

## NÖRAL TÜP DEFEKTLİ BEBEK DOĞURMA RİSKİ AZALTILABİLİR

Nazife AKAN\*

### ÖZET

Nöral tüp defektleri ciddi komplikasyonlarla sonuçlanan ve nöral tüpün hatalı kapanması sonucu oluşan doğumsal bir kusurdur. Genetik faktörler, annede yüksek ateş, diyabet, folik asitten fakir beslenme, ilaçlar ve çevresel kirleticilerin bu doğumsal kusurun ortaya çıkmasında rol oynadığı savunulmaktadır. Daha önce nöral tüp defektli gebeliği olan kadın-lara, döllenmeden bir ay önce ve gebeliğin ilk 8-12. hafta-larına kadar günlük 4 mg folik asit takviyesi yapıldığında nöral tüp defektli bebek doğurma riskinin %72 oranında azaldığı saptanmıştır. Doğurgan çağıdaki tüm kadınlara ve gebelik planlayan kadınlara günde 0.4 mg folik asit takviyesi yapıldığında da bu riskin %50 oranında azaldığı görülmüştür. Üreme sağlığı alanında görev yapan sağlık personelinin nöral tüp defekti oluşmasında rol oynayan risk faktörlerini azaltmaya ve bu konuda toplumu bilinçlendirmeye yönelik çalışmalar yapmaları gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Nöral tüp defektleri, folik asit, perikonsepsiyonel sağlık, korunma, hemşirelik

### SUMMARY

#### **The Risk of Birth of the Baby with Neural Tube Defects Can Be Reduced**

The neural tube defects are congenital malformations caused by missclosure of the neural tube that result in serious complications. Genetic factors, maternal fever, diabetes mellitus and poor folic acid intake, drug use and environmental contaminants are factors suggested that influence developing of this congenital problem. It has been found that giving 4 mg/day folic acid supplement to the women who had had previously neural tube defects affected pregnancy one month prior to conception and trough the first 8-12 weeks of the pregnancy, the chance of a recurrence can be reduced by 72% in the following pregnancy. Also, giving 0.4 mg/day folic acid supplementation all women at childbearing age and especially those who have planned a pregnancy it has been established that the risk was reduced by 50%. Health personel who work in the field of reproductive health should study to decrease the risk factors causing neural tube defects and make population aware of this concept.

**Key Words:** Neural tube defects, folic acid, periconceptional health, prevention, nursing

Konjenital malformasyonlar tedavi ve rehabilitasyonları zor ve masraflı olan, aile ve topluma çok büyük maddi ve manevi yükler getiren sağlık sorunlarıdır. Son yıllarda özellikle anne-çocuk sağlığı alanında görev yapan sağlık çalışanları bu tür sorunların ortaya çıkmasını önleyecek veya azaltacak önlemler üzerinde yoğunlaşmaktadırlar. Bu önlemler öncelikle konjenital hastalıklara yol açabilecek faktörlerin belirlenip ortadan kaldırılmasını, gebelik planlayan veya halen gebe olan ve risk taşıyan annelerin ortaya çıkarılmasını, perikonsepsiyonel (gebelik oluşmadan 1 ay önce ve gebeliğin ilk 6-8. haftaları arasındaki süre) ve prenatal dönemde gerekli danışmanlık ve izlemin yapılmasını kapsamaktadır. Nöral tüp defektleri (NTD), perinatal dönemde kalp hastalıklarından sonra en fazla bebek ölümüne ve ömür boyu sürecek rahatsızlıkların ortaya çıkmasına yol açan doğumsal defektler arasında yer alır. Amerika

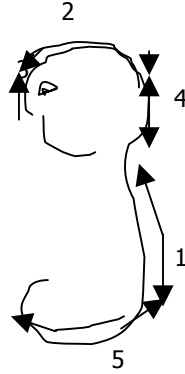
Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 2500 NTD'li bebek doğmakta ve tahminen 1500 etkilenmiş fetusun hayatı düşükle sonuçlanmaktadır. Bu ülkedeki NTD prevalansı coğrafik duruma ve mevsimlere göre değişmekle birlikte 1000 canlı doğumda 6 olarak saptanmıştır (Reeder, Martin, Koniak-Griffin ve ark. 1997; Tinkle ve Sterling 1997). Kanada'da da her yıl ortalama 400 NTD'li bebeğin doğduğu ve NTD insidansı 1000 canlı doğumda bir olarak saptanmıştır (Spina Bifida Association of Canada 1995). Tunç-bilek, Alikışıoğlu, Akdallı ve ark.nın (1996) yaptıkları çalışmada Türkiye'de NTD insidansı 1000 canlı doğumda üç olarak bulunmuştur. Literatüre göre doğurgan çağıdaki kadınlarda NTD riskini artıran faktörlere yönelik uygun girişimlerde bulunarak NTD'li bebek doğurma riski önemli oranda azaltılabilir. NTD'nin fizyopatolojisini, etiolojisini ve riski azaltabilecek uygulamaları bilmek, ebe ve hemşire-

\* Yrd.Doç.Dr., Mersin Sağlık Yüksekokulu, Mersin

lerin sağlığı koruma ve geliştirme fonksiyonlarını yerine getirmelerine katkıda bulunacaktır (Daly ve Scott 1998, Fishman 2000, Lemone 1999) .

### Nöral Tüp Defekti Nedir?

Nöral tüp defektleri embriyonel hayatın ilk haftalarında beyin, spinal kord ve omurgada kapanma hatası sonucu ortaya çıkan bir grup beyin ve spinal



**Şekil 1:** Nöral Tüpün Kapanma Bölgelerine Göre Anomali Durumu ve Etkileyen Faktörler: (Tinkle ve Sterling 1997)

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

En sık görülen NTD'leri spina bifida ve anensefalilerdir. NTD'li bebeklerin yaklaşık yarısının nöral tüpün baş kısmında kapanma bozukluğu sonucu gelişen ve ölümcül bir doğum defekti olan anensefali ile doğduğu saptanmıştır (Tinkle ve Sterling 1997). Nöral tüpün spinal aksi boyunca, genellikle lumbosakral bölgede meydana gelen kapanma bozukluğu sonucunda ise bebek spina bifida ile doğar. Spina bifida, spinal kord ve vertebral arkta sinir tüpünün hatalı kapanması sonucu meydana gelen malformasyonlar için kullanılan bileşik bir terimdir. Vakalarının %90'ını meningoşel oluşturur. Meningoşel, üzeri meningeslerle kaplı nöral dokunun vertebralardan çıkmasıdır. Spina bifida, lezyon bölgesinde duyu kaybı gibi hafif rahatsızlıklardan, kısmi ya da tam kas paralizilerine varan ciddi komplikasyonlarla sonuçlanabilir (Reeder, Martin, Koniak-Griffin ve ark. 1997; Tinkle ve Sterling 1997).

### Nöral Tüp Defektlerinin Oluşmasına Neden Olan Faktörler

Tinkle ve Sterling (1997) ile Van Allen ve ark.nın (1993) görüşlerine dayanarak nöral tüpte yer alan beş kapanma bölgesinden her birindeki kapanmanın değişik genler tarafından kontrol edilebileceğini öne sürmektedir. Ayrıca annenin yetersiz beslenme, yüksek ateş, hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite gibi sağlık sorunları, kullandığı bazı ilaçlar ve maruz kaldığı çevresel kirlenmelerin farklı şekillerde etkileyerek nöral tüpün hatalı kapanmasına neden

kord malformasyonudur. Normalde nöral tüpün kapanması aynı anda beş değişik bölgede, hem baş hem de kuyruk yönüne doğru düzensiz olarak gerçekleşmektedir (Şekil 1) Tüpün baş bölgesindeki açıklık fertilizasyonun 25. gününde, kuyruk ucundaki açıklık ise 27. günde kapanmaktadır (Fishman 2000; Tinkle ve Sterling 1997).

oldukları bildirilmektedir (Daly ve Scott 1998; Le Mone 1999; Molloy, Daly James ve ark. 1997).

#### \* **Annede Yüksek Ateş**

Embriyonun sinir dokusunun gelişmeye başladığı günlerde annenin yüksek ısıya maruz kalmasının NTD'lerin gelişiminde etkili olduğu öne sürülmüştür. Yüksek ısının teratojenik olduğu gözlenmiştir. Sinir dokularının geliştiği günlerde sauna benzeri ortamlarda bulunan ya da hastalık nedeniyle beden ısıları 24 saatten fazla süre 38.9 °C'den yüksek olan annelerin NTD'li bebek doğurma riskinin 3 kat arttığı saptanmıştır (Tinkle ve Sterling 1997).

#### \* **Annede Diabetes Mellitus**

Annenin diabeti ile konjenital doğum defektleri arasında ilişki olduğu kesin olarak belgelenmiştir. Araştırmacılar insüline bağımlı diabetli annelerden doğan bebeklerde major malformasyon riskinin 2-3 kez arttığı konusunda birleşmektedirler. Diabetik annelerin diabetik olmayan annelere kıyasla 15 kat daha fazla anensefali veya spina bifidalı bebek doğurma riski taşıdıkları vurgulanmaktadır (Tinkle ve Sterling 1997). Diabetes mellitusun teratojenik etkisi iyi anlaşılabilir olmamakla birlikte, gebelik öncesi haftalarda ve gebeliğin erken döneminde annenin kan glikoz düzeyinin normal sınırlarda tutulmadığı durumlarda, hemoglobinin glikozilasyon (glikozun proteinlere bağlanması) oranının yüksek olmasına ve ketoasidoza bağlı konjenital defekt insidansının arttığı saptanmıştır. Perikonsepsiyonel dönemde kan

glikoz düzeyinin yükselmesi embriyonun gelişmesini ve hücre siklusunu düzenleyen genlerin ekspresyonunu (kendisini ortaya koymasını) engelleyerek ve hücre duvarında yer alan proteinlere bağlanarak erken hücre ölümüne ve hatalı morfolojik gelişmeye yol açmaktadır. Bu nedenle gebelik planlayan kadınlarda özellikle perikonsepsiyonel dönemde kan glikoz düzeyi ne kadar iyi kontrol altına alınır, doğumsal defektlerin de o kadar azalacağı vurgulanmaktadır (Laker 1996; Levine 1998; Lowdermilk, Perry, Bobak 2000; Reeder, Martin, Koniak-Griffin ve ark. 1997).

#### **\* Annede Şişmanlık**

Araştırmacılar gebe kadının kilosu ile NTD'li bebek sahibi olma riski arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. NTD'li bebek sahibi olma riskinin 50-59 kg. ağırlığındaki kadınlarla kıyaslandığında, 80-89 kg. ağırlığındaki kadınlarda iki kat, 110 kg.ın üstün-deki kadınlarda ise 4 kat arttığı saptanmıştır. 79 kg.dan az olan kadınlara günde 0.4 mg. folik asit yüklendiğinde NTD riski %40 azalırken, 79 kg.ın üzerindeki bu vitaminin yüklenmesi ile riskin azalmadığı tespit edilmiştir. Şişmanlığa yol açan fizyolojik nedenler ve şişman annelerin bazı besin maddelerini eksik alma durumlarının, nöral tüp gelişiminde rol oynayan metabolik süreçleri etkile-yerek nöral tüp defektlerinin oluşma riskini arttırdığı belirtilmektedir (Koren 2002; Lowdermilk, Perry, Bobak ve ark. 2000; Tinkle ve Sterling 1997).

#### **\*Çevresel Kirleticilerle Temas**

Bazı araştırmacılar evde veya işyerinde organik maddelerle karşılaşan ebeveynlerin NTD'li bebek sahibi olma riskinin arttığını öne sürmektedir. Yapılan bir araştırmada içme suyunun dezenfeksiyonu için kullanılan klorun suyun yüzeyinde bulunan organik maddelerle tepkimesi sonucu ortaya çıkan ikincil ürünlerden biri ve teratojen olan trihalometanları (kloroform, bromodiklorometan ve bromoform) içeren su içen annelerin NTD'li bebek doğurma riskinin üç kat arttığı saptanmıştır. Bunlardan bromodiklorometanın NTD relatif riskini 1.5'dan 5.1'e çıkardığı saptanmıştır. Kloroformun ise solunum yolu ile alındığı zaman kromozom anomalilerine yol açtığı, bir başka klorlama ikincil ürünü olan halosetonitrilin de embriyo ve fetüs üzerinde toksik etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür (Dodds ve King 2001). Diğer bir çalışmada ise, yüksek oranda çözücülerin ve pestisitlerin bulunduğu ortamlarda çalışan kadınların çocuklarında anensefali görülme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tinkle ve Sterling 1997). Annenin bir antikonvulsan ilaç olan valporik asit veya alkol kullanması durumlarında da NTD'li bebek sahibi olma riskinin arttığı belirtilmektedir (Lowdermilk, Perry, Bobak ve ark. 2000).

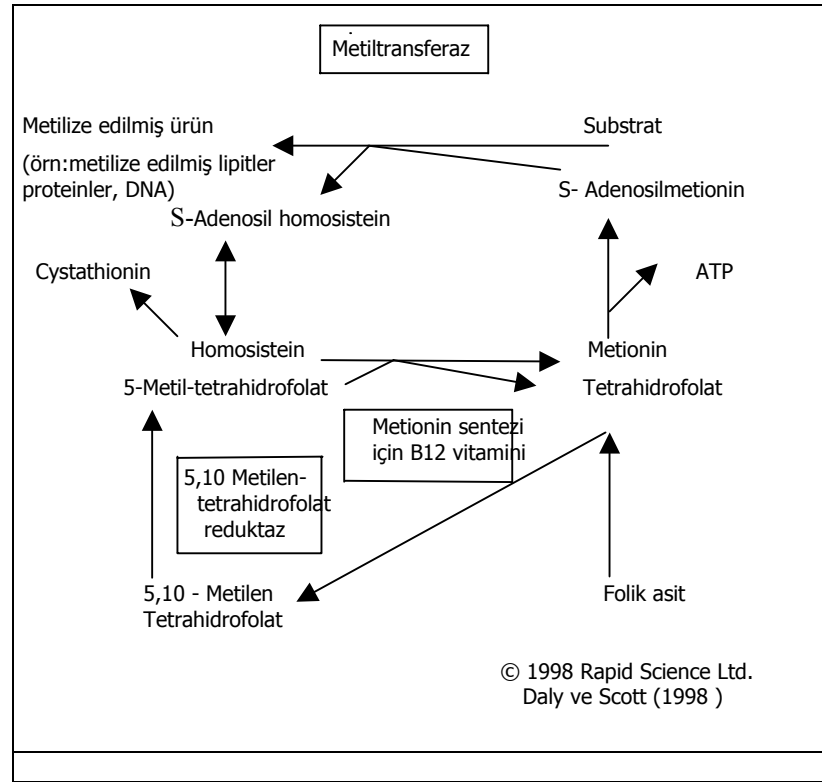
#### **\* Folik Asit Eksikliği**

1960'lı yıllarda yetersiz beslenmenin, özellikle B kompleks vitaminlerinden esansiyel bir besin madde-si

olan Folik asit (B9 vitamini, Foliacin) eksikliğinin nöral tüp defektlerine neden olacağı hipotezi öne sürülmüştür. Folik asidin vücut içinde kullanılmak üzere girdiği değişik şekillere genel olarak folat adı verilmektedir. Folik asidin hücre bölünmesinde ve gelişmesindeki rolü kesin olarak belirlendikten sonra, bu vitaminin NTD oluşumu üzerindeki etkileri konusunda pek çok çalışma yapılmıştır. İngiltere Tıbbi Araştırmalar Birliği'nin (UK Medical Research Council) 1991'de yaptığı deneysel araştırmada, daha önce NTD'li bebek doğuran kadınlara perikonsepsiyonel dönemde günde 4 mg. folik asit verildiğinde yeniden NTD'li gebelik geçirme riskinin %60-72, doğurganlık dönemindeki kadınlara günde 0.4 mg. folik asit verildiğinde ise, ilk kez ortaya çıkacak NTD'li gebelik riskinin %50 azaldığı ortaya çıkmıştır (Daly ve Scott 1998; Le Mone 1999). Eritrosit folat düzeyinin (RCF-Red Celle Folat) yükselmesi ile NTD riskinde önemli ölçüde azalma olduğu, benzer çalışmalarda %60'ın altına düşmeyen risk azalması olduğu görülmüştür. Üç-dört ay süre ile günlük 10 mg folat verildiğinde ise, servikal ve kolorektal kanserlerde, bronşial displazide anormal hücre sayısının azaldığı, bağışıklık sisteminin güçlendiği kanıtlanmıştır (Tinkle ve Sterling 1997; Wyeth A.Ş. 1999).

Folik asidin NTD gelişmesini nasıl önlediği konusunda bilinenler sınırlı olmakla birlikte, nöral tüpün kapanmasında son derece kritik olan hızlı hücre döngüsünü kolaylaştırdığı saptanmıştır. Folatlar DNA ve RNA biyosentezinde ve hücre içi reaksiyonlarda görev yapan enzimlerin ko-faktörü olarak rol alır. Folik asit, metilasyon siklusunda bir dizi reaksiyonla S-adenosil metionine dönüşür ve DNA yapı taşlarının-dan olan purin ve pirimidinin biyosentezinde yer alan tek karbon grubunun kullanımı ve transferinin yanı sıra, farklı oksidatif reaksiyonlar için karbon kaynağı olarak rol alır (Şekil 2). Temel görevi ise mutata genlerin kendilerini ortaya koymasını önlemektir. Ayrıca metilasyon siklusuna metil grupları sağlayarak homosisteinin yeniden metionine dönüşmesini sağlar (Donnelly 2001; Le Mone 1999; Özalp Dural 1995; Scott 1998; Wyeth A.Ş. 1999).

Folat eksikliğinin NTD gelişimi üzerindeki etkileri konusunda iki temel hipotez vardır. Her ikisinde de NTD oluşumunu etkileyen mikrobeyin ve genetik faktörler üzerinde durulmaktadır. İlk hipotezde düşük serum folat düzeyi durumunda, folik asidin embriyonun hücrelerine sınırlı olarak ulaşması nedeniyle normal hücre fonksiyonlarının bozulduğu ve proliferasyonun sınırlandığı ileri sürülmektedir. Folik asit yetersizliğinde metionin yapımı azalır, hücre içi S-adenosilmetionin düzeyi düşer. Bu da DNA da sitosin ve timinin metilasyonunu bozarak uygunsuz proto-onkojenlerin aktivasyonuna yol açar, malignan dönüşümü uyarır ve mutata gen oluşumunu önleyemez. Timidilat yapımının sınırlandırılması da hatalı DNA yapımına yol açarak megaloblast oluşumunu uyarır. Ayrıca folik asit eksikliğinde hücreler bölünme durumunda metafaz ve anafazda ilerleyemez (Duthie



**Şekil 12.** Metilasyon döngüsü

1999; Refsum 2001; Rosenquist ve Finnell 2001). İkinci hipoteze göre ise folik asit eksikliğinde plazma homosistein seviyesi artar. Homosistein de nöral epiteldeki N-metil-D-aspartate reseptörlerini baskılayarak nöral tüpün kapanmasına engel olur (Rosenquist ve Finnell 2001).

Folat eksikliği, folik asidin gıdalarla yetersiz alınması, metabolizmanın yüksek olması ve/veya genetik defektlere bağlı olarak gereksinimin artması sonucu gelişir (Donnelly 2001). İnsan vücudu folik asidi üretmediği için dışarıdan alınması gerekmektedir. Kadının alkol tüketimi, anoreksiya veya bulimiya rahatsızlığının olması, taze sebze ve meyve yememesi, sebzeleri fazla pişirerek tüketmesi, renal dializ uygulanması ve kronik hemolitik anemisinin olması folik asit eksikliğinin diğer nedenlerdendir. Oral kontraseptifler, alkol, barbitüratlar, metotreksate, phenitoine, primidone, sulfonamide ve trimethoprime gibi ilaçlar da folik asit yetersizliğine neden olur (Le Mone 1999).

Metilasyon döngüsünün temel öğelerinden biri de 5,10-Metilentetrahidrofolat reduktaz (MTHFR) enzimidir. MTHFR, 5,10-metilentetrahidrofolatın 5-metiltetrahidrofolata indirgemesinde katalizör olarak görev yapar. Folik asidin aktif formu olan 5-metil-

tetrahidrofolat, homosisteini yeniden metionine dönüşmesi için metilize eder. MTHFR eksikliği, plazma homosistein seviyesinin yükselmesine bu da kardiovasküler hastalıkları ve NTD riskinin artmasına neden olur (Fodinger, Horl, Sunder-Plassmann ve ark. 2000; Rosenquist ve Finnell 2001). MTHFR geninin 677 C-T mutasyonunun bu enzimin aktivitesini azalttığı ve NTD oluşumunda önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (Mills, Mc Partlin, Kirke ve ark. 1995; Molloy, Daly, James ve ark. 1997; Daly ve Scott 1998). MTHFR aktivitesindeki azalma, düşük plazma folat düzeyi, yüksek plazma homosistein düzeyi ve düşük RCF ile karakterizedir. Dışarıdan folik asit verildiğinde, 677 C-T mutasyonu olan annelerde düşük MTHFR aktivitesine bağlı olumsuz etkilerin azaldığı saptanmıştır (Mills, Mc Partlin, Kirke ve ark. 1995; Molloy, Daly, Mills ve ark. 1997; Shashi, Rickheim, Pettenati ve ark. 2001; Van der Put, Seegers-Theunissen, Trjbels ve ark. 1995; Van der Put ve Blom 2000).

B12 vitamini eksikliğinin de folik asit eksikliğinden bağımsız olarak NTD riskini artırdığı saptanmıştır. B12 vitamininin metil kobalamin formu metilasyon döngüsü için elzemdir. Bunun eksikliğinde metionin sentezi yetersiz olur. B12 vitamini eksikli-

ğinde plazma metil malonik asit ve homosistein düzeyinin yükseldiğine dikkat çekilmektedir. Bu bilgiler ışığında perikonsepsiyonel dönemde annelerin yeterli düzeyde B12 vitamini almalarının önemi ortaya çıkmaktadır (Daly ve Scott 1998; Le Mone 1999; Refsum 2001).

Bazı ilaç ve maddeler de folat düzeyini olumsuz etkiler. Bunlardan bazıları şunlardır:

1. Folat antagonistleri: metotreksate, trimetrek-sate, trimethoprim
2. Antimalaria ilaçları: Pyrimetamine
3. Antikonvülsanlar: Phenytoine, valporik asit, carbamazepine
4. Psikotropikler: Phenothiazine, tricyclik anti-depresanlar
5. Diğer: Sulfasalazine, izoniazid, cycloserine, antiasidler, safra asidi bağlayıcıları, eritropoietinler, estrogenler (clomiphene), raniti-dine, aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç-lar,alkol ve nikotin (Hernandez-Diaz, Werler, Walker ve ark. 2001; Reeder, Martin, Koniak-Griffin ve ark. 1997; Tinkle ve Sterling 1997).

#### **NTD'li Gebelik Riski Bulguları:**

1. Eritrosit hücrelerde düşük folat düzeyi
2. Yüksek plazma homosistein seviyesi
3. Düşük plazma folat düzeyi
4. 5,10-Metilentetrahidrofolat reductaze geninin 677 C-T mutasyonu
5. Yüksek kan glikoz düzeyinin belirleyicisi olan hemoglobin A1'in yüksek olması
6. Yüksek beden ısısı

5,10-Metilentetrahidrofolat reduktaz enzim aktivitesindeki azalma yüksek plazma homosistein konsantrasyonu ile birlikte görülür. Homosistein, plazma folat düzeyine duyarlı bir belirleyici olduğundan plazma homosistein düzeyi yüksek olan annelerdeki folat metabolizmasının anormal olduğu düşünülmektedir (Molloy, Daly, Mills ve ark. 1997; Shashi ve ark. 2001; van der Put, Seegers-Theunissen, Trjbels ve ark. 1995; van der Put ve Blom 2000). Öte yandan Daly ve ark. (1995) NTD ile eritrosit folat düzeyi (RCF-Red Cell Folat) arasında bir ilişki bulunduğunu, RCF düzeyi 150 mg/L altında olan annelerde NTD'li bebek doğurma riskinin 1000 canlı doğumda 6 olduğunu, RCF düzeyi 400 mg/L'ye ulaştığı zaman ise, bu riskin 1000 canlı doğumda 0.8'e düştüğünü göstermişlerdir.

Dolaşımdaki hemoglobin A1c'nin ölçülmesi önceki iki ay boyunca ortalama kan glukoz seviyesi hakkında bilgi verir. Hb A1c'nin %5 den fazla glikozilasyonu nöral hücrelerin gelişimini olumsuz etkilemektedir (Laker 1996).

#### **NTD Riskini Azaltmak İçin Neler Yapılabilir?**

Folik asidin hücre üzerindeki etkileri konusundaki bilgiler doğrultusunda, annelerin gebelikten 1 ay önce

ve gebeliğin ilk 8-12 haftasında folik asitle takviye edilmeleri durumunda NTD'li gebelik riskinin büyük oranda azaldığı araştırmalarla tespit edilmiştir (Daly ve Scott 1998). İngiltere Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri ile ABD Gıda ve İlaç İdaresi 1992'de aldığı dönüm noktası niteliğindeki bir kararla şu öneride bulunmuştur: "Gebelikte başta spina bifida olmak üzere, nöral tüp defektleri gelişme riskini azaltmak amacıyla, çocuk doğurma yaşında olan ve gebe kalma olasılığı bulunan bütün kadınlar, günde 0.4 mg. folik asit tüketmelidirler" (Honein, Paulozzi, Mathews ve ark. 2001; Wild, Sutcliffe, Schorah ve ark. 1997; Wyeth A.Ş. 1999). Yine ABD'de, 1996 yılında gıdaların folik asitle zenginleş-tirilmesi kabul edilmiş, 1998'de zorunlu hale getirilmiştir. ABD'de gıdaların folik asitle zenginleştiril-mesinin etkileri konusunda ulusal düzeyde yapılan bir araştırmanın sonucunda 1996 yılından önceki NTD oranının 100000 canlı doğumda 37.8'den 1998-1999 yılları arasında 100000 canlı doğumda 30.5'e düştüğü, başka bir ifade ile NTD'li bebek doğum prevalansının %19 oranında azaldığı saptanmıştır (Honein, Paulozzi, Mathews ve ark. 2001). 1992-1998 yılları arasında yapılan bir çalışmada da (Stevenson, Allen, Pai ve ark. 2000) daha önce NTD'li bebek doğuran ve sonraki gebeliklerinde folik asit takviyesi alan annelerde NTD'li gebelik prevalans oranının 1.89'dan 0.95'e düştüğü ortaya konmuştur. Bu bilgiler ışığında başta ABD ve İngiltere olmak üzere bir çok gelişmiş ülkede sağlık personelinin öncülüğünde, basın v.b. yollarla yapılan sağlık eğitimi sonucunda folik asit kullanımında önemli artış sağlanmıştır. (Daly ve Scott 1998; Mills ve ark. 1995; Wild, Sutcliffe, Schorah ve ark. 1997). Avustralya'da folik asidi kullanımı ile ilgili eğitim programının sonunda NTD prevalansı 1000'de 2.0'den 1.1'e düşmüştür (Chan, Pickering, Haan ve ark. 2001).

#### **Folik Asit Takviyesi Nasıl Yapılabilir?**

İnsan vücudu folik asidi üretemediği için bu vitaminin dışardan alınması gerekmektedir. Folik asidin hangi dozlarla alınması gerektiği konusunda ise bir çok çalışma yapılmıştır. Normal günlük folik asit gereksinimi bebekler ve 6 yaşına kadar olan çocuklarda günde 0.05-0.09 mg, 7-9 yaş arası çocuklarda günde 0.125 mg, 10-18 yaş arası erkeklerde günde 0.150-0.185 mg, 10-18 yaş kızlarda 0.145-0.180 mg, 19-40 yaş arası kadınlarda 0.175 mg, olduğu saptanmıştır. Gebelikte bu gereksinim 0.3 mg artmıştır (Wyeth A.Ş. 1999). Dolayısıyla gebelikte alınması önerilen folik asit miktarı, eksikliğin durumuna göre ayarlanabilmekle birlikte, 0.4-0.475 mg'dır. Emzirme döneminde ise normal gereksinime ek olarak günde 1 mg folik asit alınmalıdır. Bağırsak emiliminin bozuk olduğu durum-larda da günde 1 mg'lık dozlar halinde verilebilir. (Le Mone 1999; Tinkle ve Sterling 1997; Wyeth A.Ş. 1999). Daly, Mills, Molloy ve ark. (1998) günlük 0.1 mg folik asit takviyesi ile NTD riskinin %22, 0.2

mg ile %41, 0.4 mg ile %47 oranında azaldığını göstermişlerdir. Plazma homosistein seviyesi yüksek olanlara 0.650 mg., daha önce NTD'li bebeği olanlara 4 mg folik asit verilmesi uygun görülmektedir (Fishman 2000; Krishnaswamy ve Madhavan 2001; Le Mone 1999; Spina Bifida Association of Canada 1995). Folik asit yerine koyma (replasman) veya destek tedavi (suplementasyon) şeklinde oral veya parenteral yolla verilebilir. Ülkelerin beslenme profi-line göre hazır gıdaların folik asitle zenginleştirilmesi ile de daha geniş bir kitleye ulaşmak mümkündür. ABD Tarım Bakanlığı'nın bulgularına göre bu ülkede kadınların besinlerle aldıkları günlük ortalama folat miktarı 0.2 mg. kadardır (Daly ve Scott 1998; Donnelly 2001; Wyeth A.Ş. 1999).

Folik asit tam olarak olmasa da doğal besin kaynakları ile de karşılanabilir. En iyi folik asit kaynakları yeşil yapraklı sebzeler, mantar, karaciğer, kök sebzeler, turuncgiller, sert kabuklu yemişler, kuru baklagiller, tahıl ve yumurta sarısıdır. Folik asit içeren hububat türü gıdalardan (ekmek, makarna, ya da tahıl) günde 6 porsiyon yiyen kadınların folik asit gereksinimlerinin %80'ini karşılayabilecekleri vurgulanmaktadır (Reeder, Martin, Koniak-Griffin ve ark. 1997; Tinkle ve Sterling 1997; Wyeth A.Ş. 1999). Öte yandan folik asidin NTD'leri önlemedeki etkisini artırmak için B12 vitamini eksikliğinin de giderilmesi gerekmektedir (Refsom 2001).

### **Sağlık Personelinin NTD'lerin Önlenmesindeki Rolü**

Ülkemizde halen yürütülmekte olan ve genelde gebeliğin ilk üç aylık döneminden sonra verilen doğum öncesi bakım hizmetlerinin sağlıklı bir üreme için yeterli olduğu söylenemez. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri denetiminde ve JHPİEGO projesi kapsamında, pilot olarak seçilen illerde, gebeliğin 3. ayından itibaren gebelerde anemiyi önlemek ya da tedavi etmek amacıyla folik asit de içeren demir preparatları ücretsiz olarak veya reçete ile verilmektedir. Ancak bu tedavi içinde yer alan folik asidin NTD riskinin azaltmasına hizmet edeme-yeceği açıktır.

Sağlıklı bir gebelik için ve özellikle NTD'li gebelik riskini azaltmada perikonsepsiyonel bakım son derece önemlidir. Gebeliklerin planlı olması bireylerin bu anne baba adaylarının bu kritik dönemde gerekli bakımı almalarını kolaylaştıracaktır. Ancak ülkemizde planlanmayan gebelik oranı %18.8, İngiltere'de %35.9, ABD'de ise %50'dir (Daly ve Scott 1998; H.Ü. Nüfus Etütleri Enst. 1998; Wild, Sutcliffe, Schorah ve ark. 1997). Ayrıca gebeliklerini planladıkları halde gebelik öncesi ve gebeliğin ilk ayındaki bakımın önemini ve folik asidin anomali riskini azaltmadaki önemini bilmeyen anne adayları ve sağlık personeli olabilir. Bu bağlamda:

- Sağlığı korumak ve yükseltmek rollerinden dolayı anne ve çocuk sağlığı alanında hizmet veren

ebelerin, hemşirelerin, ana-çocuk sağlığı uzmanları ve pratisyen hekimlerin perikonsepsiyonel dönemdeki bakıma gereken önemi vermeleri, bu konudaki bilgi eksikliklerini gidermeleri,

- Nöral tüp defektlerinin fizyopatolojisini, risk faktörlerini ve koruyucu girişimleri kavramaları ve uygulamaları,
- Halkı ve özellikle doğurgan çağdaki tüm kadınları gerekli miktarlarda folik asit almaları konusunda bilgilendirmek için çok yönlü eğitim programları düzenlemeleri,
- Doğurganlık çağındaki tüm kadınları gebeliklerini planlamalarının perikonsepsiyonel dönemde folik asit destek tedavisine başlamaları açısından önemi konusunda bilgilendirmeleri,
- Gebelik planlayan anne adaylarını NTD riskini artıran faktörler ve bulgular açısından değerlendirmeleri ve bilgilendirmeleri,
- NTD riskini artırdığı bilinen tüm risk faktörlerinin gebelik oluşmadan önce ortadan kaldırılmasına yönelik (kan glikoz düzeyinin düzenlenmesi, obesitenin ve enfeksiyonların tedavi edilmesi, çevresel kirlenmelerin değerlendirilmesi ve bunlardan uzak tutulması. Örn., işverenin gebelik planlayanları veya gebe olan kadınları toksik ortamlarda çalıştır-maması) çalışmalar yapmaları,
- Daha önce NTD'li bebek doğuran anne adaylarını uzman desteği ile gebelikten 1 ay önce ve gebeliğin ilk 12 haftasında folik asit içeren veya zenginleştirilmiş gıdalarla beslenmeleri, besin yolu ile eksik alındığında ise önerilen dozlarda folik asit takviyesi almaları konusunda bilgilendirmeleri (Hurren, Thorpe, Veltam ve ark. 1997; Reeder, Martin, Koniak-Griffin ve ark. 1997),
- Ülke çapında bireylerin günlük besinlerle ne kadar folik asit aldıklarını saptamaları,
- Folik asit yönünden zengin doğal besin kaynaklarının neler olduğu ve besin değeri kaybını önlemek için bunların taze olarak veya az pişirilerek tüketilmeleri gerektiği konusunda bilgilendirmeleri,
- Folik asit takviyesi yapılması düşünülen kadınlarda B12 vitamini eksikliğinin giderilmesi konusunda duyarlı olmaları,
- Folik asidin emilimini ve yararlılığını azaltan ilaç kullanan ya da değişik rahatsızlıkları olan kişilere bu durumları göz önünde tutularak uygun tedavi dozu ve yöntemlerini önermeleri (Fishman 2000).
- Folik asidin halka daha fazla ve değişik kaynaklarla ulaşması için gıda ve ilaç sektörleri ile işbirliği başlatmaları gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- Chan A, Pickering J, Haan E ve ark.** (2001) "Folate before pregnancy": the impact on women and health professionals of a population-based health promotion campaign in South Australia, *Med J Aust*, 174(12):619-620.
- Daly S, Scott JM** (1998) The prevention of neural tube defects, *Cur Opin Obstetr Gynecol*, 10:85-89.
- Dodds L, King WD** (2001) Relation between trihalomethane compounds and birth defects, *Occup Environ Med*, 58(7):443-446.
- Daly S, Mills JL, Molloy AM ve ark.** (1995) Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural tube defects, *Lancet*, 350:1666-1669.
- Donnelly JG** (2001) Folic acid, critical review of clinical laboratory, *Science*, 38(3):183-223.
- Duthie SJ** (1999) Folic acid deficiency and cancer: mechanism of DNA instability, *Br Med Bull*, 55(3):578-592.
- Fishman MA** (2000) Birth defects and supplemental vitamins, *Cur Treat Options Neurol*, (2):117-122.
- Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassmann G ve ark.** (2000) Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, *J Nephrol*, 13(1):20-33.
- Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü, MEASURE DHS+Macro International Inc.** (1999) Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (1998), Ankara, s.95.
- Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM ve ark.** (2001) Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy, *Am J Epidemiol*, 153(10):961-968.
- Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ ve ark.** (2001) Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects, *JAMA*, 285(23):2981-2986.
- Hurren C, Thorpe L, Veltam M ve ark.** (1997) Folic acid and prevention of neural tube defects, *Lancet*, 350:664.
- Krishnaswamy K, Madhavan NK** (2001) Importance of folate in human nutrition, *Br J Nutr*, 85(Suppl 2):115-124.
- Laker MF** (1996) Klinik Biyokimya. Çeviri Editörü E Ulukaya, Ankara, Nobel & Güneş Yayınevi, s.9.
- Le Mone P** (1999) Clinical issues, *JOGNN*, 28(5):520-533 .
- Levine AB** (1998) Reproductive health in diabetic women. A report of two cases demonstrating the importance of preconception care, *J Reprod Med*, 43(8):691-692.
- Lowdermilk DL, Perry SE, Bobak IM** (2001) Maternity and Women's Health Care. 7. baskı, St. Louis, Mosby Co., s.359-1080.
- Mills JL, Mc Partlin JM, Kirke PN ve ark.** (1995) Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural tube defects, *Lancet*, 345:149-151.
- Molloy AM, Daly S, Mills JL ve ark.** (1997) Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implications for folate intake recommendations, *Lancet*, 349:1591-1593.
- Özalp Dural E** (1995) Farmakoloji. Gözden geçirilmiş 2. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi s.134-135.
- Reeder SJ, Martin LL, Koniak-Griffin D ve ark.** (1997) Maternity Nursing. 8. baskı, Philadelphia, Lippincott Co., s.450-454.
- Refsum H** (2001) Folate, vitamin B12 and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome, *Br J Nutr*, 85(Suppl 2):109-113.
- Rosequist TH, Finnel RH** (2001) Genes, folate and homocysteine in embryonic development, *Procur Nutr Soc*, 60(1):53-61.
- Shashy V, Rickheim A, Pettenati MJ ve ark.** (2001) Maternal homozygosity for the common MTFHR mutation as a potential risk factor for offspring with limb defects, *Am J Med Gen*,100(1):25-29.
- Spina Bifida Association of Canada** (1995) National Workshop on the Primary Prevention of Neural Tube Defects. March 1-3, Ottawa, Bureau of Reproductive and Child Health, LCDC.
- Stevenson RE, Allen WP, Pai GS ve ark.** (2000) Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States, *Pediatrics*,106(4):825-827.
- Tinkle MB, Sterling BS** (1997) Neural tube defects: a primary prevention role for nurses, *JOGNN*, 26(5):503-523.
- Tunçbilek E, Alıkaşifoğlu M, Akdallı B ve ark.** (1996) Türkiye'de Konjenital Malformasyon Sıklığı, Dağılımı, Risk Faktörleri ve Yenidoğanların Antropometrik Değerlendirmesi. Ankara, TÜBİTAK Matbaası.
- Van der Put NM, Blom HJ** (2000) Neural tube defects and a disturbed folate dependent homocysteine metabolism, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 92(1):57-61.
- Van der Put NMJ, Seegers-Theunissen RPM, Trjbels FJM ve ark.** (1995) Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida, *Lancet*, 346:1070-1071.
- Wild J, Sutcliffe M, Schorah CJ ve ark.** (1997) Prevention of neural tube defects, *Lancet*, 350:30-31.
- Wyeth A.Ş.** (1999) Materna. Ürün Manografı, İstanbul, Wyeth İlaçları A.Ş., s.20-22.