN*, 1997; 26(5):503-523.
39. Volcık KA, Blanton SH, Kruzal 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.
40. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia.* 2003;44:4–13.
41. Boyadjiev SA, Jabs EW. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) as a knowledgebase for human developmental disorders. *Clin Genet.* 2000;57:253-66.
42. Juriloff DM, Harris MJ. Mouse models for neural tube closure defects. *Hum Mol Genet.* 2000;9:993–1000.
43. Klootwijk R, Schijvenaars MM, Mariman EC, Franke B. Further characterization of the genetic defect of the bent tail mouse, a Mouse model for human neural tube defects. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2004;70:880–884.
44. Pinar H. Postmortem findings in term neonates. *Semin Neonatol.* 2004;9:289–302.
45. Papp C, Adam Z, Toth-Pal E, Torok O, Varadi V, Papp Z. Risk of recurrence of craniospinal anomalies. *J. Matern Fetal Med.* 1997;6:53–57.
46. Aydın K, Oral E: Merkezi sinir sistemi anomalileri ve nöral tüp defektleri. In Aydın K (ed) : Prenatal tanı ve Tedavi. Prepektif yayın ve reklam hizmetleri, İstanbul, 108, 1992.
47. Committee on Developmental Toxicology, National Research Council Scientific Frontiers in Developmental Toxicology and Risk Assessment. National Academic Press, Washington DC, 2000.

48. Shepard TH, Brent RL, Friedman JM. Update on new developments in the study of human teratogens. *Teratology*. 2002;65:153–161.
49. Ray JG, Vermeulen MJ, Meier C, Wyatt PR. Risk of congenital anomalies detected during antenatal serum screening in women with pregestational diabetes. *QJM*. 2004;97:651–653.
50. Pitkin RM. Folate and neural tube defects. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(1):285
51. Mohammad Jafar Golalipour PhD, Laily Najafi MD, Abbas Ali Keshtkar MD PhD Prevalence of Anencephaly in Gorgan, Northern Iran *Arch Iran Med* 2010; 13 (1): 34 – 37.
52. Mitchell LE, Adzick SN, Melchionne J. Spina bifida. *Lancet* 2004; 364:1885–95
53. Berg KF, Oppen ACCV, Holthe W, Schielen PCJI. Neural tube defects associated with prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Reproductive Toxicology* 2007; 24: 57–80.
54. Shaw GM, Nelson V, Olshan AF. Paternal occupational group and risk of offspring with neural tube defects. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2002; 16: 328–333.
55. Munoz J, Lacasana M, Borja Aburto VH, Torres Sanchez LE, Garcia AM, Lopez Carrillo L. Socioeconomic factors and the risk of anencephaly in a Mexican population: A case-control study. *Public Health Rep*. 2005;120:39–45. 49.
56. Guirguis SS, Pelmeur PL, Roy ML, Wong L. Health effects associated with exposure to anesthetic gases in Ontario hospital personnel. *Br J Int Med* 1990; 47: 490-7.
57. Whorton D, Krauss RM, Marshall S. Infertility in male pesticide workers. *Lancet* 1977; 2: 1259-61.
58. 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.
59. 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.
60. Rothman KJ, Moore L, Singer RM. Teratogenicity of high vitamin a intake, *The New England Journal of Medicine* 1993; 333(21): 1369-1373
61. Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, Koren G. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: Systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2005;6:216–219.
62. Lundberg YW, Wing MJ, Xiong W, Zhao J, Finnel RH. Genetic dissection of

- hyperthermia-induced neural tube defects in mice. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2003;67 (6) ; 409-13.
63. Edwards MJ, Saunders RD, Shiota K. Effects of heat on embryos and fetuses. *Int J Hyperthermia*. 2003; 19:295–324.
 64. Groenen PM, Peer PG, Wevers RA. Maternal myo-inositol, glucose, and zinc status is associated with the risk of offspring with spina bifida. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:1713–1719.
 65. Gupta P. Neural tube defects and Folic Acid *Indian Pediatrics* 2004; 41:5
 66. Maddox DM, Manlapat A, Roon P, Prasad P, Ganapathy V, Smith SB. Reduced-folate carrier (RFC) is expressed in placenta and yolk sac, as well as in cells of the developing forebrain, hindbrain, neural tube, craniofacial region, eye, limb buds and heart. *BMC Dev Biol*. 2003; 3:6. 50
 67. Grewal J, Carmichael S, Song J. Neural tube defects: an analysis of neighbourhood- and individual-level socio-economic characteristics. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008;23:116–124. [PubMed: 19159398].
 68. Vieira AR, Taucher SC. Maternal age and neural tube defects: evidence for a greater effect in spina bifida than in anencephaly. *Rev Med Chil* 2005;133:62–70. [PubMed: 15768151].
 69. Shaw GM, Velie EM, Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. *JAMA*. 1996;275:1093–1096.
 70. Finnell RH, Shaw GM, Lammer EJ. Gene-nutrient interactions: importance of folates and retinoids during early embryogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;198:75–85. 51.
 71. Werler MM, Louik C, Shapiro S. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA*. 1996;275:1089–1092.
 72. Hendricks KA, Nuno OM, Suarez L. Effects of hyperinsulinemia and obesity on risk of neural tube defects among Mexican Americans. *Epidemiology*.2001;12:630-635.
 73. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM*. 2001;94:435-444.
 74. Shaw GM, Quach T, Nelson V. Neural tube defects associated with maternal periconceptional dietary intake of simple sugars and glycemic index. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:972–978.
 75. Cabrera RM, Hill DS, Etheredge AJ, Finnell RH. Investigations into the etiology of neural tube defects. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2004;72:330-44.

76. Janssen PA, Rothman I, Schwartz SM. Congenital malformations in newborns of women with established and gestational diabetes in Washington State, 1984-91. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1996;10:52–63.
77. Aberg A, Westbom L, Kallen B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev.* 2001;61:85-95.
78. Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RT. Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of NTDs. *J Am Med Assoc* 1988; 260: 3141-5.
79. Milunsky A, Jick H, Jick SS. Multivitamin/folic acid supplementantation in early pregnancy reduces the prevalance of NTDs. *J Am Med Assoc* 1989; 262: 2847-52.
80. Aydınlı K, Çağdaş A, Kayserili H, Tükel T, Eriş H, ApakMY. The effect of preconceptional folic acid treatmenton the recurrence risk of nonsyndromic neural tube defects. *Br J Med Genet* 1998; 1: 120-124.
81. Hall JG, Solehdin F. Folate and its various ramifications. *Adv Pediatr* 1998; 45: 1- 35.
82. McDonald SD, Ferguson S, Tam L. The prevention of congenital anomalies with periconceptional folic acid supplementantation. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25: 115- 121.
83. Shaw GM, Velie EM, Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. *J Am Med Assoc* 1996;275:1093–6.
84. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of NTDs: results of the Medical Research Council Vitamin study. *Lancet* 1991; 338: 131.
85. Vergel RG, Sanchez LR, Heredero BL. Primary prevention of NTDs with folic asid supplemebtation: Cuban experience. *Prenat Diagn* 1990; 10: 149.
86. Coşkun T. Folik asit. *Katkı pediatri dergisi.* 2003;25(3-4): 489-498.
87. Healty Eating During Pregnancy and Lactation. (Training Course and Workshop Curriculum for Health Professionals Revised Draft.) WHO 1998
88. Yavuzcan A, Topuz S, Çağlar M, Dilbaz S, Üstün Y, Kumru S. Düzce ilinde nöral tüp defekti saptanan olguların değerlendirilmesi. *JOPP* 2013; 5(3):125-130.
89. Definition of ‘infertility’. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. *Fertil Steril* 2004; 82 Suppl 1.3.
90. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends, *Fertil Steril* 1991; 56: 192.

91. Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, Conway GS, Jacobs HS. Is it possible to run a successful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial measurements. *Fertil Steril* 1991; 56:836-41.
92. Ventura SJ, Hamilton BE, Sutton PD. Revised birth and fertility rates for the United States, 2000 and 2001, *Natl Vital Stat Rep* 2003; 51: 1.
93. Bachu A, O'Connell M. Fertility of American women: June 2000, *Current Population Reports*, U.S. Census Bureau, Washington, D.C. 2001.
94. Kreider R, Fields J. Number, timing and duration of marriages and divorces, 1996, U.S. Dept. of Commerce Economics and Statistics Administration, U.S. Census Bureau, Washington, D.C. 2002.
95. Speroff L, Fritz MA, 2007, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Klinik Jinekolojik Endokronoloji ve İnfertilite. Erk A, Günalp S (Çeviri editörleri) 7. Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevleri 2007: p.1028.
96. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Soules MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:952.
97. Bayer SR, Alper MM, Penzias AS. *The Boston IVF Handbook of Infertility. İnfertilite El Kitabı*. Işık AZ, Vicdan K (Çeviri editörleri) 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2008: p. 75-84.
98. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Rye PH. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin for ovulation induction: comparison to clomiphene citrate alone and human menopausal gonadotropin alone. *Hum Reprod* 1993; 8:56-9.
99. Greenblatt RB, Barfield WE, Jugck EC, Ray AW. Induction of ovulation with MRL/47, preliminary report. *JAMA* 1961; 178:255.
100. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update* 1996; 2:483.
101. Zreik TG, Garcia-Velasco JA, Habboosh MS, Olive DL, Arici A. Prospective, randomized, crossover study to evaluate the benefit of human chorionic gonadotropin-timed versus urinary luteinizing hormone-timed intrauterine inseminations in clomiphene citrate-stimulated treatment cycles. *Fertil Steril* 1999; 71:1070.
102. Clark JH, Markaverich BM. The agonistic-antagonistic properties of clomiphene: a review. *Pharmacol Ther* 1982; 15:467.
103. Biljan MM, Hemmings R, Brassard N. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril* 2005; 84:95

104. Fisher SA, Reid RL, Van Vugt DA, Casper RF. A randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. *Fertil Steril* 2002; 78:280.
105. Hansen M, Bower C, Milne E. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects – a systematic review. *Hum Reprod* 2005; 20: 328-38.
106. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006; 85: 1761-65.
107. Grönland S, Ackerman DL. Clomiphene citrate and neural tube defects: a pooled analysis of controlled epidemiologic studies and recommendations for future studies. *Fertil Steril* 1995; 64(5):936-941.
108. Schenker JG, Yarkoni S, Granat M. Multiple pregnancies following induction of ovulation. *Fertil Steril* 1981; 35:105.
109. Correy JF, Marsden DE, Schokman FC. The outcome of pregnancy resulting from clomiphene-induced ovulation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1982; 22:18.
110. Whiteman D, Murphy M, Hey K, O'Donnell M, Goldacre M. Reproductive factors, subfertility and risk of neural tube defects: a case-control study based on the Oxford Record Linkage Study Register. *Am J Epidemiol* 2000; 152:823.
111. Lammer EJ. Clomiphene-induced ovulation and the risk of neural tube defects. *Reprod Toxicol* 1995; 9:491.
112. Pooh RH, Pooh KH, Fetal Central Nervous System. In: Kurjak A, Chervenak AF (eds), *Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (2nd ed) New Delhi, India, 2008; 295-334.
113. McDonnell RJ, Johnson Z, Delaney V, Dack P. East Ireland 1980– 94: Epidemiology of neural tube defects. *J Epidemiol Community Health*. 1999; 53:782–788. Busby A, Abramsky L, Dolk H, Armstrong B. Eurocat Folic Acid Working Group. Preventing neural tube defects in Europe: Population based study. *BMJ*. 2005; 330:574–575.
114. Chan A, Pickering J, Haan E. 'Folate before pregnancy': The impact on women and health professionals of a population-based health promotion campaign in South Australia. *Med J*. 2001; 174:631–636.
115. Stevenson RE, Allen WP, Pai GS Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States. *Pediatrics*. 2000; 106:677–683.
116. Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, Kirby RS, Edmonds LD Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995–2002. *Pediatrics*. 2005; 116:580–586.

117. Berker N, Yalçın S. Spina Bifida ile Yaşamak. [Elektronik Dergi] <http://www.turk-ortopedi.net/spinabifida.htm> Ocak 2000.
118. Spina Bifida. <http://driserdararda.blogspot.com.tr/2013/11/spina-bifida.html>. Erişim tarihi: 18.02.2015.
119. Türk Nöroşirürji Derneği yayınları 1985 Temel Nöroşirürji Cilt 2 Editör Kaya AKSOY
120. Gökalp H.Z, Erongun U. Spinal disrafizm. Nöroşirürji ders kitabı 1988. s.295-313.
121. Pittman T. Spina bifida occulta. J Neurosurg Pediatrics. 2008; 1(2):113.
122. <http://www.docdrademyilmaz.com/images/meningosb4.jpg> Erişim Tarihi: 20.03.2015
123. Warder DE, Oakes WJ. Tethered cord syndrome: The lowlying and normally positioned conus. Neurosurgery. 1994; 34: 597-600.
124. Reeder SJ, Hoffmann R. The prognosis for women after an acute myocardial infarction: recommendations for practice. Dimens Crit Care Nurs. 1998; 17(2);75- 82.
125. Riegel DH. Myelomeningocele repair, in pediatric neurosurgery, surgery of the developing nervous system. Fourth ed.Ed by D.G. McLone W.B.saunders Company.2001; p.261-265
126. Chan CP. First trimester sonografik demonstration of a mobile cranial cyst associated with anencephaly and amniotic band sequence. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 17: 215-9.
127. Fenichel MG. Disorders of cranial volume and shape. Clinical Pediatric Neurology 5th Edition. 2005; 364-367
128. Anensefali:<http://www.flaptour.com.tr/subs/archive/turkrad2007.org/ae/userfiles/210/1288/File/> Erişim tarihi: 18.02.2015.
129. Cheek RW, Laurent JP, Cech AD. Operative repair of lumbosacral myelomeningocele J. Neurosurg. 1983; 59:718.
130. Drapkin AJ. Rudimentary cephalocele or neural crest remnant. Neurosurg. 1990; 26:667-674.
131. Engel R. Buchan GC. Occipital encephaloceles with and without visual evoked potentials. Arch Neurol. 1974 30:314-318.
132. French BN. Midline fusion defects and defects of formation. İn Youmans JR (ed): Neurological Surgery, Philadelphia. WB Saunders Co.1982; p.1236-1380.
133. <http://www.apspjcaserep.com/documents/2010-1/ajcr-2010-1-21.html>
134. Milunsky A. The prenatal diagnosis of neural tube and other congenital defects. In Milunsky A (ed). Genetic disorders and the fetus. Plenum Press, New York and London. 1986; 453.

135. Milunsky A, Alpert E. The value of alpha-fetoprotein in the prenatal diagnosis of neural tube defects. *J Pediat.* 1956; 84:174.
136. Gitlin D, Boesman M. Serum alpha-fetoprotein, albumin and gamma-globulin in the human conceptus. *J Clin Invest.* 1966; 45:1826.
137. Haddow JE. Prenatal screening for open neural tube defects, Down's Syndrome and other major fetal disorders. *Semin Perinatol.* 1990; 14: 488.
138. Thomas RL, Blakemore KJ. Evaluation of elevations in maternal alpha-fetoprotein: A Review. *Obstet Gynaecol Survey.* 1990; 45: 269.
139. Wald NJ, Brock DJH, Bonnar J. Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly by maternal alpha-fetoprotein measurement. *Lancet* 1974;1: 765.
140. Ainbender E, Hirschhorn K. Routine alpha-fetoprotein studies in amniotic fluid. *Lancet* 1976;1: 597.
141. Wald NJ, Cuckle HS, Boreham J. Effect of estimating gestational age by ultrasound cephalometry on the specificity of alpha-fetoprotein screening for open neural tube defects. *Br J Obstet Gynecol.* 1982; 89: 1050.
142. Pulu G, Romero R, Gabrielli S, Rizzo N, Perolo A, Bovicelli L. (çev: Yüksel A.) Bölüm:18: Serebrospinal Anomalilerin Prenatal Tanısı In Flescher, Manning, Jeanty, Romero, (çev ed:Yüksel A) *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi*, 5.Baskı, İstanbul,2000: 375-39.
143. Canfield MA, Annegers JF, Brender JD, Cooper SP, Greenberg F. Hispanic origin and neural tube defects in Houston/Harris County, Texas. II. Risk factors. *Am J Epidemiol* 1996;143: 12–24
144. Effects of Hyperinsulinemia and Obesity on Risk of Neural Tube Defects among Mexican Americans; Hendricks, Kate A.; Nuno, Olga M.; Suarez, Lucina; Larsen, Russell november 2001 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.
145. Moretti, Myla E.; Bar-Oz, Benjamin; Fried, Shawn; Koren, Gideon Maternal Hyperthermia and the Risk for Neural Tube Defects in Offspring: Systematic Review and Meta-Analysis 2005 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.
146. Wen SW, Liu S, Joseph KS, Rouleau J, Allen A. Patterns of infant mortality caused by major congenital anomalies. *Teratology* 2000; 61: 342-346
147. Cebesoy FB, Yazıcıoğlu Ç, Balat Ö, Dikensoy E, Çelik H, Erel Ö. The relationship of ceruloplasmin and neural tube defects. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2010; 11:86- 88
148. Petrini J, Damus K, Russell R, Poschman K, Davidoff MJ, Mattison D. Contribution of birth defects to infant mortality in the United States. *Teratology.* 2002; 66:3–6.

149. Garmel SH. Chapter 14, Early Pregnancy Risks: In Decherney A.H, Nathan L. Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment, 9th Int. Ed, New York, 2003:272-285.
150. Wald NJ, Cuckle HS. Biochemical screening. In: Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA (eds). Prenatal Diagnosis and Screening. Hong-Kong: Churchill Livingstone, 1992: 563-577.
151. Frigoletto FD, Little GA. Guidelines for perinatal care. 2nd ed. Washington DC. 1988;p.767.
152. Epidemiology of Neural Tube Defects; Lauren Frey, W. Allen Hauser. Article first published online: 9 JUN 2003
153. Unusan N. Assesment of Turkish women's knowledge concerning folic acid and prevention of birth defects. Public Health Nutrition 2004; 7(7): 851-855
154. Jan Mejnartowicz, Barbara ęWckowska, Anna Balcar -Boroń, Mieczyslawa Czerwionka-Szaflarska; Parental age as a risk factor for isolated congenital malformations in a Polish population Article first published online: 3 NOV 2008
155. McIntosh, Given C.; Olshan, Andrew F.; Baird, Patricia A; Paternal Age and the Risk of Birth Defects in Offspring. Epidemiology. 1995; 6(3).
156. Kazaura Method ; LIE Rolv T. ; Skjaerven Rolv ; Paternal age and the risk of birth defects in Norway 2004, vol. 14, no8, pp. 566-570
157. Q. Yang, S.W. Wen , A. Leader, X.K. Chen , J. Lipson and M. Walker Paternal age and birth defects: how strong is the association American Journal Mens Health 2012 6: 427 originally published online 7 May 2012
158. Xingguang Zhang¹, Su Li¹, Siqintuya Wu¹, Xiaojin Hao, Shuyi Guo, Kota Suzuki, Hiroshi Yokomichi and Zentarō Yamagata; Prevalence of birthdefectsand risk- factoranalysisfrom a population-basedsurvey in Inner Mongolia, China BMC Pediatrics August 2012, 12:125
159. Blanco Munoz J, Lacasana M, Borja Aburto VH, Torres Sanchez LE, Garcia AM, Lopez Carrillo L. Socioeconomic factors and the risk of anencephaly in a Mexican population: A case-control study. Public Health Rep. 2005;120:39–45.49
160. Blatter BM, Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreëls FJ, Verbeek AL. Maternal occupational exposure during pregnancy and the risk of spina bifida. Occup Environ Med 1996;53:80-86 doi:10.1136/oem.53.2.805.
161. John EM, Savitz DA, Shy DM. Spontaneous abortions among cosmetologists. Epidemiology. 1994; 5: 147-55.
162. Cohen EN, Bellville JM, Brown BW. Anesthesia, pregnancy and miscarriage: a study of operating room nurses and anesthetists. Anesthesiology 1971; 35:343-7.

163. Coerd W, Miller K, Holzgreve W, Rauskolb R, Schwinger E, Rehder H. Neural tube defects in chromosomally normal and abnormal human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10–415.
164. McFadden DE, Friedman JM. Chromosome abnormalities in human beings. *Mutat Res.*1997;396:129–140.
165. Agot Irgens, Kirsti Krüger, Anne Helene Skorve And Lorentz M. Irgens; Birth Defects And Paternal Occupational Exposure. Hypotheses Tested In A Record Linkage Based Dataset. 2000, Vol. 79, No. 6 , Pages 465-470
166. Brender JD, Suarez L. Paternal Occupation And Anencephaly. *American Journal of Epidemiology.* 1990; 131(3): 517-521
167. Afshar M, Gotalipour MJ, Farhud D. Epidemiologic aspects of neural tube defects in South East Iran. Source: Department of Embryology, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran. 2006 Oct;11(4):289-92.
168. Mahadevan B, Bhat BV. Neural tube defects in Pondicherry. Department of Pediatrics, Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research, Pondicherry, India 2005 Jul;72(7):557-9.
169. Gilman AG, Rail TW, Nies AS, Taylor P. Hematopoietic agents. In: *The pharmacological basis of therapeutics.* New York: Pergamon Press Inc, 1990.
170. Little and Elwood 1991- *Epidemiology and Control of Neural Tube Defects.*
171. Xue Gu, Liangming Lin, Xiaoying Zheng, Ting Zhang, Xinming Song, Jinfeng Wang, Xihu Li, Peizhen Li, Gong Chen, Jilei Wu, Lihua Wu, Jufen Liu; High prevalence of NTDs in Shanxi Province: A combined epidemiological approach. 29 AUG 2007
172. Zlotogora J. Genetic disorders among Palestinian Arabs: 1. Effects of consanguinity. *Am J Med Genet.* 1997;68:472–475.
173. Al-Gazali LI, Sztriha L, Dawodu A. Pattern of central nervous system anomalies in a population with a high rate of consanguineous marriages. *Clin Genet.* 1999;55:95–102.48.
174. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA. Maternal obesity and risk of birth defects. *Pediatrics* 2003; 111:1152-8.
175. Nohr EA, Bech BH, Davies MJ. Prepregnancy obesity fetal death: a study within the Danish national birth control. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 250-9.
176. Supriya G, Sarika A, SS Trivedi and Ritu Singh dyslipidemia in pregnancy may contribute to increased risk of neural tube defects-a pilot study in north indian population *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2009 / 24 (2) 150-154.
177. Watkins ML, Scanlon KS.; Mulinare J; Khoury, Muin J. Is Maternal Obesity a Risk Factor for Anencephaly and Spina Bifida? *Epidemiology* 1996; 7(5).

178. Anderson JL, Waller DK, Canfield MA, Shaw GM, Watkins ML, Werler MM. Maternal Obesity, Gestational Diabetes, and Central Nervous System Birth Defects. *Epidemiology*. 2005; 16(1): 87-92.
179. Rasmussen AS, Chu SY, Kim SY. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(6): 611-619
180. Peter M. Layde, Larry D. Edmonds, J. David Erickson Maternal fever and neural tube defects Article first published online: 18 MAY 2005 DOI: 10.1002/tera.1420210114
181. Aberg A, Westbom L, Kallen B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev*.2001;61:85-95
182. Mary C M Macintosh, Kate M Fleming, Jaron A Bailey, Pat Doyle, Jo Modder, Dominique Acolet, Shona Golightly, Alison Miller, Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study *BMJ*. 2006 July 22; 333(7560): 177
183. De Mouzan J, Spira A, Schwartz D. A prospective study of the relation between smoking and fertility. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 378-84.
184. Bolumar F, Olsen J, Boldsen J. Smoking reduces fecundity: a European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility Subfecundity. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 578-87.
185. Smoking and Women's Health. Education Bulletin, Number 240. American College of Osbtetricians & Gynecologists, 1997.
186. Dalgıç A, Armağan E, Helvacıoğlu F, Okay Ö, Dağlıoğlu E, Take G, Ünlü A, Belen D. Yüksek Doz Kotinin Cıvcıv Embriyo Modelinde Nöral Tüp Defektlerine Neden Olabilir. *Turkish Neurosurgery* 2009, Vol:19, No:3,224-229.
187. Li Z, Zhang L, Ye R, Liu J, Pei L, Zheng X, Ren A. Partner cigarette smoking and risk of neural tube defects among infants of non-smoking women in northern China. *Tobacco Control*. 2011; 050384.
188. Suarez L, Ramadhani T, Felkner M, Canfield MA, Brender JD, Romitti PA, Sun L. Maternal smoking, passive tobacco smoke, and neural tube defects. *Clinical and Molecular Teratology*. 2010; 91(1).
189. Alison D. McDonald, MD, Ben G. Amnstrong, PhD, and Maigaret Sloan, BA; Cigarette, Alcohol, and Coffee Consumption and Congenital Defects *Am J Public Health*. 1992;82:91-93

190. Wasserman CR, Shaw GM, O'Malley CD, Tolarova MM, Edward J. Lammer Parental cigarette smoking and risk for congenital anomalies of the heart, neural tube, or limb *TERATOLOGY* 53:261-267 (1996)
191. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD Wong L-YC. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; 285: 2981-2986.
192. Williams LJ, Mai CT, Edmonds LD, et al. Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. *Teratology* 2002; 66: 33-39
193. Caudill MA, Thia Le MS, Moonie SA, Setareh Torabian Esfahani MS, Cogges EA. Folate status in women of childbearing age residing in Southern California after folic acid fortification. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 129-134
194. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327: 1832-5
195. Czeizel AE, Dudas I, Metneki J. Pregnancy outcomes in a randomized controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. Final report. *Arch Gynecol Obstet* 1994;255: 131-9
196. Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DE. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet* 2002; 360: 2047-2048
197. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, Blight C, Audibert F, Désilets V, Brock JA, Koren G, Goh YI, Nguyen P, Kapur B. Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and The Motherisk Program Pre-conceptional Vitamin/Folic Acid Supplementation 2007: The Use of Folic Acid in Combination With a Multivitamin Supplement for the Prevention of Neural Tube Defects and Other Congenital Anomalies *J Obstet Gynaecol Can.* 2008 Mar;30(3):193. Goh, Ingrid
198. Czeizel AE. Primary prevention of neural tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 437-449
199. Bailey LB, Rampersand GC, Kanwell GP. Folic acid supplements and fortification affect the risk for neural tube defects, vascular disease and cancer: evolving science. *J Nutr* 2003; 133: 1961S-1968S
200. Yüce M, Candaş T, Sayın NC, Balkanlı-Kaplan P, Güçer F, Yardım T (2001). Olgularımızda gebelik öncesi ve gebelikte folik asit kullanımı. *Türk Fertilite Dergisi*, 9(3)

- 201.** Somunkıran A, Arıcan AE, Yücel O (2007). Düzce yöresindeki gebelerde folik asit kullanımını etkileyen faktörler TJOD, 4(1):33-36
- 202.** Elder K, Dale B. Preimplantation Genetic Diagnosis. In Vitro Fertilization, 2nd Ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2000: 1-33.
- 203.** Carlier P, Choulıka S, Efthymiou ML. [Clomiphene-exposed pregnancies-analysis of 39 information requests including 25 cases with known outcome]. Therapie 1996; 51:532.
- 204.** J.L. Mills, H. Hoffman; Risk of neural tube defects in relation to maternal fertility and fertility drug use. The Lancet Volume 336, Issue 8707, 14 July 1990; p. 103–104.