

91702

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK
ANABİLİMDALI

NÖRAL TUP KUSURLU OLGULAR
VE
SİTOGENETİK ANALİZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PERİHAN YAVUZ

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. ADNAN MENEVŞE

ANKARA-2000

ÖNSÖZ

Nöral tüp kusurlu olgularda kromozomal düzensizlikleri saptamaya yönelik sitogenetik çalışmalar konulu bu tez, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı kontrolünde Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Prenatal Tanı ve Genetik laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

Eğitimimde değerli katkıları olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sevdâ MENEVŞE' ye, hocam ve aynı zamanda tez danışmanım Prof. Dr. Adnan MENEVŞE' ye ve hocam Prof. Dr. Abdullah EKMEKÇİ' ye ve çalışmalarım sırasında desteklerini gördüğüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasında genel bilgiler ve bulgular bölümünde kullanılan resimler Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çekilmiştir. Bu çekimlerin gerçekleşmesinde ve çalışmanın yapılmasında yardımlarını esirgemeyen hastanemiz başhekimisi Doç.Dr. Oya GÖKMEN' e teşekkür ederim. Çalışmam sırasındaki destekleri için hastanemiz Prenatal Tanı ve Genetik Merkezi'nde görevli Dr.Serdar CEYLANER ve eşi Dr.Gülay CEYLANER'e, Dr.Nilüfer KARADENİZ'e ve teknisyen Besime DEMİR'e; yazım aşamasındaki yardımlarından dolayı GATA' den Doç.Dr.Davut GÜL'e, karyotipleme çalışmalarındaki yardımları için GATA'da görevli Tıbbi Biyolog Mehmet KÖSEM'e, çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen isimlerini sayamadığım tüm dostlarıma ve beni tez çalışmam süresince destekleyen aileme teşekkür ederim.

Yapmış olduğum bu çalışmayı, Temmuz 1996 yılında Behçet Hastalığı'ndan yitirdiğim kardeşim Murat'ın anısına adıyorum.

KISALTMALAR

NTK	: Nöral tüp kusurları.
USG	: Ultrasonografi.
AFP	: Alfa-fetoprotein.
ACHE	: Asetil kolinesteraz.
1 ^o	: Birinci derece.
2 ^o	: İkinci derece.
3 ^o	: Üçüncü derece.
MSAFP	: Anne serumunda alfa-fetoprotein.
MoM	: Medyanların katları.
FISH	: Floresan insitu hibridizasyon.
VCFS	: Velo-Cardio-Facial Sendromu.
DNA	: Deoksiribonükleik asit.
RNA	: Ribonükleik asit.
MRC	: Tıbbi Araştırma Komisyonu.
hCG	: İnsan koryonik gonadotropin hormonu.
uE3	: Serbest östriol hormonu.
ASAFP	: Amniotik sıvıda alfa-fetoprotein.
PBS	: Fosfat tamponlu tuz çözeltisi.
n	: O yıla ait toplam bebek ölüm sayısı.
M	: Meningosel.
Mm	: Meningomyelosel.
SB	: Spina bifida.
HS	: Hidrosefali.

AS	: Anensefali.
ES	: Ensefalosel.
SB+HS	: Spina bifida ve hidrosefalinin birlikte gözlendiği olgular.
SB+AS	: Spina bifida ve anensefalinin birlikte gözlendiği olgular.
SB+ES	: Spina bifida ve ensefaloselin birlikte gözlendiği olgular.
NTKn	: Nöral tüp kusurlu toplam olgu sayısı.
PO	: NTK görölme oranı.
ANTK:	: Açık nöral tüp kusuru.



TABLO, ŞEKİL, GRAFİK VE RESİMLER

	<u>Sayfa numaraları</u>
Resim-1: Nöral tüpün oluşum aşamaları.	5
Resim-2: Nöral tüpün 5 farklı kapanma noktası.	5
Resim-3: Anensefali.	8
Resim-4: Ensefalosel.	9
Resim-5: İniensefali.	10
Resim-6: Spina bifida ve kraniyoraşisizis.	11
Resim-7: Hidrosefali ve lumbal meningomyeloselin birlikte gözlendiği olgu.	13
Resim-8: Holoprosensefali ve sakral meningomyeloselin birlikte gözlendiği olgu.	14
Tablo-1: NTK' larının farklı sıklıklarda gözlendiği hastalıklar.	14
Tablo-2: Farklı aile modellerinde anensefali ve spina bifidanın diğer yaygın bazı malformasyonlarla karşılaştırılması.	18
Tablo-3: ANTK' lu bir bebeğe sahip olma riski.	18
Şekil-1: Folik asit, B ₁₂ ve metionin metabolizması.	25
Şekil-2: Üçlü tarama testi uygulaması.	27
Tablo-4: Kromozom analizi sonuçları.	35
Şekil-3: Olgu 17' ye ait aile ağacı.	38
Resim-9a: Olgu 17' ye ait genel görünüm.	38
Resim-9b: Olgu 17' ye ait yüz bulgusu.	39
Resim-9c: Olgu 17' ye ait el bulgusu.	39
Resim-9d: Olgu 17' ye ait sakral meningomyelosel bulgu.	40
Resim-9e: Olgu 17' ye ait karyotip yapısı.	40

Tablo-5: Nöral tüp kusurlu olguların yıllara göre dağılımı.	42
Grafik-1: NTK' lu olguların yıllara göre dağılım grafiği.	43
Tablo-6: 1987-1999 yılları arasındaki dönemde her yıl için belirlenen NTK görülme oranı.	47



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa Numaraları</u>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nöral Tüpün Embriyolojik Gelişimi.	3
2.2. Nöral Tüp Kusurlarının Oluşumu.	6
2.3. Nöral Tüp kusurları	7
2.3.1. Anensefali	7
2.3.2. Ensefalosel.	8
2.3.3. İniensefali.	9
2.3.4. Spina Bifida.	10
2.3.5. Dermal Sinus.	12
2.3.6. Nöroenterik Kist.	12
2.4. NTK'ları ile birlikte sık gözlenen merkezi sinir sistemi anomalileri	12
2.4.1. Hidrosefali.	12
2.4.2. Holoprosensefali.	13
2.5. NTK'ları ile birlikte görülen diğer sistem anomalileri	14
2.6. NTK'larının Etiyolojisi.	17
2.6.1. NTK'larına eşlik eden kromozom düzensizlikleri	19
2.6.2 NTK'na neden olan gen düzeyindeki değişiklikler	22
2.6.3 NTK'ları etiyolojisinde etkili çevresel faktörler	24
2.7. NTK'larının Önlenmesi.	25
2.8. NTK'larının Prenatal Tanısı.	26
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	28

	<u>Sayfa numaraları</u>
3.1. Gereçler	28
3.1.1. Tamponlar ve Çözeltiler.	28
3.1.2.Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler.	30
3.1.3. Çalışmada Kullanılan Araçlar ve Gereçler.	31
3.2. Yöntemler	31
3.2.1. Lenfosit Hücre Kültürünün Hazırlanması.	31
3.2.2.Tripsin-Giemsa Bantlama Tekniği	32
4. BULGULAR	33
4.1. Sitogenetik Analiz Bulguları	34
4.2. İstatistiksel Çalışma Bulguları.	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	48
6. ÖZET	52
7. SUMMARY	53
8. ÖZGEÇMİŞ	54
9. KAYNAKLAR	55

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanda nöral doku embriyolojik sürecin 20. gününde oluşmaya başlar ve 23-28. günleri arasında embriyonal dorsal ektoderm üzerindeki hücreler hareketler ve merkezden başlayıp, baş (sefal) ve kuyruk (kaudal) bölgelerine doğru devam eden kapanmalar sonucunda nöral tüp formunu alır.¹ Nöral tüp kusurları (NTK), bu süreç içinde nöral tüp üzerinde meydana gelen kapanma hataları nedeniyle oluşmaktadır. Ayrıca son yıllarda nöral tüpün 5 farklı noktadan aynı zamanda kapanmaya başladığını destekleyen hipotez ileri sürülmektedir. Anensefali, ensefalosel, meningosel ve meningomyelosel en sık gözlenen NTK' larıdır.¹ NTK' larının ülkemizdeki görülme sıklığı 2.5-5/1000 olarak bulunmuştur.^{4,5}

NTK' larının etiyolojisinde multifaktöriyel kalıtım ve önemli ölçüde çevresel faktörler rol oynamaktadır. Multifaktöriyel hastalıklar belli bir eşik düzeyinin aşılması durumunda fenotipik olarak ifadelenirler.⁴ Yapılan sitogenetik çalışmalarla NTK' larına eşlik eden pek çok kromozomal düzensizlik bildirilmiştir^{15,16,17,20,32,33,27,34}. Ayrıca folat metabolizmasını kontrol altında tutan genlerdeki bazı mutasyonların NTK' larına neden olduğu ileri sürülmektedir⁴. Annedeki folik asit, B₁₂ ve çinko eksikliğine yol açan beslenme bozuklukları, epilepsi tedavisine yönelik valproik asit kullanımı, maternal alkolizm gibi teratojen faktörler, yüksek oranda radyasyona maruz kalma NTK olgulara neden olan çevresel faktörlerden bazılarıdır. Pek çok anomali için kritik dönem olan 3. ve 8. embriyolojik gelişim haftalarında mitoz aktivitesinin engellenmesi, mitoz bölünme kusurlarına ve buna bağlı olarakta konjenital anomalilere neden olmaktadır.¹¹

Bu tez çalışması ile Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde NTK' lu olarak doğan olgularda NTK'larına eşlik eden kromozomal düzensizliklerin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nöral Tüpün Embriyolojik Gelişimi

Çocukluk dönemindeki pek çok nörolojik bozukluk, perinatal dönemdeki beyin hasarlarından ya da konjenital malformasyonlardan kaynaklanmakta olup ilerleyici değildir. Bunların etiyolojilerinin anlaşılması için kısmen yeterli olabilen aşağıdaki sınıflandırma yapılmıştır¹.

1) Sinir sisteminin gelişim kusurları (Konjenital malformasyonlar):

A) Nöral tüpün kapanma kusurları:

- Anensefali
- Ensefalosel
- Meningomyelosel
- Spina bifida occulta
- Arnold Chiari malformasyonu
- Dermal sinus
- Nöroenterik kist

B) Serebral hemisferin büyüme ve farklılaşma kusurları.

C) Serebrospinal sıvının sirkülasyonunun gelişim kusurları.

(Konjenital Hidrosefali).

D) Beyin kökünün gelişim defektleri.

2) Perinatal dönemde edinilmiş serebral lezyonlar:

A) Sinir sisteminin intrauterin ve neonatal enfeksiyonları.

B) Perinatal anoksik ensefalopati.

C) Doğuma ait serebral travma.

D) Neonatal metabolik ensefalopatiler.

Nöral tüp kusurlarını, sinir sisteminin normal gelişim basamaklarını dikkate alarak incelemekte yarar vardır¹. Sinir sisteminin gelişimi sırasında 4 ana mekanizma izlenebilir:

Proliferasyon; Sinir hücrelerinin bölünerek yeni nesil hücreler oluşturmasıdır.

Migrasyon; Hücre göçü olup, hücrelerin kalıcı yerlerine hareketidir.

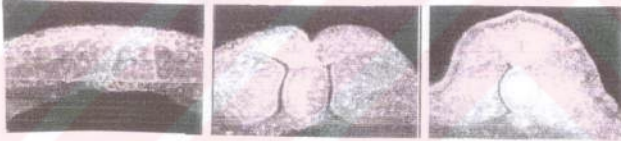
Diferansiyasyon; Hücrelerin karakteristik özelliklerini kazanmak üzere farklılaşmalarıdır.

Hücre ölümü; Doğal hücre ölümünün gerçekleştiği süreçtir².

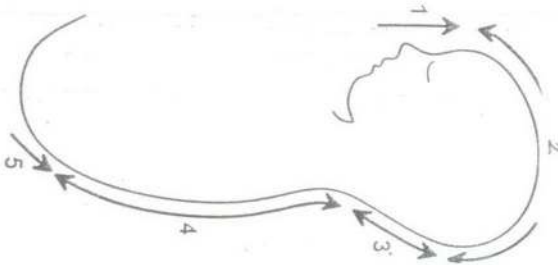
İnsanda nöral dokunun gelişimi, gebeliğin 20. gününde dorsalde orta hatta ektodermin kalınlaşmasını izleyen bir nöral plak oluşumu ile başlar. Bu süre içinde embriyonun dorsal ektoderminde bir çöküntü meydana gelir ve nöral yarık belirir (Resim 1). Bu yarık kısa sürede derinleşir ve iki kenarı birbiriyle kaynaşarak nöral tüp formunu almaya başlar (Resim1). Kaynaşma embriyonun merkezinden yanlara doğru devam ederek baş (cephal) ve kuyruk (caudal) olarak ilerler. Gebeliğin 23. günü nöral tüp, baş ve kuyruk kısımlarının açık kalması dışında tamamen kapanır. 28 günlük embriyoda ise serebral hemisferler tek bir orta hat şeklinde belirir¹. Bu konuda son yıllarda yapılan çalışmalarda, nöral tüp üzerindeki kapanmanın 5 farklı noktadan aynı zamanda başladığı ve fermuar şeklinde bir kapanmanın gerçekleştiği ileri sürülmektedir (site 5 in multi-site closure hypothesis). Hipoteze göre nöral tüp üzerindeki kapanma noktaları şu

şekilde belirlenmiştir: 1.kapanma noktası: yüz bölgesi; 2.kapanma noktası: merokraniyum(anensefali); 3.kapanma noktası oksiput(oksipital ensefalosel); 4.kapanma noktası: serviko-lumbar bölge; 5.kapanma noktası: sakral bölge(Resim-2). Henüz bu 5 farklı kapanma noktasında rol oynayan faktörler kesin olarak tanımlanamamıştır³⁸. Seller(1995) trizomi 13, trizomi 18 ve triploidi olgularında sakral ve lumbosakral spina bifidanın diğer NTK tiplerine oranla daha sık olduğunu saptamıştır. Bu bağlı olarak nöral tüpün bu bölgelerindeki kapanmada 13 ve 18. kromozomların üzerinde bulunan bazı genlerin sorumlu olabileceğini ileri sürmektedir¹⁸.

(Resim-1): Nöral tüpün oluşum aşamaları. Sırasıyla nöral plağın yapısı, nöral yarığın oluşumu ve nöral tüpün oluşumu (Lance Davidson 'ait)³.



(Resim-2): Nöral tüpün 5 farklı kapanma noktası(van Allen et al.,1993;Golden and Chernoff,1995)³⁸.



2.2. Nöral Tüp Kusurlarının Oluşumu

NTK, nöral tüp üzerindeki kapanma hataları sonucunda meydana gelmektedir. Nöral tüpün ön deliğinin (sefal) kapanma hataları sonucunda anensefali, ensefalosel oluşurken; arka deliğinin (kaudal) kapanma hataları sonucunda ise spina bifida ve meningomyelosele meydana gelmektedir¹. Nöral tüpün 5 farklı noktadan kapanması hipotezine göre NTK' ları bu kapanma noktalarından birinde veya iki ya da daha fazla kapanma noktasında aynı zamanda meydana gelen hatalar sonucunda oluşmaktadır. Bu hatalar, 1.kapanma noktasında yüz kusurları, 2.kapanma noktasında anensefali, 3.kapanma noktasında oksipital ensefalosel, 4.kapanma noktasında servikolumbar kusurlar, 5.kapanma noktasında sakral kusurlar, 2 ve 3.kapanma noktalarında exensefali, 3 ve 4.kapanma noktalarında iniensefali, 4 ve 5.kapanma noktalarında lumbosakral kusurlara yol açmaktadır³⁸. Bunların yanı sıra, daha az sıklıkta gözlenen kusurlar da meydana gelmektedir. Bunlar kranioraşişizis, multipl vertebral kusurlardır¹. Raşişizis terimi, sırt (dorsal), bel (lumbar) ve kuyruk sokumu (sakral) bölgelerinin tamamını veya büyük bir kısmını içine alan nöral tüpe ait kapanma hataları için kullanılmaktadır¹.

Nöral tüpe ait kapanma kusurları, sık gözlenen fetal malformasyonlar arasındadır ve sıklığı ülkeler arasında önemli farklılıklar gösterir. İrlanda, Galler, İskoçya, Mısır, Hindistan ve Çin 'de 5-8/1000 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda NTK sıklığı 2.5-5/1000 olarak bulunmuştur^{4,5}.

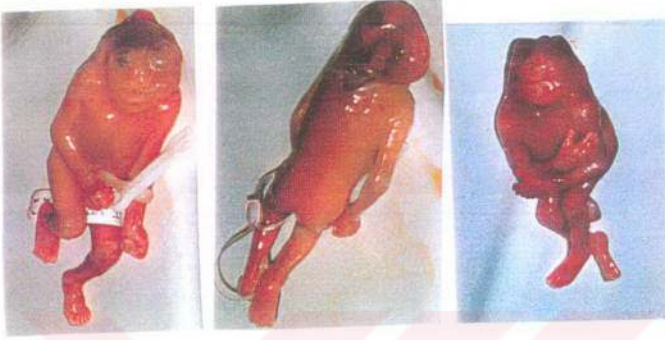
2.3.Nöral Tüp Kusurları

2.3.1.Anensefali

Anensefali, ön beynin bir bölümü olan ve beyin sonu olarak da ifade edilen telensefalonun 25.embriyolojik günde gelişmemesi ve nöral tüpün kranial kısmının kapanamaması sonucunda meydana gelir. Tüm NTK'larının %40-65 'ini oluşturmaktadır^{4,5}. Görülme sıklığı 1-5 /1000' dir⁷.Türkiye' de bu oran 1.6/1000' dir²⁴, Kız/ Erkek oranı 3:1 'dir⁶. Anensefali fetuslerin %50' sinden fazlası ölü doğarken ancak %5' i bir hafta yaşar. Hipertermi etyolojide çok suçlanmıştır. Bir çalışmada 63 anensefali olgusunun 7 tanesinde (%11) embriyogenez döneminde maternal hipertermi saptanmıştır²⁴. Olgularda yüz, şakak kemikleri, beyin sapı ve mesensefalonun (orta beyin) bir kısmı vardır. Ultrasonografik (USG) çalışmalarla tanımlanabilen ilk kusurdur⁵. Beyin dokusu kemik ya da deri ile kapalı değildir. Anensefali doğan bebekler kör, sağır, bilinçsiz olup, acıyı hissetmezler. Ancak beyin sapı olan infantlarda, beyinde fonksiyon kaybı olduğu halde, belirli uyaranlar karşısında (ses, dokunma v.s.) yanıt alınabilir. Standart bir tedavisi yoktur. Prognozu kötüdür. Doğumdan hemen sonra ya da birkaç saat içinde ölümle sonuçlanmaktadır². (Resim-3)

Bu olgulara vajinal USG ile, ilk trimesterde prenatal tanı yapılabilir. Yaklaşık olarak olguların yarısında, eşlik eden başka malformasyonlar vardır. Spina bifida, iniensefali, yarık damak, yarık dudak ve omfalocele bunlardandır²⁴. Olguların %40-50 'sinde areola vaskulozanın artmış sekresyonu nedeniyle polihidroamnios gelişmektedir^{5,24}.

(Resim-3): Anensefali.



2.3.2.Ensefalosel

Kafa kemiklerindeki lokalize bir kusurdan beyin zarlarının ve/veya beyin dokusunun dışarı çıkmasıdır. Ektodermin nöroektodermden ayrılma kusuru sonucunda oluşur. Gerçek ensefaloselde kese içinde beyin dokusu vardır. Eğer sadece meninksler kese şeklinde dışarıda ise kraniyal meningosel adı verilir. Defektlerin %75'i oksipital, %13'ü frontal ve %12'si pariyetal bölgededir. Tüm NTK'larının %5'ini oluşturmaktadır. Görülme sıklığı ise 1/2000 –1/10000 arasında değişmektedir. Frontal ensefalosel ise Asya ve Afrika ülkelerinde daha sık gözlenmektedir⁵. Kızlar daha çok etkilenir²⁴. (Resim-4)

Parakraniyal kitlenin ve kraniyumdaki kusurun gösterilmesi ile tanı konulmaktadır. Ayrıca kese içinde beyin dokusu, hidrosefali veya mikrosefali olup olmadığı araştırılmalıdır. Hidrosefali olguların %65-80'inde görülürken, spina bifida olgularının %7-15, mikrosefallerin %20'sinde görülür²⁴. Ensefalosel saptanan olgular Meckel-Gruber Sendromu (ensefalosel, postaksiyel polidaktili, polikistik böbrek) açısından değerlendirilmelidir. Bu sendrom otozomal resesif

kalıtım göstermektedir^{1,5}. Ensefalosel olguların %60' ında tedaviden sonraki zeka gelişmesi normaldir. Gerçek ensefaloselde ise mortalite %40' dır ve yaşayanlarda yüksek oranda zeka geriliği görülür²⁴.

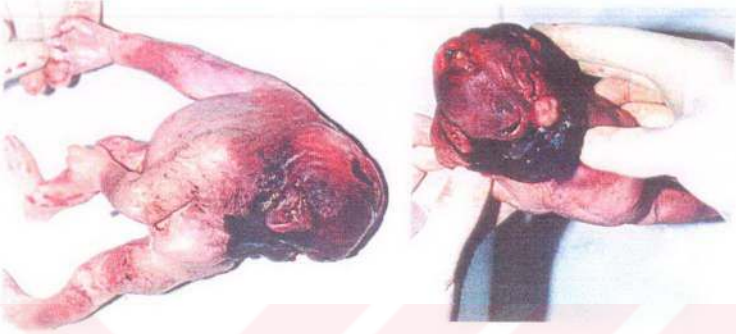
(Resim-4): Ensefalosel



2.3.3. İnienesefali

Nadir olarak gözlenen bir NTK'dur. Boyun omurlarında meydana gelen ağır kusurlar sonucunda kafanın aşırı retrofleksiyonu ile karakterizedir. Etkilenmiş yenidoğanların vücut ve kafa yapısında orantısızlık gözlenmektedir. Kafanın retrofleksiyonu ile yüz yukarıya ya da arkaya bakmaktadır. Boyun kısadır. İnienesefaliye eşlik eden anomaliler anenesefali, hidrosefalus, siklopi, mandibula hipoplazisi, yarı damak ve dudak, kardiyovasküler hastalıklar, diyafragmatik herni ve gastrointestinal malformasyonlardır. Görülme sıklığı dişilerde daha fazladır. Prognozu kötüdür. Etkilenmiş yenidoğanlar, doğumdan hemen sonra yaşamlarını yitirirler². (Resim-5)

(Resim-5): İnienesefali

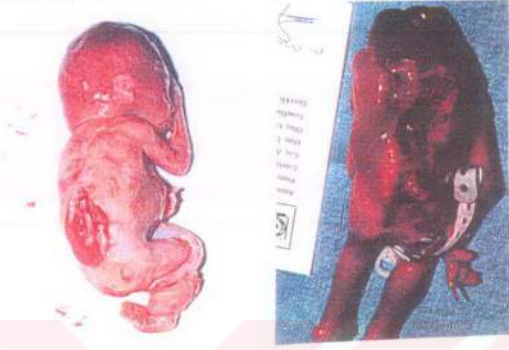


2.3.4.Spina Bifida

Dorsal vertabraların kapanma hataları sonucunda oluşan kusurlar, spina bifida oculta ile daha sık gözlenen spina bifida aperta arasında değişik derecelerde görülür. %70-80'i lumbosakral bölgede izlenir. Olguların % 20 'si kapalıdır. Nadiren torakal ve servikal bölgelerde gözlenir. NTK' larının %55 'ini oluşturur^{1,4}.

- Spina Bifida Okulta : Omurgadaki kusur cilt ile örtülüdür. Meninksler ve sinir kökleri dışarıdan izlenemez. Spina bifidanın en sık ancak en hafif şeklidir.
- Spina Bifida Aperta: Omurgadaki kusur cilt ile örtülü değildir.
- Meningosel : Kistik yapı içinde meninksler ve beyin omurilik sıvısı vardır .
- Meningomyelosel : Kistik yapı içinde nöral yapılar ile birlikte medulla spinalis bulunmaktadır^{2,5}, (Resim-6)

(Resim-6): Spina bifida ve kranioraşişizis.



Meningomyeloseel NTK'ları arasında ikinci sıklıkta görülmektedir. Olguların % 80-90 'ında birlikte hidrosefali de gözlenmektedir. Klinik olarak, alt extremitelerde paralişi, kas atrofisi, inkontinans (bağırsak ve mesane paralizisi nedeniyle oluşur) saptanmaktadır⁴. Meningomyelosele eşlik eden anomalilerden biri olan Arnold-Chiari Sendromu' nda omurgadaki kusurlu bölge içine giren spinal kord, beyin sapını ve serebellumu foramen oksipitale magnumdan omurganın kuyruk bölgesine doğru çekilir⁵. Bu sendromun 4 tipi tarif edilmiştir. Tip 1' de serebellum tonsilleri, Tip 2' de serebellum tonsilleri, pons, medulla oblangata ve IV.ventrikül foramen magnumdan omurganın kuyruk bölgesine doğru çekilmiştir. Tip 3' de ise serebellum ve medulla oblangata servikal meningomyelosele içine girmiştir. Tip 4' de kuyruk bölgesine çekilme olmadan serebellum hipoplazisi vardır. Bunlar arasında sıklıkla gözlenen tip 2' dir²⁴.

Ultrasonografi ve 16-18. gebelik haftalarında anne serumunda ve amnion sıvısında alfa-fetoprotein (AFP) , amnion sıvısında asetil kolinesteraz (ACHE) ölçümleri ile prenatal tanısı yapılabilmektedir. Tedavide nörolojik, ortopedik ve ürolojik yaklaşımlar gereklidir^{1,4,5}.

2.3.5.Dermal Sinus

Orta hat üzerinde meydana gelen, nöral tüpe ait küçük bir kapanma kusurudur. Sıklıkla bel bölgesinde, seyrek olarak kuyruk sokumu bölgesinde gelişmektedir. Bu olgularda menenjit riski artmıştır. Bu kusur küçük bir hemanjiom ya da kıllarla örtülü olabilir¹.

2.3.6.Nöroenterik Kist

Embriyonun erken dönemlerinde nöral doku oluşurken, endodermal dokuda meydana gelen nadir lezyonlardır. Epitelyum tabakasından köken alan ve spinal kanalın içinde kistik oluşumlar ile izlenen bu anomali, sıklıkla torakal ve servikal vertebraların alt bölgelerinde oluşur. Klinik olarak spinal kord tümörleri ya da subaraknoid boşlukta enfeksiyon ile kendini gösterir¹.

2.4. NTK ' ları ile Birlikte Sık Gözlenen Merkezi Sinir Sistemi

Anomalileri

2.4.1.Hidrosefali

Hidrosefali, kromozom ve gen düzeyindeki değişiklikler, intrauterin yaşamda oluşan kafa içi kanamalar ve enfeksiyonlara bağlı olarak meydana gelmektedir. Görülme sıklığı 0.5-3 /1000' dir. Olguların %20' sinde etiyoloji belirlenememektedir⁶. Beyin omurilik sıvısının dolaşımında tıkanma olup olmamasına göre obstrüktif (nonkominikan) ve kominikan tip hidrosefali olarak ikiye ayrılabilir¹. Bu ayrım, tanıda izlenecek yol ve tekrarlama risklerinin belirlenmesinde önemlidir⁵. (Resim-7)

Hidrosefalinin tekrarlama riskinin %2' den az olduğu bildirilmiştir. Tüm hidrosefali olguların %2-3' ü Dandy- Walker sendromuna bağlıdır⁵. Dandy Walker ve Meckel Gruber sendromları, otozomal resesif kalıtım gösterirler.

Aquaduktus Stenoza X' e bağılı geçiş gösterdiğinden bu olgularda, tekrarlama riski erkekler için %50' dir⁵. NTK' ları ile birlikte gözlenen hidrosefali olgularının tekrarlama riski yine NTK' larının tekrarlama riski ile ilişkilidir. Trizomilerde tekrarlama riski %1 kadardır. Prenatal tanı, USG ile ventrikül genişlikleri kontrol edilerek yapılabilmektedir⁵.

(Resim-7): Hidrosefali ve meningomyeloselin birlikte gözleendiğı olgu.



2.4.2.Holoprosensefali

Holoprosensefali, embriyolojik gelişimin 35-42. günleri arasında prosensefalonun (ön beyin) çeşitli derecelerde yetersiz bölünmesi ile meydana gelmektedir. Prosensefalonun yetersiz bölünmesi sonucunda farklı derecelerde yüze ait düzensizlikler oluşmaktadır. En önemlileri, siklopi, etnosefali, sebosefali ve premaksiller agenezi'dir⁵. Holoprosensefaliye %50-70 oranında kromozomal düzensizlikler eşlik etmektedir. En sık gözlenen kromozomal düzensizlik trizomi 13' tür⁹. Trizomi 13 olgularının %62' sinde holoprosensefali olduğu bildirilmiştir. Ayrıca trizomi 18, triploidi, del 13q, del 18p, del 7q, dup 13q, dup 3p ve del(2p21) saptandığı da bildirilmektedir²⁴. Görölme sıklığı 0.6-1.9/10000' dur. Tekrarlama riski %6 olarak bildirilmiştir⁹. (Resim-8)

(Resim-8): Holoprosensefali ve sakral meningomyeloselin birlikte

gözleendiği olgu.



2.5. NTK'ları ile birlikte görülen diğer sistem anomalleri

NTK 'nın farklı formlarını, kromozomal düzensizliklerle ve gen düzeyindeki mutasyonlara bağlı olarak meydana gelen diğer malformasyonlarla birlikte farklı sıklıklarda görmek mümkündür¹⁰.

(Tablo-1): NTK' larının farklı sıklıklarda gözleendiği hastalıklar¹⁰.

Hastalığın adı	NTK formları
Trizomi 18	%10 -↓ Meningomyelosel
Trizomi 13	%50-↓ Meningomyelosel
	%50-↑ Holoprosensefali
Trizomi 8	Spina bifida okulta
Trizomi 9	Düşük sıklıkta meningoel
Triploidi /Miksooplidi	%50-↓ Meningomyelosel
Rubinstein-Taybi Sendromu	Spina bifida okulta
Hallerman-Streeff Sendromu	Spina bifida

<u>Hastalığın adı</u>	<u>NTK formları</u>
Neu-Laxova Sendromu	Spina bifida
Meckel-Gruber Sendromu	Düşük sıklıkta ensefalosel
Pallister-Hall Sendromu	Oksipital ensefalosel, anensefali
Hydrocephalus Sendromu	Anensefali
Walker-Warburg Sendromu	%24 oksipital ensefalosel
Freeman-Sheldon Sendromu	Düşük sıklıkta spina bifida oculta
Frontonasal Dysplasia Sendromu	Anterior bazal ensefalosel
Fraser Sendromu	Meningomyelosel
Waardenburg Sendromu Tip 1-2	Düşük sıklıkta spina bifida
Cervico-oculo-acoustic Sendromu	NTK
Larsen Sendromu	Spina bifida, oksipital meningoşel
Roberts-SC Phocomelia Sendromu	Düşük sıklıkta frontal ensefalosel
Facio-Genito-Popliteal Sendromu	Düşük sıklıkta spina bifida oculta
Child Sendromu	Meningomyelosel
Adams-Oliver Sendromu	Ensefalosel
Fanconi Pancytopenia Sendromu	NTK
Radial aplasia/Thrombocytopenia Sendromu	Düşük sıklıkta spina bifida
Diastrophic Dysplasia	Spina bifida okulta
Craniosynostosis Radial Aplasia Sendromu	Düşük sıklıkta spina bifida
Nail-Patella Sendromu	Düşük sıklıkta spina bifida
Marfan Sendromu	Meningosel
Goltz Sendromu	Spina bifida okulta

<u>Hastalığın adı</u>	<u>NTK formları</u>
Klippel- Fell Sekansı	Meningomyelosel, iniensefali
Alcardı Sendromu	Spina bifida
Caudal Displasia Sekansı	Düşük sıklıkta meningomyelosel
Erken amniyon yırtılma sekansı	Ensefalosel
Limb-Body Wall Kompleksi	Anterior ensefalosel
Cerebro-Costo-Mandibular Sendromu	Meningomyelosel
Ocula-Costo-Mandibular Sendromu	Oksipital ensefalosel
Neurofibromatozis	Spina bifida
Fetal Alkol Etkileri	Meningomyelosel
Fetal Rubella Etkileri	Meningosel
Fetal Valproik asit etkileri	Meningomyelosel
Fetal Aminopterin/Methotrexate Sendromu	NTK
Arteriohepatic Düzensizlik	Spina bifida okulta
Annenin ateşli hastalıkları	%10 oksipital ensefalosel, anensefali, meningomyelosel.

2.6. NTK ' nın Etiyolojisi

NTK 'larının etiyolojisinde multifaktöriyel poligenik kalıtım ve önemli ölçüde çevresel faktörler rol oynamaktadır. Multifaktöriyel poligenik kalıtım gösteren bozukluklar, bir ya da birkaç genin, çevresel veya diğer bilinmeyen faktörlerin etkisi altında kalarak, ortaya çıkardığı hastalıklar grubudur. Bu hastalıklar, belirli bir eşik düzeyinin aşılması durumunda fenotipik olarak ifadelenirler. Etkilenen bireylerin yakınlarında da multifaktöriyel poligenik kalıtım gösteren hastalıkların ortaya çıkma riski artış göstermektedir. Riskin artmasına yol açan faktörler şunlardır⁴ :

- Hastalığın daha ciddi formunun olması.
- Hasta bireye olan akrabalığın yakınlık derecesi (Tablo-1)
- Aile bireyleri arasında birden fazla hasta bireyin bulunması (Tablo-2)
- Hasta bireyin cinsiyeti ⁴.

	Yarık damak ve/veya yarık dudak(Londra)	Talipes Equinovarus (Exeter)	Spina bifida ve anensefali (Londra)	Spina bifida ve anensefali (Wales)
Doğum sıklığı	1/1000	1.2/1000	2/1000	7.7/1000
Aile modelleri				
1 ^o akraba	X 40	X 30	X 15	X 7
2 ^o akraba	X 7	X 5	-	-
3 ^o akraba	X 3	X 2	X 2	X 1.5

(Tablo-2): Farklı aile modellerinde anensefali ve spina bifidanın diğer yaygın bazı malformasyonlarla karşılaştırılması (Carter-1974)⁶.

AİLE HİKAYESİ/ YAŞ	%	ORAN
ANTK' lu bir çocuk varsa	2	1/50
ANTK' lu iki çocuk varsa	5	1/20
ANTK' lu üç çocuk varsa	10	1/10
Hasta, bir ANTK ise	2	1/50
Hasta ANTK' lu ise ve ANTK' lu bir çocuk sahibi ise	6.5	1/15
Hasta ANTK' lu kardeş ise	2	1/50
Omurga ya da spinal kusurla doğan bir çocuk varsa	2	1/50
ANTK' lu bir çocuğa sahip teyze varsa	1	1/100
Epilepsi tedavisinde- Valproik asit ve/veya Karbamazepine kullanımı varsa	1.5	1/66
ANTK' lu 1. Ya da 2.derece diğer akrabalık durumunda	0.3	1/333
Anne yaşı 35 ve üzerinde ise	0.33	1/300
Anne yaşı 35 yaşın altında ise	0.14	1/700

(Tablo-3): Açık nöral tüp kusurlu (ANTK) bir bebeğe sahip olma riski⁴⁷.

2.6.1. NTK' larına eşlik eden kromozomal düzensizlikleri:

Merkezi sinir sistemi (MSS) anomalilerinin ve NTK' larının büyük çoğunluğu multifaktöriyeldir. Triploidi, trizomi 13, trizomi 18 ve bazı dengesiz translokasyonlar nadir de olsa NTK' larında saptanmıştır²⁴.

Holoprosensefalik yüz görünümüne sahip, anensefalik olarak doğan bir olguda, kromozom analizi sonucunda ring kromozom 18 bildirilmiştir¹⁵.

Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada, doğumdan sonra yaşayan trizomi 18 vakalarında NTK sıklığı %6.2 olarak bulunmuştur. Omurga kusuru ile doğan fetuslarda trizomi 18 sıklığının önceden daha yüksek olduğu tahmin edilmekteydi. Bunun temelini, myelodisplazili 117 olgunun bir tanesinde trizomi 18 bulunmasına dayandığı düşünülmektedir. Bu gözlemler NTK ile doğan olguların dikkatli takibini ve NTK' lu fetuslerde amniyosentezle karyotip tayini yapılmasının gerekliliğini vurgulamaktadır¹⁶.

Ektopia kordis, oksipital meningoel ve trizomi 18' e ait fenotipik özellikler gösteren prematür bir olguda kromozom analizi sonucunda 47,XX,+18 karyotipi tespit edilmiştir¹⁷.

USG takibinde polihidroamniyos ve anensefali saptanan 25 haftalık fetal bir olguda, kromozom analizi sonucunda 47,XY,+18 karyotipi bildirilmiştir. Klinik muayenede 268 g olan fetusta, total kraniyoraşışizis ve torako-abdominoşizisle birlikte düşük kulak, kısa boyun, yüksek yerleşimli damak ve mikrognati gözlenmiştir¹⁸.

14 haftalık spontan düşük materyalinde yapılan klinik muayenede kistik lumbosakral spina bifida gözlenmiştir. Sitogenetik analiz sonucunda da trizomi 9 tespit edilmiştir¹⁹.

33 haftalık, düşük östriol düzeyi nedeniyle amniyosentez yapılan bir olguda ring kromozom 13 tespit edilmiştir. Klinik muayenede, anensefali bir fetus gözlenmiştir. Ayrıca parsiyel otopsi ile çeşitli organ düzensizlikleri de saptanmıştır²⁰.

19 haftalık, anne serumunda alfa fetoprotein (MSAFP) düzeyi 2.5 MoM' un üzerinde olan, USG takibinde gelişme geriliği, kardiyomegali, oksipital ensefalosel saptanan bir olguda kromozom analizi sonucunda 46,XX,del(13)(pter-q21) karyotipi saptanmıştır²¹.

13. kromozom değişikliklerinde de NTK bildirilmiştir. Literatürde trizomi 13 ile NTK ilişkisini gösteren az sayıda olgu sunumu mevcuttur²². NTK' larında, 13. kromozomun q koluna ait delesyonlar gözlemlendiği bildirilmiştir. Lumbosakral meningoel gözlenen bir olguda sitogenetik ve FISH çalışmaları sonucunda *de novo* 46,XY,del(13)(q33.2-qter) karyotipi saptanmıştır. Mikrosatellit markerler kullanılarak yapılan çalışmada, 13q33-34 bölgesinin, NTK 'larının oluşumunda önemli bir loküs olabileceği ileri sürülmüştür⁴⁶.

20 haftalık, fetal USG takibi sonucunda holoprosensefali ve lumbosakral meningomyelosel gözlenen bir olguda sitogenetik analiz sonucunda 3 no' lu kromozomun kısa kolunda duplikasyon saptanmıştır [46,XY,der(3)del(3)(p26) dup(3)(p26-p21.3)]. 3 no' lu kromozomun kısa kolunda gözlenen bu tip düzensizliklerin, holoprosensefali ile olan ilişkisi bildirilmiştir. Bu düzensizliğin meningomyelosel olgularında ilk kez gözlemlendiği bildirilmiş ve 3 no'lu kromozomun kısa kolu üzerinde, sinir sisteminin embriyolojik gelişiminde rol oynayan gen ya da genlerin lokalize olabileceği ileri sürülmüştür²³.

Oksipital ensefalosel, ambigu genitalite, kapalı anus, omfalosel ve tek taraflı hidronefroz gözlenen bir olguda parsiyel trizomi 6q bildirilmiştir

[46,XY,t(6;22)(q21;p13)]. Bu çalışmada anne ve anneanneninin dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğu belirlenmiştir²⁵.

NTK' lu çocukların %5' inde konjenital kalp bozuklukları, yarık damak ve yarık dudak gözlenmektedir. Bu anomalilerde de multifaktöriyel kalıtımın etkili olduğu bilinmektedir. Sitogenetik bir çalışmada, konjenital kalp bozukluğu ve meningosel gözlenen üç olguda 22q11 delesyonu bildirilmiştir. Bu üç olgunun ikisinde Velo–Cardio–Facial sendromu (VCFS), diğerinde de Di George Sekansı' na ait bulgular saptanmıştır. Benzer sitogenetik çalışmalarla NTK' lu bazı olgularda 22q11 delesyonu bildirilmiştir^{26,27}.

Serviko-torakal raşışizis ve anensefali saptanan bir fetüste sitogenetik analiz sonucunda 46,X,del(Xp)(p22.1) karyotipi belirlenmiştir. Parsiyel otopsi sonucunda da, vücudun sol tarafında diyafragma hernisi, aynı tarafta akciğer hipoplazisi, atnalı böbrek ve adrenal gland hipoplazisi gözlenmiştir²⁸.

46,XX,t(2;5)(p23;p15) karyotipi tespit edilen dengeli translokasyon taşıyıcısı bir kadının, dünyaya getirdiği bir anensefalik olguda 46,XY,add(5)(pter) karyotipi tespit edilmiştir. Kadının, yaşayan üç çocuğundan ikisinin dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğu ve diğer iki hamileliğinde de düzensiz karyotip yapısı saptandığı bildirilmiştir (trizomi 2p23-2pter ve monozomi 5p15-5pter). 2p23-2pter bölgesinin nöral tüpün gelişiminde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir²⁹. Bir diğer anensefalik olguda, ebeveynlerden birinde belirlenen t(2;15)(p21;q26) karyotip yapısına bağlı olarak parsiyel trizomi 2p21-pter ve monozomi 15q26-qter düzensizliği saptandığı bildirilmiştir. Fizik muayenede anensefali ve postaksiyal polidaktili gözlenmiştir. Bu olgu da ilk olguda olduğu gibi

2p de bulunan bir genin veya genlerin nöral tüpün kapanmasında rol oynadığını düşündürmektedir³⁰.

2.6.2.NTK' na neden olan gen düzeyindeki değişiklikler

Folik asit, B₁₂ vitamini ve çinko, DNA ve RNA biyosentezi ile ilgili enzimlerin kofaktörü olarak rol oynarlar. Doğal folat ve folik asit metabolitleri çeşitli donörlerden (özellikle serin) tek karbon kabul etmesi nedeniyle, DNA bazlarının (guanin, adenin, timin) biyosentezi için bir karbon ünitesi sağlar (Şekil–1). Mitoz bölünme aktivitesi, özellikle pek çok anomali için kritik dönem olan 3. ve 8. embriyonik gelişim haftalarında oldukça aktiftir. Bu dönemde, hücrenin nükleik asit sentezini artırma kabiliyetinin, folat ve diğer vitaminlerin eksikliği tarafından engellenmesi, hücre fonksiyonunda düzensizliklere neden olur. Bu durum ise mitoz bölünme düzensizliklerine ve konjenital anomalilerin oluşmasına neden olur¹¹.

Folat metabolizmasını kontrol altında tutan genlerde meydana gelen bazı değişimlerin, NTK için risk oluşturduğu ileri sürülmektedir. Özellikle Metilentetrahidrofolat Reduktaz (MTHFR) geni bunlardan en önemlisidir. Bu gen 1p36.3 bölgesinde lokalizedir. Bu gen üzerinde oluşan mutasyonlar hiperhomosisteinemi'ye yol açmaktadır. Gelişme geriliği, ciddi mental retardasyon, perinatal ölümler, psikiyatrik bozukluklar, ileri yaşlarda ortaya çıkan nörodejeneratif bozukluklar izlenen bulgulardır. 677 C-T; 1298 C-A mutasyonları bu gen üzerinde en çok çalışılan mutasyonlardır. Etnik kökene göre genlerin önem derecesi farklı olduğu için, yapılan çalışmaların sonuçları da ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir⁴.

Eskes ve arkadaşları tarafından NTK' larının büyük bir bölümünde, MTHFR geninin genetik polimorfizminden kaynaklanan hiperhomosisteinemi

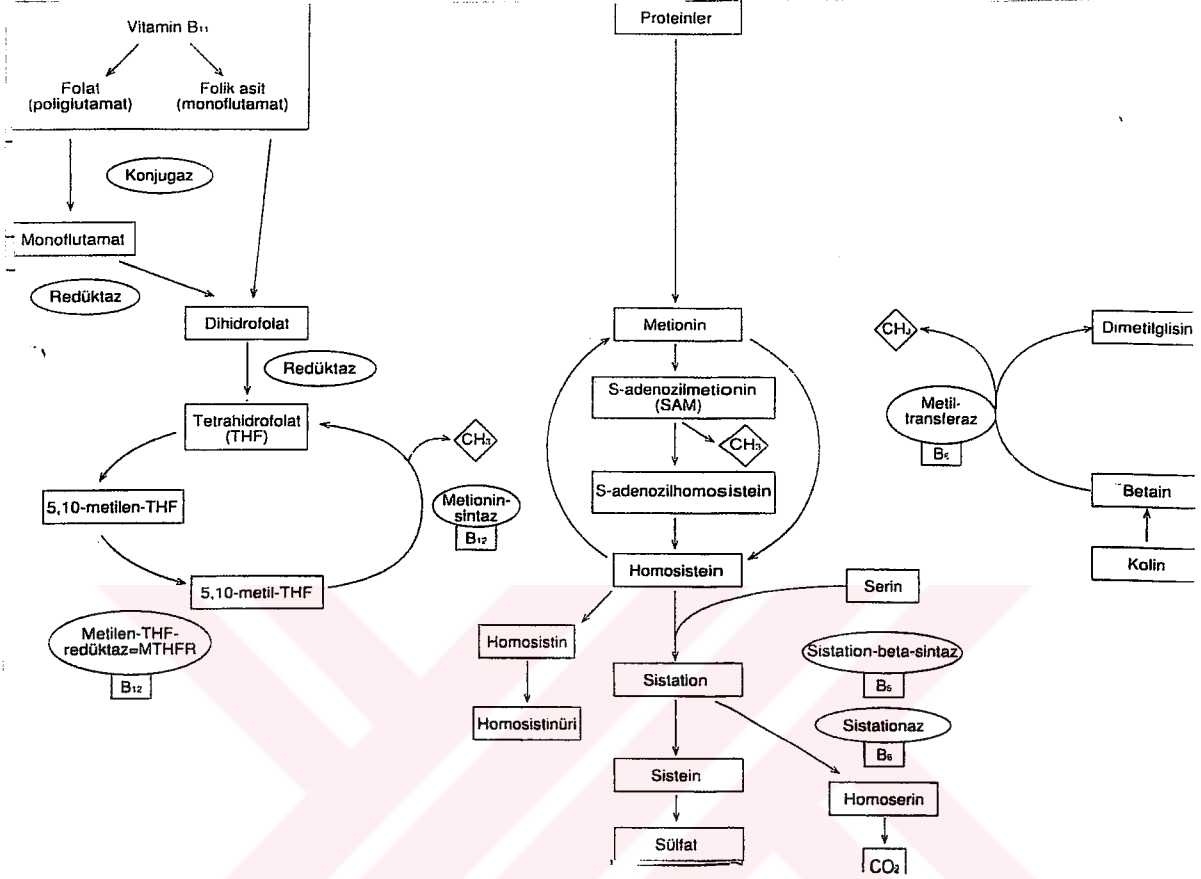
ve/veya metionin noksanlığına bağlı olası mekanizmalar tespit edilmiştir. Bu mekanizmadan elde edilen veriler NTK'nın sıklığının azaltılabileceğini göstermektedir. Çünkü folat-folik asit ve diğer bazı vitaminler MTHFR geninin genetik varyasyonlarının etkilerini nötralize edebilir. 5-metil-tetrahidrofolatın bir metil grubu, homosisteini tekrar metionine dönüştürmek için metionin sentaz tarafından kullanılır. Bu enzimin koenzimi B₁₂ vitaminidir. Bu süreçteki bir bozukluk, proteinler, lipidler ve miyelin gibi önemli bileşiklerin metilasyonunda noksanlığa yol açar. B₆ vitamini de homosistein metabolizmasında önemli bir rol oynar (Şekil-1)^{31,32}.

Wenstrom, homosistein metabolizmasındaki değişikliklere spesifik bir gen mutasyonunun öncü olduğunu NTK' lu olgularda yaptığı çalışmada göstermiştir. Bu çalışmada nöral tüpün 5 farklı noktadan kapanmasına ait bozukluklarda amniyotik sıvıdaki anormal homosistein düzeyleri ile spesifik gen mutasyonları arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Çalışmada 5,10-metilentetrahidrofolat reduktaz geninde 677C-T mutasyonu ve amniyotik sıvıda homosistein düzeyleri ölçülmüş, NTK' lu olgularla kontrol grubu arasında karşılaştırma yapılmıştır. NTK' lu olguların %56' sında özellikle anensefali ve sakral kusurlarda normal MTHFR gen alelleri ve amniyotik sıvıda normal homosistein düzeyleri saptanmıştır(1.85 mikromol/L). Serviko-lumbar, lumbo-sakral omurga kusurlarıyla ve oksipital ensefaloselde, MTHFR geninin 677C-T mutasyonu ile bu kusurlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır³⁸.

2.6.3. NTK' ları etyolojisinde etkili çevresel faktörler:

Annedeki folik asit, B₁₂ vitamini ve çinko eksikliğine neden olan beslenme bozukluğu, maternal diabetes mellitus, gebelikte valproik asit kullanımı (epilepsi tedavisi), aminopterin kullanımı, maternal alkolizm gibi çeşitli teratojen faktörler ve hipertermiye yol açan hastalıklar NTK ' larının oluşmasına neden olan önemli çevresel etkenlerden bazılarıdır¹¹. 2. Dünya savaşıdan sonra Almanya ve Hollanda' da NTK ile diyetle ilgili eksiklikler arasında ilişki olduğu saptanmış, ayrıca bu faktörün İngiltere' deki düşük sosyoekonomik toplum kesimleri içinde söz konusu olduğu kaydedilmiştir³³. Smithells ve arkadaşları, gebeliğinin ilk trimesterindeki 900 yoksul kadın üzerinde yürüttükleri araştırmada, eritrosit folat düzeyi, lökosit C vitamini düzeyleri ile eritrosit riboflavin düzeyinin anlamlı ölçüde düşük olduğunu, ayrıca bebeklerinde NTK bulunan 7 kadında ise bu vitamin düzeylerinin daha da düşük olduğunu ortaya koydular³⁴. Ülkemizde NTK'lu bebek dünyaya getiren Türk anneler üzerinde yapılan bir çalışmada da 54 anneden sadece %11.7'sinde plazma folat düzeyleri normalin altında belirlenmiştir⁴.

Yüksek doz radyasyon alımının da NTK sıklığını artırdığı ileri sürülmektedir. Bu düşünce büyük oranda radyoaktif kirliliğe neden olan Çernobil felaketinin etkileri üzerinde yapılan araştırmalarla da gösterilmeye çalışılmıştır. Çernobil Faciası 1986 yılının Nisan ayında meydana gelmiş ve yaklaşık olarak 30 km' lik bir bölgeyi etkilemiştir. Çalışmalar bu facianın üreme olayları ile olan ilişkisi dikkate alınarak yapılmıştır. Elde edilen bazı bulgulara göre eski Batı Berlin' de trizomi 21 olgularının sıklığında ve Türkiye' de de NTK sıklığında artış olduğu gösterilmiştir³⁵.

(Şekil-1): Folik asit, B₁₂ ve metionin metabolizması³¹.

2.7.NTK' larının Önlenmesi

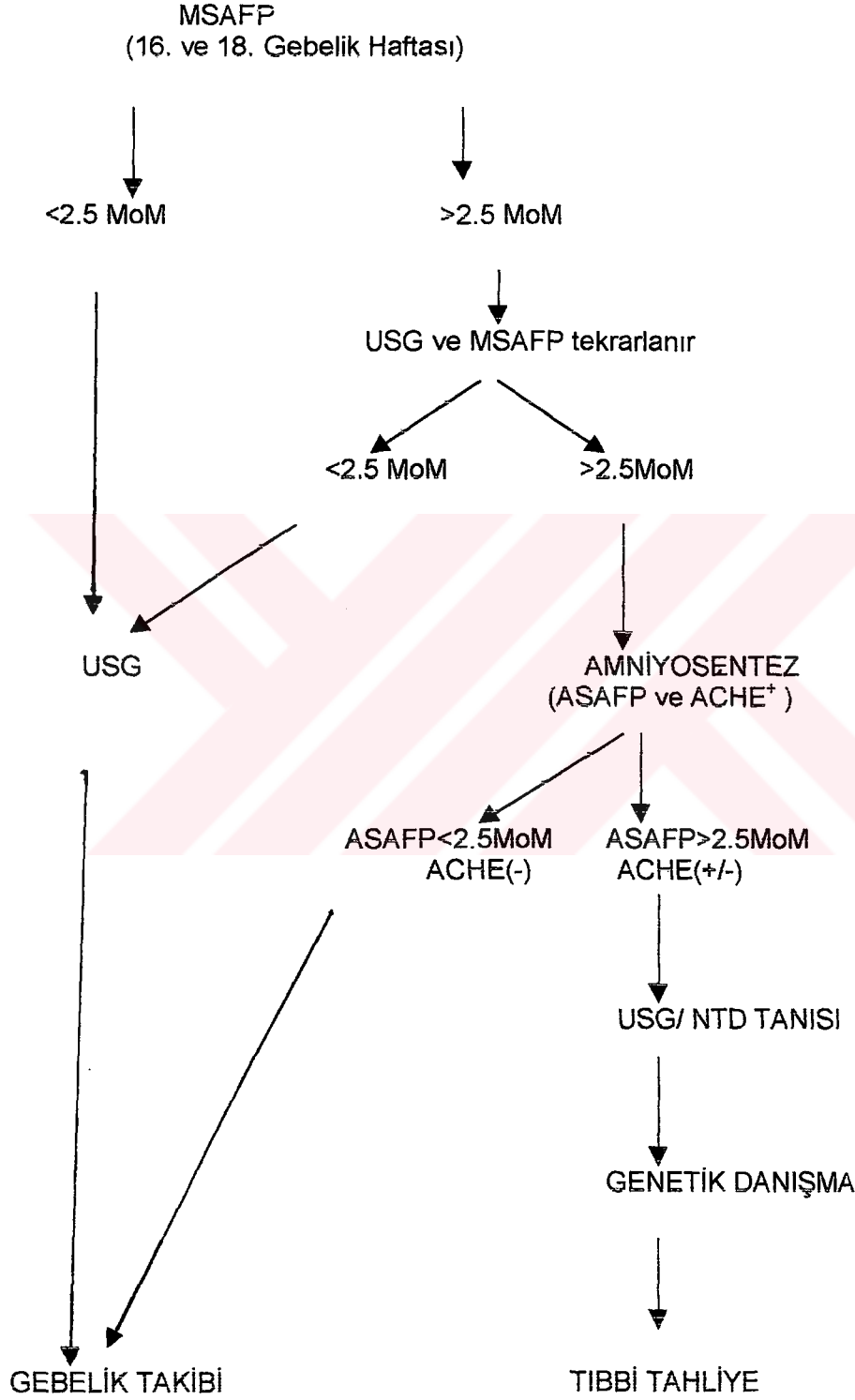
NTK 'larının önlenmesinde folik asit replasmanı önerilmektedir.

Tıbbi Araştırma Komisyonu'nun (MRC-Medical Research Concil), çalışmaları sonucunda konsepsiyon öncesi dönemde, belirli dozda folik asit (4 mg/gün) alımı ile NTK' larının tekrarlama oranında düşüş olduğu tespit edilmiştir.¹² Ayrıca hamileliğin ilk 6 haftasında, folik asit içeren multivitamin kullanımının NTK sıklığını %50-70 oranında azalttığı gösterilmiştir^{13,14}.

2.8.NTK' larının Prenatal Tanısı

Alfa-fetoprotein (AFP), fetal dolaşımında en çok bulunan fetusa özgü bir protein olması nedeniyle açık malformasyonlarda etkinliğini ispatlamış bir göstergedir. Amniyotik sıvıdaki AFP konsantrasyonu 14.gebelik haftasında en üst düzeye yükselir (18000 µg/lt) ve haftada %12' lik düşüşlerle giderek azalır. Gebelikte anne serumundaki AFP düzeyleri sabit bir artışla 32.haftada 500 µg/lt ' ye ulaşan bir pik yapar, daha sonra azalır. MSAFP taramasının yapıldığı optimum süre olan 16-18.gebelik haftalarında 28 µg/lt (16.hafta) ve 40 µg/ lt (18.hafta) arasında seyreder. Her hafta için %15' lik bir artış gösterir. AFP değerlerini tanısal amaçla kullanmadan önce referans değerleri bilinmelidir. Anensefali olgularının %90' ında amniyotik sıvı ve anne serumunda AFP düzeyi yüksektir. Açık spina bifida olgularının %97' sinde amniyon sıvısında,%75-85' inde anne serumunda AFP düzeyleri yüksek bulunmuştur. Normal, açık spina bifidalı ve anensefalili olgulardaki AFP düzeyinin medyanı normal olgularda 1.0, spina bifidada 3.8 ve anensefalide 6.6 bildirilmiştir⁴⁸.

Anne serumunda AFP, HCG (insan koryonik gonadotropin hormonu) ve uE3 (serbest östriol hormonu) düzeylerinin incelendiği *Üçlü Tarama Testi* 16-20., ideal olarak 16-18. gebelik haftaları arasında yapılmalıdır. En uygunu gebelik haftasının USG ile saptanmasıdır. Bu dönemde, her üç parametrenin de normal popülasyonla riskli grup arasındaki dağılımları maksimum farklılık göstermekte ve belirleyicilik özelliği en yüksek düzeye ulaşmaktadır. İlerleyen gebelik haftalarında, açık NTK' larına rağmen MSAFP (anne serumundaki AFP) değeri normal çıkabilmektedir. Bu zaman dilimi psikolojik ve diğer tıbbi nedenler açısından son derece önemlidir³⁶.

(Şekil-2): Üçlü Tarama Testi Uygulaması³⁶.

3.GEREÇLER VE YÖNTEM

Bu çalışma Eylül 1999-Eylül 2000 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır. Çalışma NTK'lu 42 olguda yürütülmüştür. Olgulara ait aile öyküsü bulgular bölümünde verilmiştir. Çalışma kapsamına NTK gözlenen yenidoğanlar ile prenatal tanı sonuçlarına göre yasal tahliye kararı uygulanan NTK' lu bebekler katılmıştır. Bu olgulardan alınan heparinize intravenöz, intrakardiyak ve kordon kanı örneklerinden lenfosit kültürü ile kromozom analizi yapılmıştır.

3.1.GEREÇLER

3.1.1. Tamponlar ve Çözeltiler

- **Fosfat tamponlu tuz çözeltisi(PBS)**

NaCl	8.0 g
KCl	0.2 g
Na ₂ HPO ₄	1.246 g
KH ₂ PO ₄	0.2 g

1 litre distile suda çözülüp, pH ' sı 7.4 'e ayarlanarak oda ısısında saklandı.

- **Kültür Ortamı**

RPMI- HEPES Medium	100.0 ml
Fetal Calf Serumu	25.0 ml
L- Glutamin	2.0 ml
Fitohemaglutinin	2.5 ml

Penisilin – Streptomisin 1.0 ml

- **Kolşisin Çözeltisi**

Kolşisin 10 µg / ml

+4-+8 °C ' de saklanır.

- **Hipotonik Çözeltisi**

KCl 0.56 g

100 ml distile suda çözülüp oda ısısında saklandı.

- **Fiksatif Çözeltisi**

Metanol : Glasial Asetik Asit 3:1

0 °C ' de saklandı.

- **A Solüsyonu**

$K_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ 9.073 g

1000 ml distile suda çözülüp, pH 7.4 ' e ayarlanarak, oda ısısında saklandı.

- **B Solüsyonu**

$Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ 6.9 g

1000 ml distile suda çözülüp, pH 7.4 ' e ayarlanarak, oda ısısında saklandı.

- **% 5'lik Giemsa Boyası**

A solüsyonu 53 ml

B solüsyonu 47 ml

Giemsa boyası 3 ml

pH'sı 6.8'e ayarlanarak oda ısısında kullanıldı.

3.1.2 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

NaCl	Merck
KCl	Merck
Na ₂ HPO ₄ .2H ₂ O	Merck
KH ₂ PO ₄	Merck
RPMI 1640	Sigma (Biochrom)
Fetal Calf Serum	Seromed (Biochrom)
L- Glutamin	Seromed (Biochrom)
Fitohemaglutinin	Seromed (Biochrom)
Penisilin – Streptomisin	Seromed (Biochrom)
Metanol	Merck
Glasial Asetik Asit	Merck
NaH ₂ PO ₄ .2H ₂ O	Merck
Tripsin 1:250	Sigma
Giemsa	Diagnostica Merck
Colcemide	Seromed

Distile Su

3.1.3. Çalışmada Kullanılan Araçlar ve Gereçler

Santrifüj	(Hettich Universal 30 F)
Kültür tüpü 15 ml	(Falcon)
37 °C Inkübatör	
65 °C Pastör Fırını	
Vorteks	
Bek	

3.2. YÖNTEMLER

3.2.1.Lenfosit Hücre Kültürünün Hazırlanması

Bu çalışmada, Gosden'en lenfosit kültürü tekniği örnek alınarak laboratuvar koşullarına modifiye edilmiştir.

Her olgu için hazırlanan 15 ml'lik kültür tüplerine 5 ml kültür ortamı konuldu. Kültür ortamlarına 8 'er damla kan damlatılarak ekim yapıldı. 45° lik açı ile 37° C de çalışan inkübatöre yerleştirildi (72 saatlik inkübasyon). Inkübasyonun 70. saatinde 0.1ml kolşisin kültür ortamına eklenerek 2 saat 37 °C' de inkübe edilerek elde edilen mitozlar metafaz aşamasında durduruldu. Sonra tüpler 800 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Tüplerin süpernatant kısmı atıldı, vorteksle karıştırma sırasında 0.075 M KCl hipotonik çözeltisinden 6 ml eklendi. Tüpler 30 dakika beklemek üzere tekrar inkübatöre kaldırıldı .Bu sürenin sonunda tüpler yine 800 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi, süpernatant kısmı atıldıktan sonra

vorteksle karıştırma sırasında taze ve soğuk olan 6 ml fiksatif, damla damla eklendi. Bir gece beklemek üzere tüpler -20°C ' ye kaldırıldı. Santrifüj işleminden sonra üzerleri atılan kültür tüplerine fiksatif çözeltisi eklendi ve bu yıkama işlemi en az 3 defa olmak üzere berrak bir görüntü elde edilene kadar tekrarlandı. Son aşamada fiksatif ve hücre çökeltisi, pastör pipetiyle karıştırıldıktan sonra, elde edilen hücreler temiz, soğuk ve nemli lamlara 30 cm yüksekten ve 45° lik açı ile tutularak damlatıldı. Hazırlanan preparatlar bir gün süreyle 56°C ' lik etüvde kurutuldu. GTG bantlama için hazırlanan preparatlar Tripsin-Giems a Bantlama tekniği ile bantlandı ³⁷.

3.2.2. Tripsin-Giems a Bantlama Tekniği

Bu çalışmada Benn'in kromozom boyama ve bantlama tekniği örnek alınmıştır. Ancak Gurr' in solüsyonu temin edilemediği için Seuranson solüsyonu (solüsyon A ve solüsyon B)kullanılmıştır.

1.şaleye 80 ml PBS tamponu içinde eritilmiş 40 mg tripsin çözeltisi (37°C ' ye ısıtılarak kullanıldı), 2. şaleye 80 ml PBS tamponu ($+4^{\circ}\text{C}$ ' ye kadar soğutulularak kullanıldı), 3.şaleye 53 ml A solüsyonu, 47 ml B solüsyonu ve 3 ml Giemsa boyası, 4 .ve 5. şalelere distile su konuldu. Boyanmanın kalitesine göre süre ayarlanarak preparatlar sırasıyla şalelerdeki çözeltilerden geçirildiler. Oda ısısında kurutulduktan sonra ışık mikroskobu ile değerlendirildi ³⁷.

4. BULGULAR

Eylül 1999-Eylül 2000' i kapsayan bir yıllık dönemde Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde incelenen 5290 olgunun 75' inde NTK tespit edilmiştir. Çalışma kapsamına, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine gönderilen NTK' lu olgular, prenatal tanı yöntemleri ile NTK saptandığı için yasal tahliye uygulanmış olan toplam 42 olgu alınmıştır. Olguların aile öyküsüne ait bilgiler aşağıda verilmiştir:

Anne yaşı:

<u>20 yaş ve altı</u>	<u>21-30 yaş arası</u>	<u>30 yaş ve üstü</u>
5	31	6

Gebelik sayısı:

<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>3' den fazla</u>	<u>Düşük/kürtaj</u>
24	10	6	2	2

NTK' lı bir çocuğu olan anne öyküsü : 2 (her ikisi de ensefalosel)

Başka bir anomalili çocuğu olan anne öyküsü : 1(hidrosefali)

Sağlıklı bir çocuğu olan anne sayısı: 8

Sağlıklı iki çocuğu olan anne sayısı: 7

Sigara kullanan anne sayısı: 5

İlaç kullanan anne sayısı:5

Alkol kullanan, radyasyona maruz kalan anne sayısı: -

AFP ölçümü :

<u>Yapılan olgu sayısı(2.5 MoM üstü)</u>	<u>Yapılmayan olgu sayısı</u>
6	36

USG takibi:

<u>Yapılmayan gebe sayısı</u>	<u>1. Trimester</u>	<u>2. Trimester</u>	<u>3. Trimester</u>
16	-	5	21

Yerleşim Alanı:

<u>Kırsal</u>	<u>%</u>	<u>Kent</u>	<u>%</u>
15	35.7	27	64.3

42 olgunun 7 tanesi intrauterin hayatta ölmüş, 4 tanesi yasal tahliye kararı alınmıştır. Bu 7 olgudan intrakardiyak, 4 olgudan kordosentez ve 31 olgudan intravenöz yollarla elde edilen 1.5-2 ml taze heparinize kan örneklerinde NTK' na eşlik eden kromozomal düzensizlikleri belirlemek üzere sitogenetik çalışma yapılmıştır. Alınan kan örneklerinden detayları yukarıda sunulan yöntemle lenfosit kültürü yaparak hazırlanan preparatlar, GTG-bantlama tekniği ile boyanıp incelenmiştir. Her olgu için 15 metafaz değerlendirilmiştir.

Sitogenetik çalışmaya ek olarak 1987 ve 1999 yılları arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi kayıtlarına geçen NTK'lu olguların dağılımını Bu araştırmada bebek ölüm ve doğum kayıtlarından elde edilen bilgiler kullanılmıştır. Bu bilgiler yardımıyla NTK görülme sıklığının saptanması amaçlanmıştır.

4.1. Sitogenetik Analiz Bulguları:

Bu sitogenetik çalışmada 42 olgudan sadece birinde trizomi 18 saptanmıştır. Olgunun karyotipi 47,XX,+18 olarak belirlenmiştir. Bu 42 olgudan 10'unda başarısız lenfosit kültürü nedeniyle kaliteli metafaz kromozomları elde edilemediği için karyotip yapısı belirlenememiştir. Diğer 31 olguda normal

karyotip tespit edilmiştir. Analizi yapılan 42 olgunun 27'sinin kız (%64.3), 14'ünün erkek (%33.3) ve 1 tanesinin de belirsiz cinsiyetli (%2.4) olduğu gözlenmiştir. Dişi/ erkek oranı 1.9 olarak bulunmuştur. Ayrıca 24 olguda spina bifida, 6 olguda anensefali, 7 olguda spina bifida ve hidrosefali, 2 olguda ensefalosel, 1 olguda iniensefali, 1 olguda holoprosensefali, 1 olguda spina bifida ve holoprosensefali izlenmiştir. Spina bifida/ anensefali oranı 4 olarak bulunmuştur. Karyotip analizi yapılan olgulara ait sonuçlar aşağıdaki tabloda verilmektedir.

(Tablo-4): Aşağıda karyotip analizi sonucunda, normal ve anormal karyotip yapısı saptanan olgulara ait olgu numarası, anne adı-soyadı, cinsiyeti, ağırlığı, NTK ve analiz sonuçları verilmiştir:

<u>Olgu no</u>	<u>Cinsiyeti</u>	<u>Ağırlığı(g)</u>	<u>NTK</u>	<u>Karyotip Yapısı</u>
1 A.S.	Kız	2190	Holoprosensefali	*
2 L.A.	Kız	2000	Meningomyelosel	*
3 P.E.	Kız	3000	Spina bifida okulta	46,XX
4 S.A	Erkek	2800	Anensefali	46,XY
5 F.A.	Kız	2200	Spina bifida okulta	46,XX
6 Ö.N.	Erkek	800	Spina bifida okulta	*
			Hidrosefali	
7 S.Ü.	Erkek	1020	Meningosel	*
			Hidrosefali	
8 A.A.	Erkek	3130	Meningomyelosel	46,XY

Olgu no	Cinsiyeti	Ağırlığı(g)	NTK	Karyotip Yapısı
9 N.S.	Erkek	1375	Anensefali, torako-lumbar raşisizis	46,XY
10 N.M.	Kız	750	Anensefali	*
11 H.T.	Erkek	1300	Meningomyelosel	46,XY
12 S.A.	Erkek	3910	Meningomyelosel	*
13 Z.E.	Kız	750	Anensefali, kraniyal raşisizis	*
14 F.Y.	Kız	1670	Spina bifida	46,XX
15 C.İ.	Erkek	2800	Spina bifida	46,XY
16 Ş.D.	Erkek	610	Spina bifida	46,XY
17 R.A.	Kız	1590	Meningomyelosel	47,XX,+18
18 E.H. T.	Kız	700	Spina bifida	46,XX
19 S.Ö.(gebe)	Kız	-	Meningomyelosel	46,XX
20 M.C.	Kız	5500	Meningosel, hidrocefali	46,XX
21 K.Ç.	Kız	1370	Spina bifida, holoprosen- sefali	46,XX
22 M.Ç.	Kız	2630	Meningomyelosel	*
23 N.G.	Belirsiz	3330	Meningomyelosel, hidrocefali	*
24 M.B.	Kız	270	Meningomyelosel, hidrocefali	46,XX
25 S.A.	Kız	2900	Spina bifida	46,XX
26 M.Ö.	Kız	2440	Meningomyelosel	46,XX
27 N.K.	Erkek	4400	Spina bifida	46,XY
28 D.K.	Kız	4400	Spina bifida, hidrocefali	46,XX
29 A.E.	Kız	2620	Spina bifida	*

Olgu no	Cinsiyeti	Ağırlığı(g)	NTK	Karyotip Yapısı
30 L.K.	Erkek	3400	Meningosel	46,XY
31 N.S.	Kız	510	Kraniyoraşisizis, iniensefali	46,XX
32 A.D.	Kız	1500	Spina bifida	46,XX
33 H.B.	Kız	2600	Meningomyelosel	46,XX
34 P.E.	Kız	2990	Meningomyelosel(kıllı)	46,XX
35Ş.A.	Erkek	730	Spina bifida	46,XY
36 A.C.	Kız	450	Anensefali	46,XX
37 N.O.	Erkek	3170	Ensefalosel, mikrosefali	46,XY
38 Y.M.	Kız	2500	Spina bifida, hidrocefali	46,XX
39 F.Ç.	Kız	2840	Meningomyelosel	46,XX
40 Z.Ö.	Erkek	3270	Sakral meningomyelosel	46,XY
41 M.A.	Kız	2870	Ensefalosel	46,XX
42 S.Y.	Kız	2360	Anensefali	46,XX

*: Kaliteli metafaz kromozomları elde edilemediği için karyotip belirlenemedi.

Trizomi 18 karyotipi saptanan olguya ait bilgiler aşağıda verilmiştir:

OLGU: Trizomi 18

OLGU NO: 17

AdıSoyadı: R.A.

Yaşı: 32

Anne öyküsü : İkinci gebeliği olan annenin, yaşayan normal bir erkek çocuğu var.

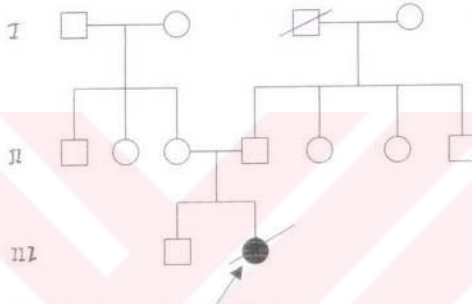
NTK' lu ya da başka bir anomalili çocuk öyküsü izlenmemiştir.

Bebeğin Cinsiyeti: Kız

Bebeğin Ağırlığı : 1590 g

NTK : Sakral meningo-myelosele. Ayrıca el ve ayak anomalisi, çıkık alın, yüksek damak gözlenmiştir.

Karyotip yapısı : 47,XX,+18



(Şekil-3): Olgu 17'ye ait aile ağacı.



(Resim-9a): Olgu 17'ye ait genel görünüm.

(Resim-9b): Olgu 17' ye ait yüz bulgusu.



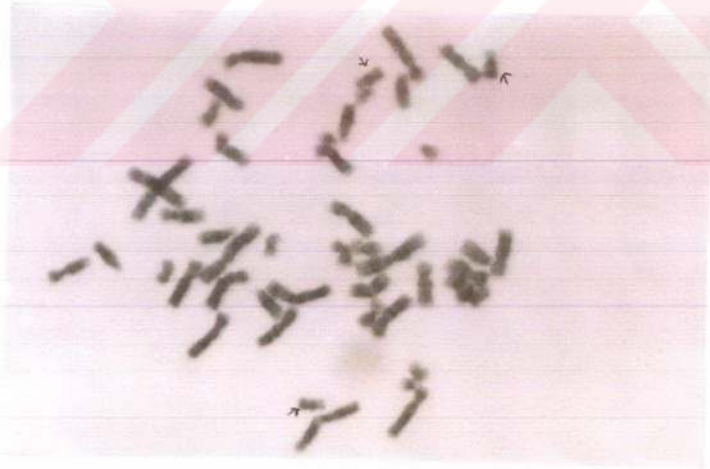
(Resim-9c): Olgu 17' ye ait el bulgusu.



(Resim-9d): Olgu 17' ye ait sakral meningomyelosel bulgu.



(Resim-9e): Olgu 17' ye ait karyotip yapısı.



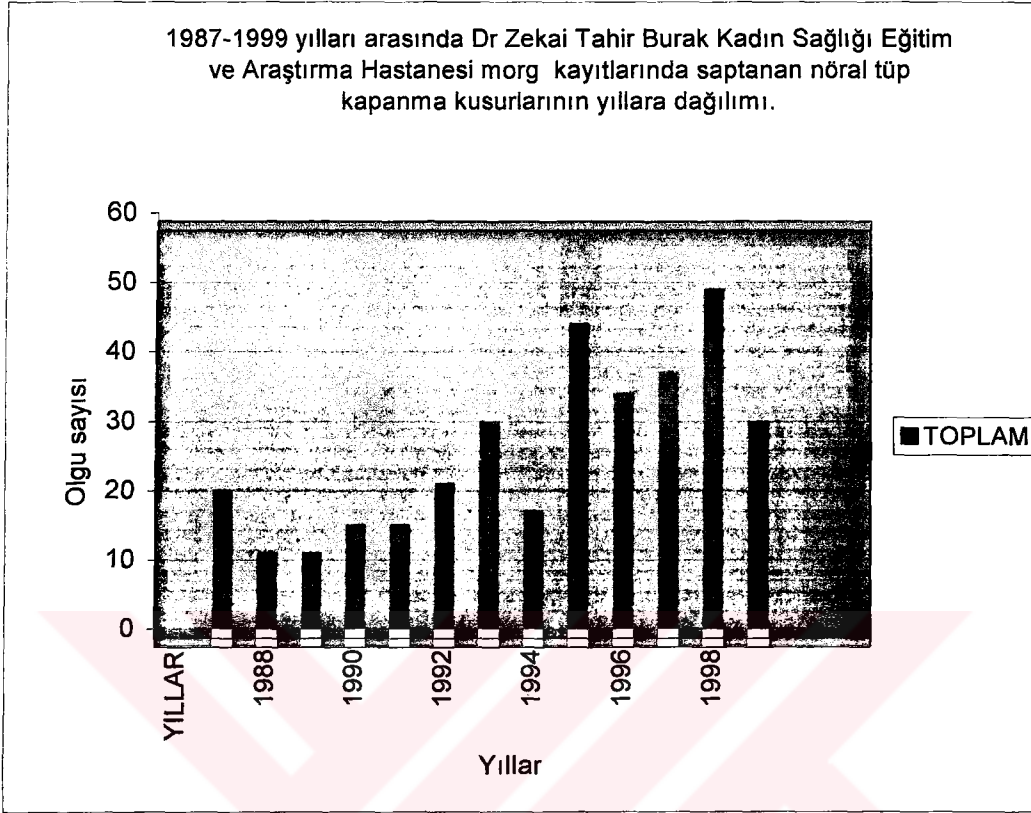


4.2. İstatistiksel çalışma bulguları :

Ocak 1987 – Aralık 1999 yılları arasındaki dönemde hastanemizde tutulan bebek ölüm kayıtlarının incelenerek yapılan çalışmada toplam 16.709 bebek ölüm ve 213247 doğum kaydı incelendi. İncelemeler sırasında kayıtlarda bulgu detayları belirtilmeyen olgular çalışma kapsamına alınmamıştır. Çalışma sonucunda belirlenen NTK olguların, yıllara göre dağılımını gösteren tablo ve grafik aşağıda sunulmuştur.

YILLAR	Toplam doğum sayısı	Bebek ölüm sayısı	Anen-Sefali	Ense-falose	Spina bifida		SB+HS	SB+AS	SB+ES	NTK/Bebek ölüm hızı	NTK/ toplam doğum sayısı	TOPLAM
					Meningo sel	Meningom yelosel						
1987	-	1438	19			1				0,0139		20
1988	-	1366	6	2		3				0,0081		11
1989	-	1331	7	1	1	2	1			0,0090		12
1990	22429	1279	12	1	1					0,0109	0,0006	14
1991	18355	1070	13		1	1				0,0140	0,0008	15
1992	19485	2041	20	1						0,0103	0,0011	21
1993	20389	1173	28	1	1					0,0256	0,0015	30
1994	20822	1148	17				1			0,0157	0,0009	18
1995	18998	1230	41			2	1	1	1	0,0382	0,0025	47
1996	20770	1181	28	1	1		6	1		0,0313	0,0018	37
1997	23537	1114	25	2		3	1			0,0278	0,0013	31
1998	24317	1140	41	2		3	1	1		0,0430	0,0020	49
1999	24145	1198	26		1	1				0,0234	0,0012	28
TOPLAM	213247	16709	283	11	6	16	12	3	1	0,2691	0,0137	333

(Tablo-5):NTK' larının yıllara göre dağılımı. SB+HS: Spina bifida ile birlikte gözlenen hidrocefali olgularının sayısı. SB+AS: Spina bifida ile birlikte gözlenen anensefali olgularının sayısı. SB+ES: Spina bifida ile birlikte gözlenen ensefalose olgularının sayısı.



(Grafik-1): 1987-1999 yılları arasında bebek ölüm kayıtlarından belirlenen NTK' lu olguların yıllara göre dağılımını gösteren grafik.

1987-1999 yıllarını kapsayan çalışmada 16709 olgu incelenmiştir.

İnceleme sonucunda toplam 333 NTK' lu olgu saptanmıştır. Olguların 283 tanesinde anensefali, 1 tanesinde iniensefali, 11 tanesinde ensefalosel, 22 tanesinde spina bifida, 12 tanesinde hidrosefali ile birlikte spina bifida, 3 tanesinde anensefali ile birlikte spina bifida, 1 tanesinde de ensefalosel ile birlikte spina bifida olduğu belirlenmiştir.

Tablo-5' te NTK' lu olguların yıllar içindeki dağılımı da araştırılmıştır. 1987 yılında incelenen toplam bebek ölüm sayısı 1438' dir. 20 olguda NTK tespit edilmiştir. Bu olguların 19' unda anensefali, bir tanesinde de meningomyelosel izlenmiştir. Olguların 14' ü kız, 6' sı erkek olup dişi/ erkek oranı 2.3 bulunmuştur. 1988 yılında incelenen toplam bebek ölüm sayısı 1366' dır. 11

olguda NTK tespit edilmiştir. Bu olguların 6' sında anensefali, 2' sinde ensefalosel, 3' ünde meningomyelosel izlenmiştir. Olguların 10' u kız, 1 tanesi erkek olup dişi/ erkek oranı 10 bulunmuştur. 1989 yılında incelenen toplam bebek ölüm sayısı 1331' dir. 12 olguda NTK tespit edilmiştir. Olguların 7' sinde anensefali, 1 tanesinde ensefalosel, 4' ünde spina bifida izlenmiştir. 8 olgu kız, 4 olgu erkek olup dişi/ erkek oranı 2 bulunmuştur. 1990 yılında incelenen toplam bebek ölüm sayısı 1279' dur. 14 olguda NTK tespit edilmiştir. Olguların 12' sinde anensefali, 1 tanesinde ensefalosel, 1 tanesinde de meningosel izlenmiştir. 14 olgu kız, 1 olgu erkek olup dişi/ erkek oranı 14 bulunmuştur. Bu yıla ait toplam doğum sayısı 22429 olarak belirlenmiştir. NTK görülme hızı 0.0006 bulunmuştur. 1991 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 1071' dir. 15 olguda NTK tespit edilmiştir. Olguların 13' ünde anensefali, 2' sinde spina bifida izlenmiştir. 11 olgu kız, 4 olgu erkek olup dişi/ erkek oranı 2.8 bulunmuştur. Bu yıla ait toplam doğum sayısı 18355 olarak belirlenmiştir. NTK görülme hızı 0.0008 bulunmuştur. 1992 yılında incelenen toplam bebek ölüm sayısı 2041' dir. 21 olguda NTK tespit edilmiştir. Olguların 20' sinde anensefali, 1 tanesinde ensefalosel izlenmiştir. 18 olgu kız, 3 olgu erkek olup dişi/ erkek oranı 6 bulunmuştur. Bu yıla ait toplam doğum sayısı 19485 olarak belirlenmiştir. NTK görülme hızı 0.0011 bulunmuştur. 1993 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 1173' tür. 30 olguda NTK tespit edilmiştir. Olguların 28' inde anensefali, 1 tanesinde ensefalosel, 1 tanesinde de meningosel izlenmiştir. 18 olgu kız, 12 olgu erkek olup dişi/ erkek oranı 1.5 bulunmuştur. Bu yıla ait toplam doğum sayısı 20389 olarak belirlenmiştir. NTK görülme hızı 0.0015 bulunmuştur. 1994 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 1148' tir. 18 olguda NTK tespit edilmiştir. Olguların 17' sinde anensefali, 1 tanesinde spina bifida ve hidrosefali izlenmiştir. 9 olgu kız, 7 olgu

erkek olup dişi/ erkek oranı 1.3 bulunmuştur. 2 olguda cinsiyet belirsizdir. Bu yıla ait toplam doğum sayısı 20822 olarak belirlenmiştir. NTK görölme hızı 0.0009 bulunmuştur. 1995 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 1230' dur. 47 olguda NTK tespit edilmiştir. Olguların 41' inde anensefali, 2' sinde meningomyelose, 2' sinde spina bifida ve hidrocefali, 1 tanesinde spina bifida ve anensefali, 1 tanesinde de spina bifida ve ensefalose izlenmiştir. 32 olgu kız, 12 olgu erkek olup dişi/ erkek oranı 2.7 bulunmuştur. Bu yıla ait toplam doğum sayısı 18998 olarak belirlenmiştir. NTK görölme hızı 0.0025 bulunmuştur. 1996 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 1181' dir. 37 olguda NTK tespit edilmiştir. Olguların 28' inde anensefali, 1 tanesinde ensefalose, 1 tanesinde meningose, 6' sında spina bifida ve hidrocefali, 1 tanesinde de spina bifida ve ensefalose izlenmiştir. 23 olgu kız, 10 olgu erkek olup dişi/ erkek oranı 2.3 bulunmuştur. Bu yıla ait toplam doğum sayısı 20770 olarak belirlenmiştir. NTK görölme hızı 0.0018 bulunmuştur. 1997 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 1114' dür. 31 olguda NTK tespit edilmiştir. Olguların 25' inde anensefali, 2' sinde ensefalose, 3' ünde meningomyelose, 1 tanesinde de spina bifida ve hidrocefali izlenmiştir. 23 olgu kız, 13 olgu erkek olup dişi/ erkek oranı 1.8 bulunmuştur. Bu yıla ait toplam doğum sayısı 23537 olarak belirlenmiştir. NTK görölme hızı 0.0013 bulunmuştur. 1998 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 1140' tır. 49 olguda NTK tespit edilmiştir. Olguların 41' inde anensefali, 1 tanesinde iniensefali, 2' sinde ensefalose, 3' ünde spina bifida, 1 tanesinde spina bifida ve hidrocefali, 1 tanesinde de spina bifida ve anensefali izlenmiştir. 35 olgu kız, 12 olgu erkek olup dişi/ erkek oranı 2.9 bulunmuştur. Bu yıla ait toplam doğum sayısı 24317 olarak belirlenmiştir. NTK görölme hızı 0.0020 bulunmuştur. 1999 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 1198' tir. 28 olguda NTK tespit edilmiştir. Olguların

26' sında anensefali, 2' sinde spina bifida izlenmiştir. 19 olgu kız, 11 olgu erkek olup dişi/ erkek oranı 1.7 bulunmuştur. Bu yıla ait toplam doğum sayısı 24145 olarak belirlenmiştir. NTK görülme hızı 0.0012 bulunmuştur. 1990 yılından önceki yıllara ait doğum kayıtlarına ulaşılammıştır.

Tablo-6' da 1987-1999 yılları arasındaki dönemde her yıl için NTK görülme oranı ayrıca incelenmiştir. 1987 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 1438 olup 20 NTK' lu olgu tespit edilmiştir. NTK görülme oranı 13.9/ 1000' dir. 1988 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 1366 olup 11 NTK' lu olgu tespit edilmiştir. NTK görülme oranı 8/ 1000' dir. 1989 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 1331 olup 12 NTK' lu olgu tespit edilmiştir. NTK görülme oranı 9/ 1000' dir. 1990 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 1279 olup 14 NTK' lu olgu tespit edilmiştir. NTK görülme oranı 10.9/ 1000' dir. 1991 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 1070 olup 15 NTK' lu olgu tespit edilmiştir. NTK görülme oranı 14/ 1000' dir. 1992 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 2041 olup 21 NTK' lu olgu tespit edilmiştir. NTK görülme oranı 10.3/ 1000' dir. 1993 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 1173 olup 30 NTK' lu olgu tespit edilmiştir. NTK görülme oranı 25.6/ 1000' dir. 1994 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 1148 olup 18 NTK' lu olgu tespit edilmiştir. NTK görülme oranı 15.7/ 1000' dir. 1995 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 1230 olup 47 NTK' lu olgu tespit edilmiştir. NTK görülme oranı 38.2/ 1000' dir. 1996 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 1181 olup 37 NTK' lu olgu tespit edilmiştir. NTK görülme oranı 31.3/ 1000' dir. 1997 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 1114 olup 31 NTK' lu olgu tespit edilmiştir. NTK görülme oranı 27.8/ 1000' dir. 1998 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 1140 olup 49 NTK' lu olgu tespit edilmiştir. NTK görülme oranı 43/ 1000' dir. 1999 yılında incelenen bebek ölüm sayısı 1198 olup 28 NTK' lu olgu tespit edilmiştir. NTK görülme oranı 23.4/ 1000'

dir (standart sapma +/- 4.6). 1987-1999 yılları arasında her yıl için belirlenen NTK görülme oranı değerleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Yıllar	Topla m bebek ölüm sayısı	NTK'lı olgu sayısı	Görülme oranı
1987	1438	20	13,9
1988	1366	11	8
1989	1331	12	9
1990	1279	14	10,9
1991	1070	15	14
1992	2041	21	10,3
1993	1173	30	25,6
1994	1148	18	15,7
1995	1230	47	38,2
1996	1181	37	31,3
1997	1114	31	27,8
1998	1140	49	43
1999	1198	28	23,4
Toplam	16709	333	271,1

(**Tablo-6**): Her yıl için NTK görülme oranını göstermektedir (Görülme oranı her 1000 doğum için değerlendirildi).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsanda nöral tüpün kapanması gebeliğin 28. gününe kadar tamamlanır. NTK' ları, bu dönemde meydana gelen kapanma hataları sonucunda meydana gelir. Nöral tüpün baş (sefal) kısmındaki kapanma hataları sonucunda anensefali, ensefalosel oluşurken; kuyruk (kaudal) kısmındaki kapanma hataları sonucunda da spina bifida meydana geldiği bildirilmektedir.¹ Ancak nöral tüpün 5 farklı noktadan kapandığını öne süren hipoteze göre; bu kapanma noktalarında veya iki yada daha fazla kapanma noktasında aynı zamanda oluşan hatalar NTK' larına neden olmaktadır³⁸.

NTK' ları sık gözlenen fetal malformasyonlar arasındadır. Sıklığı ülkeler arasında önemli farklılıklar gösterir.^{4,5} Genel olarak dünyada NTK sıklığı özellikle spina bifida görülme sıklığı azalmaktadır. Bunun nedenleri arasında iyi beslenme, anne sağlığına verilen önemin yanısıra gelişen tanı yöntemleri ile spina bifida saptanan gebeliklere son verilmesi sayılabilir. ABD' nde sıklık 1-2/1000 olarak bildirilmiştir³⁹. Ülkemizde yapılan çalışmalarda NTK sıklığı 2.5-5/1000 olarak bulunmuştur⁵. Bu olguların yaşama şansları yenidoğan yoğun bakımının ve nöroşirurji tekniklerinin gelişmesine bağlı olarak son yıllarda giderek artmaktadır. Bu durum bebeklik, çocukluk ve erişkin dönemin rehabilitasyon gereksinimlerinde de artışa neden olmaktadır³⁹.

NTK' larının etyolojisinde multifaktöriyel poligenik kalıtım ve önemli ölçüde çevresel faktörler rol oynamaktadır. Multifaktöriyel poligenik kalıtım gösteren hastalıklar genetik bir eğilim ve bununla birlikte çevresel etkenlerin de yardımı ile ortaya çıkmaktadır. Bu hastalıklarda genetik riskin belirlenmesi bu tip hastalıkları taşıyan ailelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmiştir. Bu

hastalıkların yakın akrabalarda görülme riski genel toplumda görülme riskinin 20-40 katı daha fazladır^{1,4,6}. NTK etyolojisine yönelik çalışmalar incelendiğinde, gen ve kromozomal bozukluklardan, çevresel faktörlere kadar çok çeşitli bir etken spektrumunun söz konusu olduğu görülmektedir.^{40,41}

Yaptığımız çalışmada, belirlenen 42 NTK' lu olgudan alınan kan örneklerinde lenfosit hücre kültürü ve GTG-bantlama teknikleri kullanılarak kromozom analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda bir olguda trizomi 18 saptanırken diğer olgularda kromozomal düzensizliğe rastlanmamıştır. Daha önce yapılan sitogenetik çalışmalarla da NTK' larına eşlik eden kromozomal düzensizliklerden trizomi 18 , trizomi 13 ve triploidi bildirilmiştir^{18,24}. Seller(1995) trizomi 13, trizomi 18 ve triploidi olgularında sakral ve lumbo-sakral spina bifidanın diğer NTK tiplerine oranla daha sık olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle 13 ve 18 no'lu kromozomların daha çok bu bölgelerin kapanmasından sorumlu olabileceğini ileri sürmüştür¹⁸. . NTK' lu fetusların yaklaşık %10' unda trizomi 13 ve trizomi 18 görüldüğü bildirilmiştir^{4,10,24}.

Yapılan bir çalışmada, X kromozomunun p kolu üzerindeki gen veya genlerin düzensizliğinin, NTK oluşumunda etkin bir rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Bu durum X kromozomuna bağlı dominant kalıtım tipine benzetilmektedir. Fakat NTK' lu olgularda X kromozomuna bağlı bir dominant kalıtım tipi herhangi bir çalışmada gösterilememiştir. Bununla birlikte X kromozomu üzerindeki bir genin, anne ve fetusa ait genlerin kontrolü altındaki desidua-plasental birleşmede rol oynayabileceği ve dolayısıyla spontan düşük mekanizmasına katılarak, fetusun etkilenmesine neden olabileceği ileri sürülmektedir^{42,43}.

Son yıllarda nöral tüp üzerindeki kapanmanın 5 farklı noktadan aynı zamanda başladığı ve fermuar şeklinde bir kapanmanın gerçekleştiğine dair bir hipotez ileri sürülmektedir. Hipoteze göre NTK' ları, bu kapanma noktalarını kontrol eden bazı spesifik genlerdeki düzensizlikler ya da gen-çevre etkileşimindeki faktörlere bağlı olarak oluşmaktadır³⁸.

Tunçbilek, bir çalışmasında Haziran 1993-Haziran 1994 yılları arasında Türkiye' deki üniversite hastanelerinde kayıtlı yenidoğan olgularda konjenital anomali yönünden bir inceleme yapmıştır. 21.907 olguda toplam 66 NTK' lu saptamış ve NTK görülme oranını 30.1/10000 olarak belirlemiştir. Çalışmada NTK' lu bebeğe neden olan risk faktörleri arasında ileri anne yaşı, annenin kültürel seviyesi ve Türkiye' de güney ve kuzey yerleşimli olunması dikkate alınmıştır ve NTK görülme oranı Türkiye için çok yüksek bulunmuştur. NTK' nun yaygın olduğu ülkelerde, NTK oluşumu çevresel faktörler ve sosyoekonomik durum arasındaki ilişkiye bağlanmaktadır. Tunçbilek yapmış olduğu bu çalışmada, Türkiye' de NTK' larının önlenmesinde ve kontrolünde iyi bir sağlık politikasının gerekliliğini vurgulamıştır⁴⁴.

Yaptığımız istatistiksel çalışma sonucunda 1993 yılından önceki ve sonraki yıllar arasında NTK görülme oranındaki değerlerde belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Bu değişikliğin anomalili olguların kayıtlarının daha düzenli tutulması ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür. Elde edilen NTD oranları daha önce Tunçbilek ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın oranlarından yüksek bulunmuştur. Bu sonuç çalışmaları gerçekleştirdiğimiz Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin merkezi bir eğitim ve referans hastanesi olması ve anomalilerin diğer merkezlerden buraya yönlendirilmesinden

kaynaklandığı düşünülmektedir. Mevcut kayıtlarda bu yıllar içinde hastanemize başvuran hamile olguların sosyoekonomik düzeyleri, eğitim düzeyleri, Türkiye’deki yerleşim yerleri ile ilgili yeterli bilgi elde edilememiştir. Bu nedenle NTK görülme oranının yıllar arasındaki farklılığının nedenleri değerlendirilirken bu faktörlerin etkisi araştırılamamıştır.

Türkiye’de NTK sıklığını etkilediği düşünülen ve 1986 yılında meydana gelen Çernobil felaketi ile Türkiye’deki etkileri üzerine yapılan çalışmalarda Türkiye’deki NTK sıklığında artış saptanmıştır^{35,46}.

Gebeliğin oluşumundan önce başlayan ve gebeliğin ilk haftalarında folik asit alımının NTK’lu bebek doğurma riskinin %50-70 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bu proflekside süre ve doz çalışmaları arasında farklılık göstermektedir^{13,14,39}. Ailede NTK öyküsü ile başvuran anne ve baba adaylarına riskler anlatılarak folik asit tedavisi ve prenatal tanı konularında bilgi verilmelidir. Şüpheli gebeliklerde mutlaka amniyon sıvısında AFP, ACHE konsantrasyon tayini ve USG kontrolleri yapılmalıdır³⁹.

Sonuç olarak, bu tezdeki sitogenetik çalışmada NTK’larına eşlik eden kromozomal düzensizliklerden biri, trizomi 18 saptanmıştır. İstatistiksel çalışma sonucunda ise NTK görülme oranında bir artmanın olduğu görülmüştür. Ancak bu istatistiksel çalışma yukarıda belirtilen nedenlerle Türkiye genelini yansıtamamaktadır. Elde edilen bilgiler Türkiye’de NTK’larının ve diğer anomalilerin önlenmesinde ve kontrolünde iyi bir sağlık politikasının uygulamaya yönelik kullanımının gereğini öngörmektedir.

7. ÖZET

Bu tez çalışmasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde doğan NTK'lu olgularda kromozomal düzensizliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Sitogenetik çalışma sonucunda, saptanan 42 NTK'lu olgudan sadece bir olguda trizomi 18 saptanmıştır. Daha önceleri yapılan sitogenetik çalışmalarla NTK'lar ile trizomi 18 arasındaki ilişki tanımlanmıştır.

NTK genetik temelleri olan bir hastalık olmakla birlikte bazı ülkelerde sıklığının yüksek çevresel faktörlere ve sosyoekonomik yapıya bağlı olduğu düşünülmektedir. Türkiye'de NTK sıklığı %0,5- 2,5 olarak bildirilmiştir. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran NTK'lu olguların hastanemizde gözlenen toplam doğum sayısına oranları değerlendirilerek yapılan istatistiksel inceleme sonucunda NTK görülme oranında zaman içinde bir artma olduğu görülmüştür. Hastanenin Türkiye'nin önemli referans hastanelerinden biri olduğu göz önüne alındığında bu rakamlar Türkiye genelini yansıtmadığı görülmektedir. Ancak elde edilen bu rakamlar daha sonra yine hastane çapında yapılacak çalışmalarda kaynak oluşturabilecektir.

8. SUMMARY

The aim of this study to investigate the rates of chromosomal abnormalities in cases with neural tube defect (NTD), detected in Zekai Tahir Burak Maternity Hospital.

Cytogenetic assessment of cases with neural tube defect presented, 1 of 42 cases had chromosome abnormality (trisomy 18), while the others were normal. Different authors also reported relationship between trisomy 18 and neural tube defect before.

Although, NTD has a strong genetic basis, there are great differences in the incidences among different countries due to environmental and socioeconomic reasons. While the rates of NTD was reported as 0,5-2,5 % in Turkey before, the rates detected in Zekai Tahir Burak Maternity Hospital was higher then expected, that is because our center is one of the important reference hospitals. The results of this statistical study are only useful as a source for further studies in our hospital.

8. ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Çankırı' da doğdum. İlköğretimimi Hatay Asım Gündüz İlkokulunda, ortaöğretimimi Hatay Yakacık Lisesinde tamamladım. Lise öğretimimi Hatay Sağlık Meslek Lisesi Ebelik Bölümünde tamamladım. 1993 yılında Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünde lisans eğitimime başladım ve 1997 yılında mezun oldum. Ekim 1997 tarihinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimime başladım. Kasım 1993 tarihinden bu yana Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesinde yenidoğan hemşiresi olarak görev yapmakta ve 1999 yılından bu yana da gönüllü olarak aynı hastanenin Prenatal Tanı ve Genetik Merkezinde çalışmalarımı sürdürmekteyim.

9. KAYNAKLAR

1. BEHRMAN, R.E., VAUGHAN, V.C.,: Nelson Textbook of Pediatrics, Thirteenth edition, 2198- 1306, (1990).
2. National Institute of Neurological Disorders and Stroke National Institute of Health, Cefalik Disorders, Bethesda MD 20892, original publication date : (1998 July) .
3. UNSW Embryology, <http://www.anatomy.med.unsw.edu.au/CBL/Week.3>. Development Neural Tube Formation.
4. AKAR, N.:Klinik Moleküler Patoloji'ye Giriş, Tekin, M., ikinci baskı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ANTIP A.Ş. Yayınları, 18-19, 276-278,(1999).
5. KIŞNIŞÇI, H.A., GÖKŞİN, E., DURUKAN, T., ÜSTAY, K., AYHAN, A., GÜRGEN, T., ÖNDEROĞLU, L.S., Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Güneş Kitabevi, (1996).
6. EMERY, A. E. H., RIMOIN, D.L., SOFAER, J. A., BLACK, I., MCKUSICK, V. A., Principles and Practice of Medical Genetics, Laurence, K. M., Volume 1, 324-346,(1990).
7. SOFTWARE, A.D.A.M.,Health Central, Pediatric Health Encyclopedia- Anencephaly, <http://www.healthcentral.com/peds/img/img1281.ctm>, (1998).

8. MENKES, J.H., TILL, K., GABRIEL, P.S., Malformations of the central nervous system , in Menkes, J.H., (ed) : Textbook of Child Neurology 4th edition, Philadelphia, Lea&Febigen, p. 209-231, (1990).

9. CHERVENAK, F.A., Embryology of Holoprosencephaly and midline face defects, Obstet. Gynecology, 63;115, (1984).

10. SMITH, D.W., JONES, K.L., Smith's Recognizable Pattern of Human Malformations, 5th edition (1997).

11. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 78: 151-161, (1998).

12. MEDICAL RESEARCH COUNCIL VITAMIN STUDY RESEARCH GROUP, Prevention of Neural Tube Defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study , Lancet, 338 ; 131-137, (1991).

13. SMITHELLS, R.W., NEVIN, N.C., SELLER, M.J. ; et. al. Further, Experience of vitamin supplementation for prevention neural tube defects recurrences, Lancet, 1; 1027-1031, (1983).

14. MULINARE, J., CONDORE, J.F., ERICKSON, J.D., BERRY, R.T., Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects, JAMA, 260; 3141-3145, (1988).

15. BIRD, L.M., DRETORINS, D.H., MENDOZA, A.E., JONAS, M.C.,
Anencephaly with holoprosencephaly facies due to ring chromosome 18 , Clin.
Dysmorphol. 6 (4); 351- 358, (1997 Oct.).

16. FLANNERY, D.B., KAHLER, S.G., Neural tube defects in trisomy 18, Prenatal
Diagn., 6(2); 97-99, (1986 Mar.-Apr.).

17. BICK, D., MARKOWITZ, R.I., HORWICH, A., Trisomy 18 associated with
ectopia cordis and occipitale meningocele, Am. J. Med. Genet. , 30(3); 805-810,
(1988 Jul.).

18. SUSAN, S.F., DONALDSON, COLLEEN A. , WRIGHT, THEM, J.L. DE
RAVEL, Trisomy 18 with total Cranio-rachischisis and Thoraco- abdomino
rachichisis, Prenatal Diagnosis, 19; 580-582 (1999).

19. SELLER, M.J., BERGBAUM A., DAKER, M.G., Trisomy 9 in anencephaly
with spina bifida, South Thomas Regional: Genetics Centre Guy's Hospital
Tower, London,UK, Clin. Dysmorph., 7(3); 217-219, (1998 Jul.).

20. SCHMID, W., MUHLETHALER, J.P., BRINER, J., KNECHTLI, H., Ring
chromosome 13 in a polymalformed anencephalic, Human Genet., 27(1); 63-66,
(1975).

21. CHEN, C.P., LIU, F.F., JAN, S.W., WANG, K.G., LAN, C.C., Prenatal diagnosis of partial monosomy 13q associated with occipitale encephalocele in a fetus, *Prenat. Diagn.*, 16(7); 664-666, (1996 Jul.).

22. RODRIQUEZ, J.I., GARCIA, M., MORALES, C., MORILLO, A., DELICADO, A., Trisomy 13 syndrome and neural tube defects, Department of Pathology , La Paz Hospital , Madrid, Spain (2000).

23. KENNEDY, D., SILVER, M.M., WINSOR, E.J., TOI, A., PROVIAS, J., MACHA, M., PRECHTK LEDBETTER, D.H., CHITAYAT, D., Inverted duplication of the distal short arm of chromosome 3 associated with lobar holoprosencephaly and lumbosacral meningomyelocele, *Am.J. Med. Genet.*, 9(3);167-170,(2000).

24. AYDINLI, K., Prenatal tanı ve tedavi, Aydınli, K., Oral, E., Merkezi sinir sistemi anomalileri ve nöral tüp defektleri, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı;108-126, İstanbul, (1992).

25. STANBERG, J., SHAPIRO, J., VALLE, D., KUHAJDA, F.P., THOMAS, G., WISSOMI, L., Partial trisomy 6q due to balanced maternal translocation (6;22) (q21;p13) or (q21;pter), *Clin. Genet.*, 19(2); 122-125, (1990 Feb.).

26. NICKEL, R.E., PILLERS, D.A., MERKENS, M., MAGENIS, R.E., DRISCOLL, D.A., EMANUEL, B.S., ZONANA, J., Velo-Cardio- Facial Syndrome and Di George Sequence with meningomyelocele and deletions of the 22q11 region, *Am. J. Med. Genet.*, 52(4); 445-449, (1994 Oct. 1).

27. NICKEL, R.E., MAGENIS, R.E., Neural tube defects and deletions of 22q11, Am. J. Med. Genet., 66(1); 25-27, (1996 Dec. 2).

28. PLAJA, A., VENDRELL, T., SARRET, E., TORAN, N., MEDIANO, C., Terminal deletion of Xp in a dysmorphic anencephalic fetus, Prenatal Diagn., 14(5); 410-412, (1994 May.).

29. WINSOR, S.H., MCGRATH, M.J., KHALIFA, M., DUNCAN, A.M., A report of recurrent anencephaly with trisomy 2p23-2pter : addition evidence for the involvement of 2p24 in neural tube development an evaluation of the role for cytogenetic analysis, Prenat. Diagn. 17(7); 665-669, (1997 Jul.).

30. HAHM, G.K., BARTH, R.F., SCHAUER, G.M., REISS, R., OPITZ, J.M., Trisomy 2p syndrome: a fetus with anencephaly and postaxial polydactyly, Am. J. Med. Genet., 87(1); 45-48, (1999 Nov. 5).

31. STEEGERS-THEUNISSEN, R.P.M., BOERS, G.H.J., TRIJBELS, F.J.M., ESKES, T.K.A.B., Neural tube defects and derangement of homocysteine metabolism, New Engl. J. Med., 324; 199-200, (1991).

32. STEEGERS-THEUNISSEN, R.P.M., WATHEN, N.C., ESKES, T.K.A.B., Van Raay-Selten, B., CHARD, T., Is methionine metabolism important during early human pregnancy ? Br. J. Obstet. Gynecol., 104; 20-24, (1997).

33. EDWARDS, J.H., Congenital malformations of the central nervous system in Scotland. Br . J. Prev. Soc. Med.;12:115-130, (1958).

34. SMITHELLS, R.W., SHEPPARD, S., SCHORAH, C.J., Vitamin levels and neural tube defects. Arch. Dis. Child.; 51: 944-950, (1959).

35. LITTLE, J., The Chernobyl accident, congenital anomalies and other reproductive outcomes. Pediatr Perinat. Epidemiol., 7(2); 121-151, (1993 Apr).

36. Üçlü Tarama Testi, [http: // www. bilim.gen.tr/ yayinlarimiz/utarama.htm](http://www.bilim.gen.tr/yayinlarimiz/utarama.htm)

37. ROONEY, D.E., CZEPULKOWSKI, B.H., RICKWOOD, D., HAMES, B.D., Human Cytogenetics, Gosden,C.M.,Davidson,C. And Robertson,M.;Lymphocyte culture, Benn, P.A. and Perle, M.A., Chromosome staining and banding techniques, 37-38; 95-96,London, (1992 March).

38. WENSTROM, K.D., JOHANNING, G.L., OWEN, J., JHONSTON, K.E., ACTON, S., CLIVER, S., TAMURA, T., Amniotic fluid homocysteine levels, 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase genotypes and neural tube closure sites. Center for Obstetric Research, Department of Obstetric and Gynecology, University of Alabama at Birmingham, Alabama; (1999 July).

39. http://turk-ortopedi.net/genel_kavramlar.html

40. ELWOOD, J.M., ELWOOD, J.H., Epidemiology of anencephalus and spina bifida . New York , NY; Oxford University press. Inc., (1980).

41. MILUNSKY, A., The prenatal diagnosis of neural tube and other congenital defects. In ; Milunsky, A., ed. Genetic Disorders and the fetus;Diagnosis, Prevention and Treatment. New York, NY; Plenum. Press., 453-519, (1986).

42. BURN, J., GIBBENS, D., May spina bifida result from an X-linked defect in a selective abortio mechanism?, J. Med. Genet. 16(3);210-214, (1979 Jun).

43. MORE, G.E., IVENS, A., NEVTON, R., BALACS, M.A., HENDERSON, D.J., JENSSON, O., X chromosome genes involved in the regulation of facial clefting and spina bifida, Cleft Palate J. 27(2); 131-135, (1990 Apr.).

44. TUNÇBİLEK, E., BODUROĞLU, K., ALİKEŞİFOĞLU, M., Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. Department of Pediatric, H.Ü. faculty of Medicine , Ankara, Turkey J. Pediatr , 41(3); 299-305, (1994 Jul.- Sep.).

45. GÜVENÇ, H., USLU, M.A., GÜVENÇ, M., ÖZEKİCİ, U., KOCABAY, K., BEKTAŞ, S., Changing of neural tube defects in eastern Turkey. Medical Faculty of Firat University, Elazığ, Turkey. J. Epidemiol. Community Health; 47(1):40-41, (1993 Feb.).

46. LUO, J., BALKIN, N., STEWART, J.F., SARWARK, J.F., CHARROW, J., NYE, J.S., Neural tube defects and the 13q deletion syndrome: evidence for a critical region in 13q33-34, Am. J. Med. Genet. 91(3); 227-230, (2000 Mar.).

47. Gene Care Medical Genetics Center Patient Information –Open Neural Tube Defects, (1996-1999).

48. BROCK, D.J.H., SUTCLIFFE, R.G., Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida.Lancet, 2:197-199, (1972).

