

Konjenital anomalilerden korunma

Gülen Eda Ütine¹, Koray Boduroğlu²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Pediyatri Doçenti, ²Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Ütine GE, Boduroğlu K. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Prevention of congenital anomalies. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2013; 56: 28-37.

Major congenital anomalies affect 2-3% of neonates. Anomalies may be detected in another 2-3% during the first five years of life, thereby affecting 4-6% of all children. Congenital anomalies may be genetic or environmental in origin. The underlying etiology is undetermined in 50-60% of all major anomalies, multifactorial in 20-25%, genetic in 7-8%, chromosomal in 6-7%, and teratogenic in 6%. Primary prevention is of major importance, since treatment for most anomalies is either impossible or difficult. Major preventive goals for our population are: (1) decreasing the frequency of consanguineous marriages, which increase the incidence of rare autosomal recessive disorders, (2) decreasing the frequency of births among >35-year-old women, which increase chromosomal disorders, mainly Down syndrome, and (3) improving the socioeconomic and environmental factors that affect the frequency of multifactorial diseases. Antenatal maternal factors, including dietary folate intake, smoking, caffeine and alcohol consumption, rubella infection, and uncontrolled diabetes, may also affect the frequency of major anomalies.

Key words: congenital anomalies, prevention, consanguinity, maternal age, multifactorial diseases, environmental factors.

ÖZET: Majör konjenital anomaliler canlı doğan bebeklerin %2-3'ünde bulunur. İlk beş yaşta çocukların %2-3'ünde doğumda saptanmamış anomaliler tespit edilebilir ve böylece çocukların %4-6'sını etkiler. Majör anomalilerin %50-60'ında etiyolojik neden bulunamaz; %20-25'inde multifaktöriyel hastalıklar, %7-8'inde tek gen hastalıkları, %6-7'sinde kromozomal bozukluklar, %6'sında teratojenik etkiler, %1-2'sinde ise amniyotik band sekansı sorumludur. Konjenital anomaliler genetik veya çevresel kökenli olabilirler. Doğumdan sonra tedavisi güç olan bu hastalıkların primer önlenmesi günümüzde asıl önemli olan basamaktır. Primer korunmada ülkemiz için en önemli üç hedef; seyrek görülen otozomal resesif hastalıkların insidansını yükselten akraba evliliklerinin azaltılması, Down sendromu başta olmak üzere kromozom hastalıklarının sıklığını artıran ileri anne yaşının önlenmesi ve nöral tüp defekti, konjenital kalp hastalıkları gibi multifaktöriyel hastalıkların sıklığını etkilediği düşünülen çevresel faktörleri kapsayan sosyoekonomik önlemlerin alınması olarak sınıflanabilir. Gebelikte folik asit tüketimi, kafein, alkol, sigara kullanımı, gebelikte geçirilen rubella gibi enfeksiyonlar, maternal tip 2 diyabetes mellitus sık görülen birçok konjenital anomalinin görülme sıklığını artırabilir.

Anahtar kelimeler: konjenital anomaliler, önleme, akraba evliliği, ileri anne yaşı, multifaktöriyel hastalıklar, çevresel etkenler.

Majör konjenital anomaliler canlı doğan bebeklerin %2-3'ünde bulunur ve bunların binde 7'sinde birden fazla majör konjenital anomali bir aradadır.¹ İlk beş yaşta çocukların %2-3'ünde doğumda saptanmamış anomaliler tespit edilebilir ve böylece konjenital anomaliler çocukların %4-6'sını etkiler.¹ İşlev bozukluğu

veya estetik sorunlara yol açmayan ve yenidoğanların yaklaşık %15'inde bulunabilen (minör) konjenital anomaliler majör anomalilerin varlığına işaret edebilirler; tek minör anomalisi olan hastaların %3'ünde, iki minör anomalisi olan hastaların %10'unda, üç veya daha fazla minör anomalisi olan hastaların %20'sinden

fazlasında majör anomaliler bulunabilir.¹ Majör anomalilerin %50-60'ında etiyolojik neden bulunamaz, %20-25'inde multifaktöriyel hastalıklar, %7-8'inde tek gen hastalıkları, %6-7'sinde kromozomal bozukluklar, %6'sında teratojenik etkiler, %1-2'sinde ise amniyotik band sekansı sorumludur.¹ Gerek dünyada, gerek ülkemizde, en sık görülen konjenital anomaliler kardiyak malformasyonlar ve nöral tüp defektleridir.^{2,3}

Konjenital anomaliler genetik veya çevresel kökenli olabilirler. Ciddi ve tedavisi güç sorunlara yol açan bu anomaliler, özellikle genetik kökenli olduklarında, ailede birden fazla kişiyi etkileyebilir, bakım ve tedavi maliyetleri yüksektir, ailede sosyal problemlere, ailenin damgalanmasına, izolasyonuna, parçalanmasına neden olabilir. Doğumdan sonra tedavisi güç olan bu hastalıkların primer önlenmesi günümüzde asıl önemli olan basamaktır. Bunun için de günümüzde bilinen genetik faktörlerin iyi anlaşılması ve çevresel etkenlerin iyi kontrol edilebilmesi gerekir.

Bir toplumda konjenital anomalilerin sıklığını etkileyen genetik ve çevresel faktörler o topluma özgüdür. Ülkemizde konjenital anomalilerin ortaya çıkmasında önemli rolü olan faktörleri birkaç grupta inceleyebiliriz. Akraba evliliklerinin sık yapıldığı, doğumların erken yaşta başlayıp ileri yaşlara kadar devam ettiği ve henüz antenatal bakımın hedeflenen düzeyin altında kaldığı ülkemizde, genetik hastalıklardan primer korunmada en önemli üç hedef; (a) seyrek görülen otozomal resesif geçişli Mendelyen hastalıkların toplumdaki insidansının yükselmesine yol açan akraba evliliklerinin azaltılması, (b) Down sendromu başta olmak üzere, kromozomal ayrılama veya anafaz gecikmesi mekanizmaları ile ilişkili kromozom hastalıklarının sıklığını artıran ileri anne yaşının önlenmesi ve (c) Nöral tüp defekti, konjenital kalp hastalıkları gibi multifaktöriyel hastalıkların sıklığını etkilediği düşünülen beslenme, enfeksiyonlar, ilaçlar gibi çevresel faktörleri kontrol edecek sosyoekonomik önlemlerin alınması olarak sınıflanabilir. Gebelikte folik asit başta olmak üzere B grubu vitaminlerin yetersiz tüketimi, kafein, alkol ve sigara kullanımı, gebelikte geçirilen rubella gibi enfeksiyonlar, maternal tip 2 diyabetes mellitus, fetotoksik ilaç kullanımı konjenital anomalilerle en sık ilişkilendirilen değişkenler arasında olup

nöral tüp defektleri, kraniyosinostoz, omfalosel, gastroşizis, konjenital kalp hastalıkları, yarı damak ve dudak gibi konjenital anomalilerin görülme sıklığını artırabilmektedir.⁴⁻⁸

Resesif kalıtım gösteren (seyrek görülen) Mendelyen hastalıkların önlenmesi

Genetik hastalıkların önemli bir grubunu oluşturan tek gen hastalıkları çocukluk yaş grubunun %0.36'sını, hayat boyu düşünüldüğünde ise toplumun %2'sini etkiler.⁹

Tek gen hastalıkları Mendelyen kalıtım kalıbına göre otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı olarak sınıflanırlar. Bu hastalıklarda prenatal tanı, aile öyküsüne ve hastalığın prenatal tanısının mümkün olup olmadığına göre yapılır. Sporadik hastalıklarda hastalığın tekrarlama olasılığı %1'in altında kabul edilir. Prenatal tanı için moleküler veya biyokimyasal analiz mümkün olduğunda bu olanaklardan yararlanır; böyle bir durum bulunmadığında da hastalığın yol açtığı fetal morfolojik değişiklikler varsa, görüntüleme yöntemleri kullanılır.

Tek gen hastalıkları grubunda otozomal resesif geçişli hastalıklar, akraba evliliğinin sıklığı nedeniyle, ülkemiz için ayrı bir sorun oluşturur. Tüm evliliklerin %22'sinin akrabalar arasında yapıldığı ülkemiz, akraba evliliklerinin sıklığı yönünden başı çeken Ortadoğu, Arap Yarımadası ve Kuzey Afrika ülkeleri arasında bulunmaktadır.¹⁰ Ülkemizin bazı bölgelerinde %41'e kadar yükselen bu oranda, geçtiğimiz on yıllarla karşılaştırıldığında, önemli bir düşme görülmemektedir.¹¹ Genetik hastalıklar yönünden bu durumun getirdiği risk, toplumlarda nadir görülen otozomal resesif hastalıkların insidansının artmasıdır.

Her insanın resesif kalıtım özelliği gösteren ortalama 20 hastalık için taşıyıcı olduğu kabul edilir.¹² Toplumda taşıyıcılığı çok sık olan hastalıklar dışında, birbirine akrabalığı olmayan iki kişi eşleştiğinde, her ikisinin de aynı resesif hastalıklar yönünden taşıyıcı olması olasılığı oldukça düşüktür. Akrabalık derecesini n olarak söylersek, iki akraba genomlarının 1/2ⁿ kadarını paylaşırlar. Örneğin aralarında ikinci derece akrabalık bulunan iki kişinin (anneanne-torun, hala-yeğen gibi) genomlarının dörtte biri ortaktır, aralarında üçüncü derece akrabalık bulunan iki kişinin (kardeş çocukları, dede ile torun çocuğu, kardeşin torunu gibi) genomları da sekizde biri oranında ortaktır.

Konjenital anomalilerden korunma

Gülen Eda Ütine¹, Koray Boduroğlu²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Pediyatri Doçenti, ²Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Ütine GE, Boduroğlu K. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Prevention of congenital anomalies. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2013; 56: 28-37.

Major congenital anomalies affect 2-3% of neonates. Anomalies may be detected in another 2-3% during the first five years of life, thereby affecting 4-6% of all children. Congenital anomalies may be genetic or environmental in origin. The underlying etiology is undetermined in 50-60% of all major anomalies, multifactorial in 20-25%, genetic in 7-8%, chromosomal in 6-7%, and teratogenic in 6%. Primary prevention is of major importance, since treatment for most anomalies is either impossible or difficult. Major preventive goals for our population are: (1) decreasing the frequency of consanguineous marriages, which increase the incidence of rare autosomal recessive disorders, (2) decreasing the frequency of births among >35-year-old women, which increase chromosomal disorders, mainly Down syndrome, and (3) improving the socioeconomic and environmental factors that affect the frequency of multifactorial diseases. Antenatal maternal factors, including dietary folate intake, smoking, caffeine and alcohol consumption, rubella infection, and uncontrolled diabetes, may also affect the frequency of major anomalies.

Key words: congenital anomalies, prevention, consanguinity, maternal age, multifactorial diseases, environmental factors.

ÖZET: Majör konjenital anomaliler canlı doğan bebeklerin %2-3'ünde bulunur. İlk beş yaşta çocukların %2-3'ünde doğumda saptanmamış anomaliler tespit edilebilir ve böylece çocukların %4-6'sını etkiler. Majör anomalilerin %50-60'ında etiyolojik neden bulunamaz; %20-25'inde multifaktöriyel hastalıklar, %7-8'inde tek gen hastalıkları, %6-7'sinde kromozomal bozukluklar, %6'sında teratojenik etkiler, %1-2'sinde ise amniyotik band sekansı sorumludur. Konjenital anomaliler genetik veya çevresel kökenli olabilirler. Doğumdan sonra tedavisi güç olan bu hastalıkların primer önlenmesi günümüzde asıl önemli olan basamaktır. Primer korunmada ülkemiz için en önemli üç hedef; seyrek görülen otozomal resesif hastalıkların insidansını yükselten akraba evliliklerinin azaltılması, Down sendromu başta olmak üzere kromozom hastalıklarının sıklığını artıran ileri anne yaşının önlenmesi ve nöral tüp defekti, konjenital kalp hastalıkları gibi multifaktöriyel hastalıkların sıklığını etkilediği düşünülen çevresel faktörleri kapsayan sosyoekonomik önlemlerin alınması olarak sınıflanabilir. Gebelikte folik asit tüketimi, kafein, alkol, sigara kullanımı, gebelikte geçirilen rubella gibi enfeksiyonlar, maternal tip 2 diyabetes mellitus sık görülen birçok konjenital anomalinin görülme sıklığını artırabilir.

Anahtar kelimeler: konjenital anomaliler, önleme, akraba evliliği, ileri anne yaşı, multifaktöriyel hastalıklar, çevresel etkenler.

Majör konjenital anomaliler canlı doğan bebeklerin %2-3'ünde bulunur ve bunların binde 7'sinde birden fazla majör konjenital anomali bir aradadır.¹ İlk beş yaşta çocukların %2-3'ünde doğumda saptanmamış anomaliler tespit edilebilir ve böylece konjenital anomaliler çocukların %4-6'sını etkiler.¹ İşlev bozukluğu

veya estetik sorunlara yol açmayan ve yenidoğanların yaklaşık %15'inde bulunabilen (minör) konjenital anomaliler majör anomalilerin varlığına işaret edebilirler; tek minör anomalisi olan hastaların %3'ünde, iki minör anomalisi olan hastaların %10'unda, üç veya daha fazla minör anomalisi olan hastaların %20'sinden

fazlasında majör anomaliler bulunabilir.¹ Majör anomalilerin %50-60'ında etiyolojik neden bulunamaz, %20-25'inde multifaktöriyel hastalıklar, %7-8'inde tek gen hastalıkları, %6-7'sinde kromozomal bozukluklar, %6'sında teratojenik etkiler, %1-2'sinde ise amniyotik band sekansı sorumludur.¹ Gerek dünyada, gerek ülkemizde, en sık görülen konjenital anomaliler kardiyak malformasyonlar ve nöral tüp defektleridir.^{2,3}

Konjenital anomaliler genetik veya çevresel kökenli olabilirler. Ciddi ve tedavisi güç sorunlara yol açan bu anomaliler, özellikle genetik kökenli olduklarında, ailede birden fazla kişiyi etkileyebilir, bakım ve tedavi maliyetleri yüksektir, ailede sosyal problemlere, ailenin damgalanmasına, izolasyonuna, parçalanmasına neden olabilir. Doğumdan sonra tedavisi güç olan bu hastalıkların primer önlenmesi günümüzde asıl önemli olan basamaktır. Bunun için de günümüzde bilinen genetik faktörlerin iyi anlaşılması ve çevresel etkenlerin iyi kontrol edilebilmesi gerekir.

Bir toplumda konjenital anomalilerin sıklığını etkileyen genetik ve çevresel faktörler o topluma özgüdür. Ülkemizde konjenital anomalilerin ortaya çıkmasında önemli rolü olan faktörleri birkaç grupta inceleyebiliriz. Akraba evliliklerinin sık yapıldığı, doğumların erken yaşta başlayıp ileri yaşlara kadar devam ettiği ve henüz antenatal bakımın hedeflenen düzeyin altında kaldığı ülkemizde, genetik hastalıklardan primer korunmada en önemli üç hedef; (a) seyrek görülen otozomal resesif geçişli Mendelyen hastalıkların toplumdaki insidansının yükselmesine yol açan akraba evliliklerinin azaltılması, (b) Down sendromu başta olmak üzere, kromozomal ayrılama veya anafaz gecikmesi mekanizmaları ile ilişkili kromozom hastalıklarının sıklığını artıran ileri anne yaşının önlenmesi ve (c) Nöral tüp defekti, konjenital kalp hastalıkları gibi multifaktöriyel hastalıkların sıklığını etkilediği düşünülen beslenme, enfeksiyonlar, ilaçlar gibi çevresel faktörleri kontrol edecek sosyoekonomik önlemlerin alınması olarak sınıflanabilir. Gebelikte folik asit başta olmak üzere B grubu vitaminlerin yetersiz tüketimi, kafein, alkol ve sigara kullanımı, gebelikte geçirilen rubella gibi enfeksiyonlar, maternal tip 2 diyabetes mellitus, fetotoksik ilaç kullanımı konjenital anomalilerle en sık ilişkilendirilen değişkenler arasında olup

nöral tüp defektleri, kraniyosinostoz, omfalosel, gastroşizis, konjenital kalp hastalıkları, yarı damak ve dudak gibi konjenital anomalilerin görülme sıklığını artırabilmektedir.⁴⁻⁸

Resesif kalıtım gösteren (seyrek görülen) Mendelyen hastalıkların önlenmesi

Genetik hastalıkların önemli bir grubunu oluşturan tek gen hastalıkları çocukluk yaş grubunun %0.36'sını, hayat boyu düşünüldüğünde ise toplumun %2'sini etkiler.⁹

Tek gen hastalıkları Mendelyen kalıtım kalıbına göre otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı olarak sınıflanırlar. Bu hastalıklarda prenatal tanı, aile öyküsüne ve hastalığın prenatal tanısının mümkün olup olmadığına göre yapılır. Sporadik hastalıklarda hastalığın tekrarlama olasılığı %1'in altında kabul edilir. Prenatal tanı için moleküler veya biyokimyasal analiz mümkün olduğunda bu olanaklardan yararlanır; böyle bir durum bulunmadığında da hastalığın yol açtığı fetal morfolojik değişiklikler varsa, görüntüleme yöntemleri kullanılır.

Tek gen hastalıkları grubunda otozomal resesif geçişli hastalıklar, akraba evliliğinin sıklığı nedeniyle, ülkemiz için ayrı bir sorun oluşturur. Tüm evliliklerin %22'sinin akrabalar arasında yapıldığı ülkemiz, akraba evliliklerinin sıklığı yönünden başı çeken Ortadoğu, Arap Yarımadası ve Kuzey Afrika ülkeleri arasında bulunmaktadır.¹⁰ Ülkemizin bazı bölgelerinde %41'e kadar yükselen bu oranda, geçtiğimiz on yıllarla karşılaştırıldığında, önemli bir düşme görülmemektedir.¹¹ Genetik hastalıklar yönünden bu durumun getirdiği risk, toplumlarda nadir görülen otozomal resesif hastalıkların insidansının artmasıdır.

Her insanın resesif kalıtım özelliği gösteren ortalama 20 hastalık için taşıyıcı olduğu kabul edilir.¹² Toplumda taşıyıcılığı çok sık olan hastalıklar dışında, birbirine akrabalığı olmayan iki kişi eşleştiğinde, her ikisinin de aynı resesif hastalıklar yönünden taşıyıcı olması olasılığı oldukça düşüktür. Akrabalık derecesini n olarak söylersek, iki akraba genomlarının 1/2ⁿ kadarını paylaşırlar. Örneğin aralarında ikinci derece akrabalık bulunan iki kişinin (anneanne-torun, hala-yeğen gibi) genomlarının dörtte biri ortaktır, aralarında üçüncü derece akrabalık bulunan iki kişinin (kardeş çocukları, dede ile torun çocuğu, kardeşin torunu gibi) genomları da sekizde biri oranında ortaktır.

Buna göre akraba evliliği, aralarındaki akrabalık derecesine göre genomlarının belirli bir kısmı ortak olan iki kişinin, aynı hastalık için taşıyıcı olmaları olasılığını artırır. Dolayısıyla toplumda taşıyıcı sıklığı düşük olan ve böylelikle seyrek görülen, insidansı düşük hastalıklar, ancak ortak atadan gelen iki taşıyıcının eşleşmesiyle ortaya çıkar. Akraba evliliği, seyrek görülen, bazıları bu nedenle henüz iyi tanımlanmamış olan, birçoğu için tanı ve tedavi olanakları kısıtlı olan otozomal resesif hastalıkların sıklığını artırarak, sosyal etkileri yıkıcı olabilen önemli bir sağlık sorununa yol açar.

Tunçbilek ve arkadaşları¹³ genetik hastalığı olan çocukların ailelerini inceledikleri bir çalışmada, akraba evliliği oranının resesif kalıtmalı hastalıklarda ortalama %75'e kadar yükseldiğini, multifaktöriyel ve sporadik kromozomal hastalıklarda bile ülkemizdeki %22 oranından daha düşük olmadığını, toplumda daha nadir görülen bazı otozomal resesif hastalıklarda %100'e ulaştığını, buna karşın toplumda sık görülen kistik fibrozis, fenilketonüri vb hastalıklarda bile toplum ortalamamız olan %22'nin çok üzerinde olduğunu, dolayısıyla toplumda taşıyıcılığı yüksek olan bu hastalıklarda bile insidansın bir kısmından akraba evliliklerinin sorumlu olduğunu göstermiştir.

Tanı ve tedavi olanakları söz konusu olsa bile morbiditesi yüksek olan ve günümüz olanaklarıyla tamamen iyileştirilmesi mümkün olmayan, yaşam boyu getirdiği maddi yükün yanı sıra sonuçları da çoğu zaman yüz güldürücü olmayan resesif kalıtmalı hastalıklardan primer korunma, ancak toplumun iyi bir şekilde eğitilmesiyle sağlanabilir.

Kromozom hastalıklarının önlenmesi

Kromozomların sayısal veya yapısal anomalilerine bağlı olarak ortaya çıkan kromozom hastalıkları canlı doğan bebeklerin 7:1000'sini etkiler.⁹ Toplumda sık görülmesi, mortalitesinin yüksek ve morbiditesinin ağır olması nedeniyle çeşitli belirteçler kullanılarak intrauterin dönemde tanınmaya çalışılan bu grup hastalıklar, prenatal tanı yöntemlerinin günümüzdeki en büyük hedeflerinden birini oluşturur.

Anne kanında ilgili kimyasal maddelerin düzeyini inceleyen ikili ve üçlü tarama testleri kromozom hastalıklarına yönelik olarak günümüzde en

yaygın kullanılan tarama ve sekonder korunma yöntemleridir. Amniyosentez, kordosentez ve koryon villus örnekleme yoluyla elde edilen fetal örneklerden kromozom analizi de sekonder korunmaya yönelik girişimsel yöntemlerdir. Kromozom hastalıkları riskinin yüksek olduğunu işaret eden ileri anne yaşı, kromozom hastalığı olan kardeş öyküsü, anne veya babadan birinde yapısal kromozom anomalisi varlığı, ikili/üçlü test yüksekliği ve fetal ultrasonografide anomaliler görülmesi bu işlemler aracılığıyla kromozom analizi yapılmasının belli başlı endikasyonlarıdır.

Bir fetal protein olan α -fetoprotein (AFP), gebelik hormonlarından konjuge olmamış estriol (uE3) ve insan koryonik gonadotropik hormonunun b alt ünitesinin (b-hCG) annenin kanındaki düzeylerinin ölçülmesiyle yapılan üçlü test, öncelikli olarak Down sendromu (trizomi 21) için ortalamanın üzerinde risk taşıyan gebeleri saptamak amacıyla gebeliğin 14. ve 18. haftaları arasında yapılır.¹⁴⁻¹⁶ Fetusta Down sendromu olduğu zaman prenatal dönemde anne kanında hCG değerlerinin (MoM - Multiple of Median), aynı gebelik haftasındaki normal bebekler doğuran kadınların ortanca değerine göre iki kat arttığı, AFP ve uE3 düzeylerinin toplum ortanca değerine göre %25 azaldığı gösterilmiştir¹⁵. Üçlü testten elde edilen düzeyler anne yaşı ile birlikte değerlendirildiğinde ve %5 yanlış pozitiflik oranı kabul edildiğinde, 'cut-off' 1:250 için tarama testinin duyarlılığı %64.4'e kadar yükselmektedir.¹⁷ Bu saptama oranının yeterince yüksek olmaması ve test yorumunda güçlükler olabilmesi nedeniyle taramada kullanılacak yeni maddeler araştırılmaktadır. Bu amaçla en çok kullanılan maddelerin başında inhibin A bulunur. İnhibin A düzeyinin 13. gebelik haftasından sonra anne kanında ortanca değer iki katına kadar artmış olması Down sendromu için bir göstergedir.¹⁵ Tarama testinin duyarlılığı inhibin A eklendiğinde (dörtlü test) %72.6'ya yükselir.¹⁷ Gebeliğin 9-11. haftalarında b-hCG ve gebelik ile ilişkili plasental protein A (PAPP-A) düzeyleri ölçülerek yapılan ikili tarama testinin ise %5 yanlış pozitiflik oranı için %72 oranında bir duyarlılığı vardır.¹⁷ PAPP-A'nın MoM değerinin ölçümünün yapıldığı gebelik haftasına göre ortanca değer %35-62'sine kadar düşmüş olması Down sendromu için artmış riski işaret eder.¹⁷

yaş üstü gebeliklerin 1980'den sonra %8'den %14'e kadar yükseldiğini, Down sendromu insidansının da değişik ülkelerde 1-3:1000 kadar yüksek sıklıklara ulaştığını, hatta Avrupa'nın bazı bölgelerinde prevalansın iki kat kadar arttığını bildirmişlerdir. Büyük ölçüde eğitim, kariyer gibi nedenlerle doğumların ileri yaşlara ertelenmesinden kaynaklandığı düşünülen bu durumun önlenmesi karmaşık ve zordur. İlk evlilik ve ilk doğum yaşının ülkemizde genç yaşlarda olması ve doğumlara erken yaşta başlandığı halde ileri yaşlara kadar devam ediyor olması, ilk doğumun ileri yaşlarda yapıldığı Avrupa ülkelerine göre, ileri yaş gebeliklerinin önlenmesinde ülkemizin bir avantajı olabilir.²⁵

Multifaktöriyel hastalıklardan korunma

Multifaktöriyel hastalıklar toplumun %60'ını, çocukluk yaş grubunun %5'ini etkiler.⁹ Bu hastalık grubunda çevresel, kültürel, coğrafi, sosyoekonomik etkenlerdeki farklılıkların bir sonucu olarak insidans, toplumlar arasında değişkenlik gösterebilir.

İntrauterin hayatta fetusun dış etkenlerden etkilenebileceği 1940'lı yıllarda konjenital rubella sendromunun, 1960'lı yıllarda da fetal talidomid sendromunun tanımlanmasıyla anlaşılmıştır. Günümüzde birçok çevresel etkenin teratojenik etkileri bilinmektedir; bunlar arasında çeşitli besin eksiklikleri ve çeşitli teratojenler vardır. Rubella ve sitomegalovirus gibi bazı enfeksiyonlar, retinoik asit, valproik asit gibi birçok ilaçlar, diyabetes mellitus ve fenilketonüri gibi bazı maternal hastalıklar, sigara ve alkol gibi bazı yaşam tarzı özellikleri iyi bilinen teratojenler arasındadır. Yine de, bugün bilinen çevresel etkenler konjenital anomalilerin ancak çok az bir kısmını açıklayabilmektedir.

1979'da Avrupa'da kurulan EUROCAT, ABD'de 1997'den beri veri toplayan "National Birth Defects Prevention Study" (NBDPS) çeşitli doğum defektleri konusunda epidemiyolojik veri toplayan, birincil korunma ve prenatal tanı olanaklarını izleyen, kapsamlı veritabanları oluşturan ve anomalilere sebep olan çevresel ajanların erken tespit edilmesi için çalışmalar yapan büyük programlardır. Ülkemizde konjenital anomalilerin izlemi için oluşturulmuş böyle düzenli ve dinamik bir kayıt sistemi henüz yerleşmiş değildir, ancak konjenital anomalilerin sıklığını araştıran birkaç büyük

çalışma yapılmıştır.^{3,21}

Ülkemizde birinci basamakta konjenital anomalilerin azaltılmasını hedefleyen yaklaşımların odaklanabileceği hastalıklardan biri, sık görülen ve etken çevresel ve genetik faktörlerin diğer konjenital anomalilere göre daha iyi anlaşıldığı bir örnek olarak nöral tüp defektleridir. Nöral tüp defektleri Avrupa ülkelerinde 10:10.000 sıklığında görülürken, ülkemizde 30:10.000 sıklıkta görülür ve ülkemizin önemli sorunlarından biridir.²¹ Nöral tüp defektleri anatomik ve yapısal özelliklerine göre spina bifida, meningoşel, meningomyelose, myeloşizis, ensefalose, anensefali olarak adlandırılırlar. Spina bifida ve anensefali en sık görülenlerdir, tüm dünyada her yıl yaklaşık 300.000 bebeğin bu ikisinden etkilenmiş olarak doğduğu kabul edilir.²⁶ Nöral tüp defektleri yaşam boyu fiziksel ve zihinsel yetersizlikle sonuçlanan, alt ekstremiteler ve sfinkterlerin innervasyon bozukluğuna bağlı olarak ambulasyonda ve sfinkter kontrolünde günlük yaşamı ağır etkileyen sorunlara, hidrosefali, nörojenik mesane, böbrek hastalıkları ve ortopedik komplikasyonlarla çeşitli psikososyal sonuçlara yol açan anomalilerdir. Kökten çözüm olacak bir tedavi yöntemi olmadığı gibi, sosyal ve tıbbi komplikasyonları nedeniyle ülkelerin sağlık sistemlerine ağır maddi yük de getirir.

Nöral tüp defektleri normal gebeliklerde konsepsiyondan itibaren 27. günde kapanan nöral tüpün kapanamaması sonucu ortaya çıkar.¹ Günümüzde nöral tüp defektlerinin altında yatan karmaşık mekanizmalar tam olarak bilinmese de, genetik, nütrisyonel ve diğer çevresel faktörlerin bir kombinasyonu nedeniyle oluştuğu en iyi bilinen hastalıklardandır.

Folik asit nükleotid sentezinde ve çeşitli metilasyon reaksiyonlarında tek-karbonlu birimlerin transferi basamağında rol oynayan bir B vitamindir. Nükleotid sentezinde tek-karbon ünitelerinin donörü olarak görev yapan tetrahidrofolat, 5-metil tetrahidrofolat ve 5,10-metilen tetrahidrofolat, folik asitin metillenmiş türevleridir. Homosisteinin metionine dönüştürüldüğü reaksiyonda metionin sentetaz enzimine metil grubu temin eden 5-metil-tetrahidrofolatı 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi 5,10-metilentetrahidrofolattan sentezleyerek oluşturur (Şekil 1). Metionin ise daha sonra

transmetilasyon reaksiyonlarında metil grubu donörü olarak çalışan S-adenozilmetionine dönüştürülür. Nöral tüp defektlerine yatkınlık oluşturduğu en iyi bilinen genetik faktör 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz enzimini kodlayan *MTHFR* genindeki C677T polimorfizmidir; sentezlenen enzimin termolabilitesine ve yüksek sıcaklıklarda aktivitesinin (homozigot CC genotipiyle karşılaştırıldığında) heterozigot CT genotipinde %35, homozigot TT genotipinde %70 oranında azalmasına neden olur.^{27,28} Parsiyel enzim eksikliği yapan bu C677T polimorfizmi toplumlarda %4-16 gibi değişken sıklıklarda bulunur ve dolayısıyla nöral tüp defektlerinden bu oranda sorumlu kabul edilir.^{27,29,30} Günlük beslenmede besinlerle yeterince folik asit alınabilmesi polimorfizmin neden olduğu olumsuz etkiyi tamamen nötralize ederek folat metabolizmasını normal işlev görür halde tutabilir.^{5,31} Ancak besinlerle yeterli folat alınamaması hastalığın ortaya çıkmasına neden olan çevresel etken olarak hastalığın prevalansına katkıda bulunur. Nükleotid sentezinde ve dolayısıyla DNA sentezinde önemli rolü olan bu metabolik yolağın dışarıdan besinlerle yeterli düzeyde folik asit alınarak desteklenmesi fetal konjenital malformasyonların oluşmasını önler.

Folik asit ve nöral tüp defektleri arasında ilişki kurulması 1950'li yıllara kadar uzanır. 1952 yılında folat antagonisti verilen farelerde multipl konjenital anomalilerin daha fazla ortaya çıktığı görülmüştür.³² 1965 yılında yenidoğan bebeklerinde multipl konjenital anomaliler bulunan annelerin kanında, anormal folat metabolizmasının bir göstergesi olarak, formiminoglutamik asit düzeylerinin diğer annelere göre postpartum dönemde beş kat yüksek olduğu gösterilmiştir.³³ 1976'da Smithells ve arkadaşları³⁴ gebeliklerinin ilk trimesterindeki 900 kadında vitamin düzeylerinin değerlendirildiği prospektif bir çalışma yapmış, nöral tüp defektli bebek dünyaya getiren altı kadının diğerlerine göre daha düşük serum ve kırmızı küre folat düzeylerine sahip olduklarını görmüşlerdir. Daha sonra 1980'de aynı grup plasebo kontrollü bir çalışmada önceden nöral tüp defektli bebek dünyaya getiren 438 kadından 178'ine yeni gebelikleri sırasında günde 360 µg folik asit vererek, bu tedaviyi almayan 260 gebeye göre kıyaslandığında, nöral tüp defektinin ailede tekrarlamasının yedi kata kadar azaltılabileceğini göstermişlerdir.³⁵

1991'de randomize ve kontrollü bir başka çalışmada gebelikten dört hafta önce başlanarak ilk trimester sonuna kadar günde 4000 µg folik asit verilmesinin nöral tüp defekti rekürensini %72 azalttığı gösterilmesinin³⁶ ardından, 1992'de ABD Halk Sağlığı Örgütü nöral tüp defekti, anensefali ve spina bifida riskini azaltmak üzere üreme çağındaki her kadına 400 µg/gün folik asit verilmesini önermiştir.³⁷ 1992'de de Macaristan'da yapılan bir çalışmada günde 800 µg folik asit suplementasyonunun, sadece rekürensi değil, ailelerde ilk kez nöral tüp defekti ortaya çıkmasını önlediği gösterilmiştir.³⁸

Ancak gebeliklerin önemli bir kısmının plansız olması, gebelikten önce başlayarak folik asit desteği verilmesinin üreme çağındaki kadınlarda bir davranış değişikliği ve tedavi kompliyansı gerektirmesi, önerilen koruma dozunun kesin olarak bilinmemesi gibi gerekçelerle gebe kalma olasılığı olan kadınlara bazal destek verilmesi gündeme gelmiştir.³⁹ Bu amaçla besinlerin güçlendirilmesi planlanmış ve 1996'da ABD FDA tarafından buğday unu gibi tahıl ürünlerinin her 100 gr'ının 140 µg folik asitle güçlendirilmesi önerilmiştir.⁴⁰ 2000'li yıllarda yapılan çalışmalar, Ocak 1998'de başlanan bu uygulamayla, nöral tüp defektlerinin önlenmesinde önemli bir aşama kaydedildiğini göstermektedir; 2008 yılında yapılan bir çalışmada gıdaların güçlendirilmesinin bir sonucu olarak tüm toplumda serumda ve eritrositlerde folat düzeylerinde yükselme ve serum homosistein düzeylerinde düşme olduğu gösterilmiştir.^{41,42} 2001-2005 yılları arasında nöral tüp defekti insidansında da %25-30 oranında bir azalma olduğu gösterilmiştir.⁴³⁻⁴⁵

Nükleotid ve DNA sentezindeki önemli rolü nedeniyle folik asit organogenezis döneminde fetusun çok önemli bir gereksinimidir. Bu nedenle eksikliği sadece nöral tüp defektlerine değil, başka konjenital anomalilerin ortaya çıkmasına da neden olabilir. Genetik polimorfizm veya besin eksiklikleri nedeniyle oluşan folik asit eksikliğinin aralarında orofasiyal yarıklar, ekstremitte anomalileri, konjenital kardiyak anomalilerin bulunduğu birçok doğum defektine yol açabildiği daha önceden bildirilmiştir.^{5,46-50}

Gebeliğin ilk trimesterinde ultrasonografiyle ve 16. gebelik haftasından itibaren maternal serumda AFP düzeyi incelemesiyle, etkilenmiş fetuslar antenatal dönemde saptanmaya

çalışılabilir (sekonder korunma). Önce yolk kesesinde, daha sonra fetal karaciğerde üretilen AFP, buradan dolaşıma ve tüm fetal sıvılara dağılır.⁵¹ Fetal idrarla ve olasılıkla fetal deriden diffüzyonla amniyon sıvısına geçen AFP daha sonra fetus tarafından yutulan sıvıyla gastrointestinal sisteme geçer.⁵¹ Anne serumuna plasentadan kan yoluyla ve fetal membranlardan emilimle geçtiği düşünülür.⁵¹ Santral sinir sisteminin kapanma defekti olduğunda amniyon sıvısına yüksek ekskresyonu nedeniyle nöral tüp kapanma defektlerinin güvenilir bir habercisidir. Kromozom anomalileri için duyarlılığı en düşük olan AFP, nöral tüp defektlerindeki vazgeçilmez anlamı nedeniyle çok önemlidir. Nöral tüp defekti dışında ekzomfalos, duodenal atrezi, ösefagus atrezisi gibi fetal gastrointestinal sistem anomalilerinde ve çoğul gebelik, düşük tehdidi gibi durumlarda da düzeyi yükselir.^{1,15} AFP hiçbir zaman tek başına kesin tanı için yeterli olmamalı, yüksekliği halinde mutlaka fetal ultrasonografi ile bu yapısal anomaliler aranmalıdır. Fetal ultrasonografi normal olduğunda amniyon sıvısı AFP ölçümleri, bu proteinin anneye ait nedenlerle yükselip yükselmediğinin saptanması bakımından önemlidir.

NTD'den birincil korunmada gebelik planlayan tüm kadınlara konsepsiyondan üç ay önce başlamak ve gebeliğin ilk üç ayını kapsamak koşuluyla günde 400 µg folik asit verilmesi sağlanmalıdır. Gebelerin tüm besin gruplarını içeren dengeli bir diyetle beslenmeleri ve teratojenik potansiyeli olan çevresel ajanlardan uzak durmaları önerilmelidir.

Teratojenlerden korunma

Çevresel faktörler konjenital anomalilerin %7-10'undan sorumludur.¹ İntrauterin ortamdaki çeşitli korunma mekanizmalarının varlığına rağmen, birtakım çevresel ajanlar maternal temas yoluyla embriyoya ulaşarak gelişimsel anomalilere neden olabilirler. Embriyoda konjenital anomalilere neden olan çevresel ajanların tümüne teratojen denir. Gelişmekte olan organlar ve dokular, teratojenlere özellikle büyümenin ve farklılaşmanın hızlı olduğu dönemlerde duyarlıdır. Organogenezisin büyük bir hızla devam ettiği ilk sekiz haftalık gebelik dönemi ise en duyarlı dönemdir.¹

Teratojenler genetik, moleküler, biyokimyasal gibi değişik etkilere veya bunların

değişik kombinasyonlarına sahip olabilir. Günümüzde birçok teratojen için embriyo gelişimini engelleyici etki mekanizmaları iyi bilinmemektedir. Teratojenlerin embriyo üzerindeki etkileri teratojenle temas sırasındaki gelişim dönemine, teratojen etkisinden kuşku edilen maddenin dozuna ve embriyo ile annesinin genetik yapılarına göre değişkenlik de gösterebilir (multifaktöriyel mekanizma).

Sık görülen teratojenik ajanlar ilaçlar, enfeksiyöz ajanlar, radyasyon, maternal hastalıklar, çevresel kimyasallar ve mekanik faktörler olarak gruplanabilir. İlaçlar en sık rastlanan teratojenik ajanlardandır. Gebelikte en az bir ilaç kullanan kadınların %40-90 kadar sık olduğu, bunların yarısının ilk trimesterde ilaç kullandığı ve bir kısmının da çoklu ilaç kullandığı bildirilmiştir.¹ Teratojenik yan etkileri bilinen ilaçlar günümüzde uzun listeler oluşturmaktadır. Bazı ilaçların teratojenik etkileri iyi tanımlanmış sendromlar olarak klinikte tanınırlar. Teratojenik etkisi en iyi bilinenler arasında antibiyotikler, antikoagülanlar, antikonvülzanlar, antineoplastik ajanlar, retinoik asit türevleri, hormonlar, psikoaktif ilaçlar, alkol ve sigara bulunur.

Teratojenik etkiye sahip oldukları bilinen enfeksiyon ajanları rubella, sitomegalovirus, varisella, toksoplazma, sifiliz ve diğerleridir. Maternal diyabetes mellitus, maternal fenilketonüri gibi enfeksiyöz olmayan diğer hastalıklar da fetus üzerinde teratojenik etkiye sahiptir. Uterin malformasyonlar, amniyon sıvısının az olması, amniyotik bantların varlığı gibi mekanik kuvvetler de fetal konjenital anomalilere neden olabilir. Endüstriyel ve tarımsal kimyasal ajanların bazılarının da iyi bilinen teratojenik etkileri vardır. Bunlar arasında cıva, kurşun, endüstriyel çözücüler gibi bazı maddeler sayılabilir. Radyasyon ve hipertermi teratojenik etki gösteren fiziksel ajanlardır.

Alkol ve sigara gebelikte en sık karşılaşılan teratojenik ajanlardır. İntrauterin büyüme geriliğine, prematür doğuma, ölü doğuma neden olabilen sigara, kalp ve ekstremitelerine, konjenital diyafram hernisine, üriner sistem anomalilerine ve davranış problemlerine de neden olabilir.⁵⁻⁸ Maternal alkol kullanımı zihinsel yetersizliğin en sık çevresel nedenlerinden kabul edilir. Alınan alkol miktarına bağlı olarak şiddetlenen özgün bir anomali örüntüsü görülür. Kraniosinostoz,

mikrosefali, büyüme geriliği, konjenital kalp hastalığı, omfalosel, gastroşizis, iskelet anomalileri ve fasiyal dismorfizm gibi bulgulara yol açar.⁷

Nöral tüp defektlerinin sadece folik asit eksikliğiyle değil, sigara gibi teratojenlerle de ortaya çıkabildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Gebelerin sigara dumanı ile karşılaşmasının (pasif içicilik) serum homosistein düzeylerini artırarak nöral tüp defektlerini artırabileceği yönünde bulgular vardır.^{6,52-57} Maternal diyabetes mellitus ve obesitenin, annenin kullandığı antiepileptik ve diğer ilaçların, hiperterminin, gebelikte sigara kullanımının ve fazla A vitamini kullanımının teratojenik etkilerle nöral tüp defektlerine yol açabileceği çok iyi incelenmiştir.²⁷

Konjenital rubella sendromu konjenital anomalilerden korunmada birinci basamak sağlık hizmetlerinin önemini gösteren güzel bir örnektir. İlk kez 1941'de Avustralyalı bir göz hastalıkları uzmanı tarafından tanınmıştır. Gregg konjenital kataraktlı bebeğini muayeneye getiren bazı annelerin gebelikte ateşli ve döküntülü bir hastalık geçirdiklerinden söz ettiklerine dikkat etmiş ve bu hastalarda mikrosefali, işitme kaybı ve konjenital kalp hastalığının kataraktla birlikte bulunduğunu farketmiştir. 1964-1965 yıllarındaki rubella salgınında 20.000 bebeğin konjenital rubella sendromuyla doğması, trombositopeni, hepatosplenomegali, intrakraniyal kalsifikasyon gibi bulguların da sendromun parçaları olarak tanınmasını sağlamıştır. 1969'dan itibaren rubella aşılmasıyla konjenital rubella sendromunun sıklığı azalmış, 2009 Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre rubella aşısının ulusal aşı programlarına alındığı toplam 123 ülkeden sadece 165 hasta bildirilmiştir.⁵⁸

Teratojenik etkisi olabilecek etkenler konusunda toplumun bilgilendirilmesinin yanı sıra, birinci basamakta ve kadın-doğum polikliniklerinde rutin gebe izleminde dikkatli olunması, bunlara bağlı konjenital anomalilerin sıklığını azaltacaktır.

Konjenital anomalilerden korunma yaklaşımı çok yönlü bir yaklaşımdır. Akraba evliliklerinin azaltılması, ileri yaş gebeliklerinin önlenmesi, antenatal dönemde anomalilere yönelik taramaların her gebeye ulaştırılabilmesi, gebelik çağındaki kadınların primer aşı şemasına göre tüm aşlarının tamamlanmış olmasının

sağlanması, hepsinden önce gelen ve tümünü kapsayan bir yaklaşım olarak toplumun fetusu etkileyen genetik ve çevresel etkenler konusunda bilgilendirilmesi bu yaklaşımın önemli ve vazgeçilmez basamaklarıdır. Ülkemizde konjenital anomalilerin izlemine sağlayan kayıt sistemlerinin geliştirilmesi, sık görülen anomalilerin ve hastalıkların belirlenmesi, bunların nedeni olabilecek faktörlerin tanınip önlemler geliştirilmesine olanak tanyacaktır. Konjenital anomalilerden etkilenmiş çocukları olan ailelerin, araştırılarak doğru tanı almalarını sağlamak üzere ilgili merkezlere yönlendirilmeleri ise tüm hekimlerin sorumluluğudur.

KAYNAKLAR

1. Moore KL, Persaud TV. Congenital anatomic anomalies or human birth defects. In: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology (8th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 457-487.
2. Loane M, Dolk H, Kelly A, Teljeur C, Greenlees R, Densem J, and a EUROCAT Working Group. Paper 4: EUROCAT Statistical Monitoring: Identification and Investigation of Ten Year Trends of Congenital Anomalies in Europe. Birth Defects Research (Part A) 2011; 91: S31-S43.
3. Öztarhan K, Gedikbaşı A, Yıldırım D, et al. Prevalence and distribution of congenital abnormalities in Turkey: differences between the prenatal and postnatal periods. Congenit Anom (Kyoto) 2010; 50: 221-225.
4. Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2004; 125C: 12-21.
5. Cleves MA, Hobbs CA, Zhao W, Krakowiak PA, MacLeod SL, the National Birth Defects Prevention Study. Association between selected folate pathway polymorphisms and nonsyndromic limb reduction defects: a case-parental analysis. Paediatr Perinat Epidemiol 2011; 25: 124-134.
6. Suarez L, Ramadhani T, Felkner M, et al. Maternal smoking, passive tobacco smoke, and neural tube defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2011; 91: 29-33.
7. Richardson S, Browne ML, Rasmussen SA, et al. National Birth Defects Prevention Study. Associations between periconceptional alcohol consumption and craniosynostosis, omphalocele, and gastroschisis. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2011; 91: 623-630.
8. Caspers KM, Oltean C, Romitti PA, et al. National Birth Defects Prevention Study. Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and alcohol consumption and congenital diaphragmatic hernia. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2010; 88: 1040-1049.
9. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson and Thompson Genetics in Medicine (6th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2001: 1-3.

10. Saggar AK, Bittles AH. Consanguinity and child health. *Paediatr Child Health* 2008; 18: 244-249.
11. Koç I. Prevalence and sociodemographic correlates of consanguineous marriages in Turkey. *J Biosoc Sci* 2008; 40: 137-148.
12. <http://cancer.stanford.edu/information/geneticsAndCancer/genes/ari.html>
13. Tunçbilek E. Clinical outcomes of consanguineous marriages in Turkey. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 277-279.
14. Firth HV, Hurst JA. *Oxford Desk Reference Clinical Genetics*. New York: Oxford University Press, 2005: 4-5.
15. Turnpenny P, Ellard S. Prenatal testing and reproductive genetics. *Emery's Elements of Medical Genetics* (14th ed). Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2012: 325-338.
16. Aitken DA, Crossley JA, Spencer K. Prenatal screening for neural tube defects and aneuploidy. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR (eds). *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics* (4th ed). China: Churchill Livingstone, 2002: 763-826.
17. Cuckle H. Integrating antenatal Down syndrome screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13: 175-181.
18. Twining P. First-trimester detection of fetal anomalies. In: Twining P, McHugo JM, Pilling DW (eds). *Textbook of Fetal Abnormalities* (2nd ed). China: Churchill Livingstone Elsevier, 2007: 41-74.
19. Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1005-1021.
20. Maizels M, Cuneo B, Sabbagha RE. *Fetal Anomalies: Ultrasound Diagnosis and Postnatal Management*. New York: Wiley-Liss, 2002: 21-29.
21. Tunçbilek E, Alikashioglu M, Akadlı B, Hancıoğlu A, Boduroğlu K. Türkiye'de Konjenital Malformasyon Sıklığı, Dağılımı, Risk Faktörleri ve Yenidoğanların Antropometrik Değerlendirmesi. Ankara: TÜBİTAK Matbaası, 1996: 94-95.
22. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, 2004.
23. Tunçbilek E. Genetik Hastalıkların görülme sıklığında birinci basamak sağlık hizmetlerinin etkisi var mıdır? *Katkı Pediatri Dergisi* 1997; 18: 659-667.
24. Dolk H, Loane M, Garne E, et al. Trends and geographic inequalities in the prevalence of Down syndrome in Europe, 1980-1999. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005; 53 Spec No 2: 2S87-95.
25. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2009) Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2008. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
26. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural tube defects. *N Engl J Med* 1999; 341: 1509-1519.
27. Kondo A, Kamihira O, Ozawa H. Neural tube defects: prevalence, etiology and prevention. *Int J Urol* 2009; 16: 49-57.
28. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10: 111-113.
29. Miyake K, Murata M, Kikuchi H, et al. Assessment of tailor-made prevention of atherosclerosis with folic acid supplementation: randomized, double-blind, placebo-controlled trials in each MTHFR C677T genotype. *J Hum Genet* 2005; 50: 241-248.
30. Perez AB, D'Almeida V, Vergani N, de Oliveira AC, de Lima FT, Brunoni D. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): incidence of mutations C677T and A1298C in Brazilian population and its correlation with plasma homocysteine levels in spina bifida. *Am J Med Genet* 2003; 119A: 20-25.
31. Guenther B, Sheppard C, Tran P, Rozen R, Matthews RG, Ludwig M. The structure and properties of methylenetetrahydrofolate reductase from *Escherichia coli* suggest how folate ameliorates human hyperhomocysteinemia. *Nat Struct Biol* 1999; 6: 359-365.
32. Nelson MM, Asling CW, Evans HM. Production of multiple congenital abnormalities in young by maternal pteroylglutamic acid deficiency during gestation. *J Nutr* 1952; 48: 61-79.
33. Hibbard ED, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* 1965; 1: 1254.
34. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child* 1976; 51: 944-950.
35. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, et al. Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet* 1980; 1: 339-340.
36. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-137.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41: 1-7.
38. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832-1835.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41: 1-7.
40. Food and Drug Administration. Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. *Fed Register* 1996; 61: 8781-8788.
41. Pfeiffer CM, Johnson CL, Jain RB, et al. Trends in blood folate and vitamin B-12 concentrations in the United States, 1988-2004. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 718-727.
42. Pfeiffer CM, Osterloh JD, Kennedy-Stephenson J, et al. Trends in circulating concentrations of total homocysteine among US adolescents and adults:

- findings from the 1991–1994 and 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Clin Chem* 2008; 54: 801–813.
43. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, et al. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; 285: 2981–2986.
 44. 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.
 45. Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, et al. 1995–2002. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity. *Pediatrics* 2005; 116: 580–586.
 46. Carmichael SL, Shaw GM, Yang W, Iovannisci DM, Lammer E. Risk of limb deficiency defects associated with NAT1, NAT2, GSTT1, GSTM1, and NOS3 genetic variants, maternal smoking, and vitamin supplement intake. *Am J Med Genet Part A* 2006; 140: 1915–1922.
 47. Badovinac RL, Werler MM, Williams PL, Kelsey KT, Hayes C. Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: a meta-analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 8–15.
 48. Botto L, Mulinare J, Erickson J. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal vitamin use. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 878–884.
 49. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Do multivitamin or folic acid supplements reduce the risk for congenital heart defects? Evidence and gaps. *Am J Med Genet* 2003; 121A: 95–101.
 50. Czeizel AE. Periconceptional folic acid and multivitamin supplementation for the prevention of neural tube defects and other congenital abnormalities. *Birth Defects Res A* 2009; 85: 260–268.
 51. Moore KL, Persaud TV. The fetal period: ninth week to birth. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology* (8th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 96–109.
 52. Evans DR, Newcombe RG, Campbell H. Maternal smoking habits and congenital malformations: a population study. *BMJ* 1979; 2: 171–173.
 53. Li ZW, Liu JM, Ren A, et al. Maternal passive smoking and the risk of neural tube defects: a case-control study in Shanxi province, China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2008; 29: 417–420.
 54. Suarez L, Felkner M, Brender JD, et al. Maternal exposures to cigarette smoke, alcohol, and street drugs and neural tube defect occurrence in offspring. *Matern Child Health J* 2008; 12: 394–401.
 55. Gaber KR, Farag MK, Soliman SE, et al. Maternal vitamin B12 and the risk of fetal neural tube defects in Egyptian patients. *Clin Lab* 2007; 53: 69–75.
 56. Zhao W, Mosley BS, Cleves MA, et al. Neural tube defects and maternal biomarkers of folate, homocysteine, and glutathione metabolism. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006; 76: 230–236.
 57. Kim DB, Oh YS, Yoo KD, et al. Passive smoking in never-smokers is associated with increased plasma homocysteine levels. *Int Heart J* 2010; 51: 183–187.
 58. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome-worldwide, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 1307–1310.