

GEBELİK VE NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ

Emine COŞAR¹, Güleğül KÖKEN¹, Reşit KÖKEN², Figen Kır ŞAHİN¹, Evren YEŞİLDAĞER¹,
Dağistan T. ARIÖZ¹, Hamide MELEK², Mehmet YILMAZER¹

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

² Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

ÖZET

Amaç: Nöral tüp defektleri (NTD) çoğu zaman yaşam boyu kalıcı deformitelere yol açan doğumsal malformasyonlardır. Perikonsepsiyonel folik asit kullanımı ve prenatal tanı yöntemleriyle önlenmektedir.

Gereç ve yöntemler: Afyonkarahisar ve çevre illerden hastanemize başvuran ve NTD saptanan gebeler incelenmiştir.

Bulgular: Kadın Hastalıkları ve Doğum servisimizde 1403 adet doğum olup, bunlardan 43 tanesi NTD'li fetüs doğurmuştur. Fetüslerin %41,3'ü meningo-myelosele, %17,4'ü meningocele, %21,7'si ensefalocele, %8,7'si anensefali, %4,3'ü iniensefali olarak değerlendirildi.

Sonuç: Bölgemizde NTD sık görülmekte olup coğrafi bölgeler, beslenme ve diğer sosyoekonomik faktörler bu sıklıkta etkili olabilir. Anne eğitimi ve perikonsepsiyonel dönemde düzenli folik asit alımının sağlanması NTD sıklığını azaltacaktır.

Anahtar kelimeler: gebelik, merkezi sinir sistemi anomalisi, nöral tüp defektleri

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2009; Cilt: 6 Sayı: 3 Sayfa: 193- 6

SUMMARY

NEURAL TUBE DEFECTS AND PREGNANCY

Objective: Neural tube defects are congenital malformations those mostly causing life-long morbidities. They are prevented by the periconceptional folic acid usage and prenatal diagnostic methods.

Materials and methods: Pregnants from Afyonkarahisar and neighbourhood cities applied to our hospital and determined NTD, were investigated.

Results: In our obstetrics clinic 1403 delivery were made and 43 of them had fetus with NTD. Among these fetuses 41.3% had meningo-myelocel, 17.4% had meningocele, 21.7% had encephalocel, 8.7% had unencephali and 4.3% had iniensephali.

Conclusion: Incidence of NTD is high in our region and geographic region, nutrition and other socioeconomic factors may be related to the high incidence. Education of the mother and periconceptional folic acid usage may reduce the incidence of NTD.

Key words: central nervous system anomalies, neural tube defects, pregnancy

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2009; Vol: 6 Issue: 3 Pages: 193- 6

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Emine Coşar. İzmir yolu 9. km 03100, Afyonkarahisar.

Tel.: (0505) 804 13 61

e-posta: dremineay@hotmail.com

Alındığı tarih: 20.09.2008, revizyon sonrası alınma: 18.12.2008, kabul tarihi: 25.02.2009

GİRİŞ

Nöral tüp defektleri (NTD) embriyogenezin 3. ve 4. haftaları arasında nöral tüpün kapanma yetersizliği sonucu gelişen konjenital anomalilerin en ağırlarından biridir⁽¹⁾. Türkiye’de çeşitli illerde yapılmış çalışmaların sonuçlarına göre sıklığı binde 3-5.8 arasında değişmektedir⁽¹⁾. Etiyolojisinde malnutrisyon, kimyasal maddeler, radyasyon, bazı ilaçlar, annede folik asit eksikliği ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Perikonsepsiyonel folik asit kullanımı ile %40-80 oranında önlenmektedir⁽²⁾. Gebelikten sekiz hafta önce başlanıp gebeliğin ilk sekiz haftasında 400 µg kullanımı önerilmektedir⁽³⁾. Gözlem şeklindeki çeşitli çalışmaların sonuçlarına dayanarak ‘US Public Health Service’ 1992 yılında doğurgan yaştaki bütün kadınların folik asit kullanmasını veya gebe kalmayı düşünen kadınların gebelikten üç ay önce başlamak ve gebeliğin ilk üç ayında da devam etmek kaydıyla günde 400 µg folik asit almalarını önermektedir⁽⁴⁾. Gebelikte maternal serumda bakılan alfa-fetoprotein düzeyi ve ultrasonografi (USG) prenatal tanı yöntemi olarak kullanılabilir. USG’ de özellikle fetal karanyum ve spinal kordun değerlendirilmesi ile vakaların çoğu yakalanabilir. Bu çalışmada, gebelik sırasında saptanan NTD vakalarının klinik çeşitliliği ve sonuçları değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Ocak 2004-Haziran 2007 yılları arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Perinatoloji polikliniğine başvuran 42 sayıda NTD’li fetüsa sahip gebe alındı. Bu dönem içinde Kadın Doğum servisimizde gerçekleştirilen doğum sayısı 1403 adet idi. Ultrasonografik görüntüleme ile içerisinde meninksleri içeren kese şeklinde lezyonlar meningoşel, içerisinde spinal kordun bulunduğu

lezyonlar meningomyeloseşel, kranyumdaki kemik defektten beyin dokusunun, meninkslerin herniasyonu ensefaloseşel, beyin dokusunun olmaması anensefali olarak tanımlandı. Boyunun tamamen olmaması ve retrofleksiyondaki defektif oksiputun alttaki omurlara birleşmesi iniensefali olarak tanımlandı. Antenatal takibinde 24. gebelik haftasından önce NTD saptanan gebelere Beyin Cerrahisi ve Pediatri bölümleri ile konsülte edilerek bebeğin prognozu hakkında bilgi verildi. Yaşamla bağdaşmayan veya ağır NTD vakalarında aile onamı alınarak gebelik termine edildi. Yirmidördüncü gebelik haftasından sonra başvuruların takibi yapılarak doğumu miadında gerçekleştirildi. Gebelerin yaş, gebelik haftası, gravida, parite, doğum şekli ve perinatal sonuçları kaydedildi.

BULGULAR

Ocak 2004-Haziran 2007 yılları arasında servisimizde 1403 adet doğum olmuştur, bunlarda 43 tanesi NTD’li fetüs doğurmuştur (%3). Gebelerin ortalama yaşı 29,3 ± 5,7 idi. Polikliniğimize başvuran gebelerin %74’ü multipar, %26’sı nulligraviddi. Olguların %63’ü 34 gebelik haftasını geçmiş olup, %37’i 24. gebelik haftasından önceydi. Birinci dereceden akraba evliliği ebeveynlerin %5,2’sinde vardı. %88’i takipsiz gebe olup çoğu kırsal kesimden geliyordu. Annelerden birinde Tip I Diabetes Mellitus olup, hiçbir annede gebelikten önce folik asit preparatı kullanma ve radyasyona maruz kalma öyküsü yoktu. Gebelerin %5’inde konsepsiyonun 8. haftasından sonra 400 µg folik asit preparatı kullanım öyküsü vardı. Daha önceki doğum öyküleri araştırıldığında 3 annede ölü doğum hikayesi, 2 gebede NTD’li gebelik öyküsü vardı. Gebelerin %41,3’ü meningomyeloseşel, %17,4’ü meningoşel, %21,7’si ensefaloseşel, %8,7’si anensefali, %4,3’ü iniensefali olarak değerlendirildi (Resim 1).



Resim 1: Farklı tipte Spina bifida'lı bebekler: (a) İniensefali, (b) Meningomyeloseşel, (c) Ensefaloseşel.

Meningosel ve meningomyelosele en sık yerleşim yeri lumbosakral bölgedeydi. Ensefalosellerin tamamı ise oksipital bölgede orta hatta yerleşimliydi. İki adet ensefaloselli vakada Meckel Gruber Sendromu mevcuttu. Fetüslerin %53,5'i erkek olup, bir hastada sakral agenezi, %24'ünde pes ekinovarus, pektus karinatus ve mikrosefali gibi ek anomaliler mevcuttu. Bebeklerin ikisinde Arnold Chiari malformasyonu Tip II ve bir bebekte ise tam korpus kallpozum agenezisi postnatal dönemde ek kranyal anomali olarak saptandı. Pediatri servisine alınan bebeklerin (n=26), %32'si enfeksiyona sekonder yaşamını kaybederken olurken %31,6'sına ailenin kabul etmemesi yada defektin ağır olması nedeniyle cerrahi müdahale yapılmadı. %58'ine primer onarım, %11'ine primer onarımla birlikte fleple kapama uygulandı, %47'sine ventrikuloperitoneal şant takıldı.

TARTIŞMA

NTD'leri bazen fatal olmakla birlikte çoğu zaman yaşam boyu kalıcı deformitelere yol açan doğumsal malformasyonlardır. Ailelerin ve sağlık kurumlarının bu çocukların tedavisi için gösterdiği çabalar küratif sonuç vermemekte, bu bireylerin ömür boyu tıbbi bakım ihtiyacı olmaktadır. ABD'de bu hastalar için kişi başına yaşam boyu ortalama 532.000 dolar harcanmaktadır⁽⁵⁾. Avrupa ülkelerinde %0.1 görülürken Türkiye'de bu oran çeşitli çalışmalardan elde edilen verilere göre %0.3-0.58 arasında değişmektedir⁽¹⁾. Bu değer NTD'nin ülkemizde sık görüldüğünü göstermektedir. Ülkemizin ekonomik durumu göz önüne alındığında bu hastaların erken tanısı ve önlenmesi ülkemiz için özellikle önemlidir.

NTD ile ilgili risk faktörleri araştırıldığında anomali sıklığının annenin yaşı, eğitim düzeyi ve yaşadığı bölgeye göre farklılık gösterdiği, düşük sosyokültürel düzeye sahip, eğitim düzeyi düşük, 3 yada daha fazla doğum yapmış ve daha küçük yaşta kadınların çocuklarında, NTD'nin daha sık görüldüğü bildirilmektedir^(6,7). Ayrıca NTD sıklığı başta beslenme olmak üzere sosyoekonomik duruma, coğrafi bölgelere, ırklara ve çevresel etkenlere bağlı olarak farklılık göstermektedir⁽⁸⁾.

NTD'nin önlenmesinde folik asit önemlidir. Perikonsepsiyonel dönemde 0.4 mg folik asit kullanımı ile NTD riski %40-80 oranında azalmaktadır⁽²⁾. Normal bir diyetin bu gereksinimin yaklaşık yarısını karşıladığı

hesaplanmıştır^(9,10). Bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınların prekonsepsiyonel dönemde folik asit almaları NTD önlenmesi için önemlidir. Ayrıca kontrollü çalışmalarda perikonsepsiyonel folik asit kullanımının üriner sistem, kardiyovasküler ve ekstremiteler anomalileri ile dudak ve damak yarıklarının da görülme sıklığını azalttığını göstermiştir⁽¹¹⁾. Nöral tüp defektli gebelik riskinin azaltılması için perikonsepsiyonel dönemde kullanılan folik asitin etkinliği bugün için tartışılmaz bir kesinliktedir ve bu bilgi pek çok ülkede toplum sağlığı politikalarına dönüştürülmüştür. Uluslararası çok merkezli bir çalışmada da perikonsepsiyonel folik asit kullanımının NTD tekrarlama riskini %72 oranında azalttığı gösterilmiştir⁽¹²⁾. Bizim çalışmamızda hastalarımızın büyük çoğunluğu kırsal kesimden gelmekteydi ve tümü perikonsepsiyonel dönemde folik asit kullanmamıştı.

NTD prenatal tanı yöntemleri ile erken gebelik haftalarında saptanabilir. NTD'li bebeklerin saptanmasında maternal serumda alfa-fetoprotein düzeyi ve ultrasonografi (US) çok iyi iki tarama testidir. Gebeliğin 16-18. haftalarında üçlü tarama testi içinde veya tek başına bakılan 3 MoM değerinin üstünde maternal alfa-fetoprotein düzeyinin duyarlılığı anensefali için %98.2, spina bifida için %97.0'dır⁽¹²⁾. Maternal serum AFP seviyesi fetal ve ya maternal kaynaklı olarak artabilir. Gebelik yaşının artması, siyah ırk, zayıf bayanlarda ve çoğul gebelikte maternal serum AFP seviyesi daha yüksektir. İnsüline bağımlı diyabette ise bu değer %40 oranında düşme eğilimlidir, fakat diabetik gebelerde NTD riski diabetik olmayanlara göre dört kat daha yüksek olduğundan AFP için eşik değer 1.5 MoM kabul edilebilir⁽¹³⁾. Abdominal duvar defektleri, kongenital nefrozisin bazı otozomal resesif formlarında, epidermolizis büllöza gibi nadir cilt bozukluklarında, obstruktif üropati, sakrokoksigeal teratom gibi bazı durumlarda maternal serum AFP seviyesi yükselebilir. Klinik pratikte gerçekten klinik olarak yalancı (+) AFP yükselmesi yoktur. Yukarıdakilerden hiçbiri olmasa bile gebe 'Yüksek AFP' nedeniyle riskli gebelik olarak izlenmelidir, zira gebelik prognozu kötü olabilir, kötü perinatal sonucun bir belirtisi olabilir. Eğer AFP>5 MoM ise ciddi bir problem çıkma olasılığı %91'dir. Fetal hidrops görülebilir, plasental membranların bütünlüğü bozulmuş olabilir. Plasental lakünler sebep olabilir. Düşük doğum ağırlıklı fetuslarda veya geç fetal ölüm görülen olgularda 2. trimesterde AFP yüksek olabilir. Nadiren annede AFP salgılayan malign bir

tümör olabilir. Akut hepatitin düzelme fazında da AFP yüksek bulunabilir⁽¹³⁾. Ayırıcı tanıda US çok önemlidir. NTD tanısında detaylı US non-invazif ve tanı koydurucu yöntemlerden biridir. Ultrasonografi cihazlarının rezolusyonunun artması ile açık NTD'lerinin tanısı daha yüksek oranda (%92-100) koyulmaya başlamıştır⁽¹⁴⁾. Son 15 yılda pek çok merkezde 11-14 haftalarda NTD tanısı konan hastalar bildirilmiştir^(14,15). 2. trimester US başta NTD olmak üzere diğer anomalileri saptamada önemlidir. US'nin major konjenital malformasyonları saptamadaki duyarlılığı %30-50, özgünlüğü ise %90 civarındadır. Ancak US yapan kişinin deneyimi, aletin rezolüsyon özelliği ve gebelik haftası önemlidir⁽¹⁶⁾. Özellikle 24. gebelik haftasından önce tanı koyulan hastalarda aile isterse gebelik sonlandırılabilir veya uygun merkezlerde intrauterin cerrahi girişim yapılabilir^(14,15).

Hastanemizin bölgesel bir referans merkez olması saptanan vakaların çeşitliliğini ve miktarının fazla olmasını açıklamaktadır. Gerçek sıklığı saptamak için toplumsal bazda prevalans ve insidans çalışmalarına ihtiyaç vardır.

NTD bazen fatal olmakla birlikte çoğu zaman yaşam boyu kalıcı deformitelere yol açar. Tedavide küratif sonuçlar elde edilememekte, bu bireyler ömür boyu tıbbi bakıma ihtiyaç duymaktadırlar. Annelerin eğitim düzeyinin artırılması, doğum sayılarının azaltılması, erken yaşlardaki gebeliklerin önlenmesi, perikonsepsiyonel dönemde düzenli folik asit alımının yaygınlaştırılması ve annenin prenatal takiplerinin düzenli yapılması NTD sıklığını azaltacaktır. Bu sayede NTD'li hasta sayısını önemli ölçüde azaltarak aileleri maddi ve manevi sorumluluklarla karşılaşmaktan kurtulmaları sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikasıfoğlu M. Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. *Türk J Pediatr* 1999; 41: 299- 305.
2. Shuttleff DB, Graaf WD. Overview of clinical issues in the management of myelomeningocele. In: Sarwark JF, Lubicky JP, eds. *Caring for the child with spina bifida*. 1st ed. Illinois: Published by American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2001 p 1- 11.
3. Tunçbilek E. Türkiye'deki yüksek nöral tüp defekti sıklığı ve önlemek için yapılabilecekler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 79- 84.
4. Food and Drug Administration. Food Standards of Identity for Enriched Grain Products to Require Addition of Folic Acid. Final Rule 21 CFR Parts 136,137 and 139 1996; 131: 3702- 37.
5. Turan JM, Say L, Bulut A. Nöral tüp defektlerinin önlenmesinde folik asit kullanımı. *Steed* 2000; 9: 288- 90.
6. Tunçbilek E, Alikasıfoğlu M, Akadlı B, Hancıoğlu A, Boduroğlu K. Türkiye'de konjenital malformasyon sıklığı, dağılımı, risk faktörleri ve yenidoğanların antropometrik değerlendirilmesi. Ankara: TUBİTAK Matbaası 1996: 945.
7. Mortimer EA. The puzzling epidemiology of neural tube defects. *Pediatrics* 1980; 65: 63640.
8. Kılıç M, Taşkın E, Doğan Y, Aygün AD. Yenidoğan ünitesinde izlenen nöral tüp defekli bebeklerin değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 2003; 3: 131- 5.
9. Expert advisory group. Folic acid and the prevention of neural tube defect. London: Department of Health, 1992.
10. Centers for Disease Control. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR* 1992; 4: 17.
11. Czeizel AE. Primary prevention of neural tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 437- 49.
12. Bailey LB, Rampersand GC, Kanwell GP. Folic acid supplements and fortification affect the risk for neural tube defects, vascular disease and cancer: evolving science. *J Nutr* 2003; 133: 1961S- 8S.
13. Özgünen FT. Nöral Tüp Defektleri ve Down Sendromunun Biyokimyasal testlerle taranması. *T Klin Jinekoloj Obst* 2002; 12: 348- 54.
14. Vintzileos AM, Ananth CV, Fisher AJ. Cost benefit analysis of targeted ultrasonography for prenatal detection of spina bifida in patients with an elevated concentration of second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1227- 33.
15. Peralta CF, Bunduki V, Plese JP, Figueiredo EG, Miguelez J, Zugaib M. Association between prenatal sonographic findings and postnatal outcomes in 30 cases of isolated spina bifida aperta. *Prenat Diagn* 2003; 23: 311- 4.
16. Strigini JA, Carmignani A, Genazzani AR. Second trimester sonography and fetal spina bifida screening. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 81: 59- 60.