

Düzce İlinde Nöral Tüp Defekti Saptanan Olguların Değerlendirilmesi

Evaluation of the Patients with Neural Tube Defects in Düzce Province

Ali YAVUZCAN, Seren TOPUZ, Mete ÇAĞLAR, Serdar DİLBAZ, Yusuf ÜSTÜN, Selahattin KUMRU

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Nöral tüp defektleri (NTD) embriyoda nöral tüpün kapanmasındaki hatalar sonucu oluşmaktadır. Tüm dünyada NTD'lerin bütün formlarının insidansı 1000 canlı doğumda 1,4-2 arasındadır. Çalışmamızda NTD etiolojisinde etkili olan faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2010 ila Mayıs 2013 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yaşamla bağdaşmayan NTD bulunması nedeniyle terminasyon yapılan hastalar ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı'nda NTD tanısıyla tedavi verilen hastalar bu çalışmaya dâhil edilmiştir. Kontrol grubu olarak Düzce İlinde sağlıklı tek canlı bebek doğumu gerçekleştiren hastalar alınmıştır. Çalışma grubunda 30 ve kontrol grubu da 30 hasta olarak belirlenmiştir. Her iki grup arasında yaş, prekonsepsiyonel/konsepsiyonel dönemdeki folik asit replasmanı, önceki gebelikte NTD öyküsü, meslek, eş mesleği, maternal eğitim düzeyi, kronik hastalık öyküsü, sigara/alkol kullanımı, prekonsepsiyonel dönem ile gestasyonel vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri arasındaki fark karşılaştırılmıştır.

Bulgular: NTD riskine karşı gebelikte verilen folik asit desteği önemli bir koruyucu etken olarak saptanmıştır ($p=0,018$). Annenin eğitim düzeyinin artması ve babanın mesleği de NTD riskinde etkili olan diğer faktörlerdir ($p=0,012$ ve $p=0,017$).

Sonuç: Ülkemizde NTD riskini etkileyen faktörlerin daha net ortaya konabilmesi için geniş kapsamlı ve randomize olarak yapılmış yeni çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Düzce, nöral tüp defekti, risk faktörleri

SUMMARY

Objective: Neural tube defect (NTD) is the result of the errors of neural tube closure in an embryo. All over the world the incidence of all forms of NTDs is between 1.4 to 2 per 1000 live births. We aimed to evaluate the factors that influence the etiology of NTD in our study.

Material and Method: The patients undergoing termination of NTDs incompatible with life in Düzce University, Department of Obstetrics and Gynecology and treated with the diagnosis of NTDs in Düzce University, Department of Pediatrics from May 2010 to May 2013 were included in this study. The patients who gave birth one healthy live baby in Düzce province were considered as the control group. The study group consisted of 30 patients, and the control group of 30 patients. Maternal age, olic acid supplementation during preconception period or first trimester, history of a previous NTD-affected pregnancy, occupation, spouse's profession, having a chronic disease, smoking, alcohol use, and difference of body mass index between the gestational and preconception period were compared.

Results: A protective effect of the folic acid supplementation during pregnancy against the development of neural tube defects (NTDs), was found in our study ($p=0,018$). The level of education of mother and father's profession were the other factors affecting the risk of NTD ($p=0,012$ and $p=0,017$).

Conclusion: Randomized and controlled studies on larger patient populations are needed in order to unravel the underlying aetiology of NTDs in our county.

Key words: Düzce, neural tube defects, risk factors

GİRİŞ

Nöral tüp defektleri (NTD) nöral tüpün kapanmasındaki hatalar sonucu oluşmaktadır. Gebeliklerde en sık ikinci görülen anomali olan NTD ve vertebra anomalileri, 6. hafta gibi embriyogenezin çok erken

bir aşamasında ortaya çıkmaktadır ⁽¹⁾. NTD'nin tüm dünyada insidansı 1000 canlı doğumda 1,4-2 arasındadır ⁽²⁾. NTD'ler; etiolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı multifaktöryel kalıtım gösteren hastalıklardır.

Alındığı tarih: 13.06.2013

Kabul tarihi: 20.08.2013

Yazma adresi: Yrd. Doç. Dr. Ali Yavuzcan, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 81000 Konuralp / Düzce

e-posta: draliyavuzcan@yahoo.com

NTD'lerin ağır formları intrauterin dönemde veya doğumdan hemen sonra ölümle sonuçlanabilir. Yaşamla bağdaşabilen hafif formları ise neonatal dönemde ve/veya sonraki dönemlerde ciddi morbiditeye yol açmaktadır. Bu hastalar yaşam boyu süren nörolojik, ortopedik ve ürolojik sorunlar yaşamaktadır. NTD hastaların yaşam boyu sağlık giderleri ciddi mali yüke neden olmaktadır. Meningomyelo-selli bir olgu için 20 yıllık bir sürede yaklaşık 1.4 milyon dolarlık bir harcama gerekmektedir ⁽³⁾.

Hastalığın risk faktörleri arasında NTD varlığı öyküsü, NTD'li partner varlığı, yakın akrabalarda NTD öyküsü, folik asit eksikliği, tip1 diabetes mellitus, obezite gibi medikal risk faktörleri ve pestisit, radyasyon, kurşun, anestezi ajan maruziyeti, maternal ateş ve sigara kullanımı gibi medikal olmayan risk faktörlerinin bulunduğu düşünülmektedir ^(4,5). Düşük sosyoekonomik düzeye sahip bölgede doğan çocuklarda, yüksek sosyoekonomik düzeye göre NTD'nin daha yüksek saptandığını belirten yayınlar mevcuttur ^(6,7).

Çalışmamızda yaş, prekonsepsiyonel/konsepsiyonel dönemdeki folik asit replasmanı, önceki gebelikte NTD öyküsü, maternal meslek, eş mesleği, maternal eğitim düzeyi, kronik hastalık öyküsü, sigara/alkol kullanımı, prekonsepsiyonel dönem ile gestasyonel vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri arasındaki farkın NTD gelişmesi üzerine etkileri karşılaştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Mayıs 2010 ilâ Mayıs 2013 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yaşamla bağdaşmayan NTD nedeniyle terminasyon yapılan hastalar ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı'nda NTD tanısıyla tedavi verilen hastalar dâhil edilmiştir. Kontrol grubu olarak Düzce ilinde sağlıklı tek canlı bebek doğumu gerçekleşen hastalar alınmıştır. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi belirtilen tarihler arasındaki tüm doğum kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. NTD saptanan hastaların sosyodemografik özellikleri ebeveynlerle yüz yüze görüşülerek veya telefonla yapılan anketlerle değerlendirilmiştir. Aynı anket anomali tespit edilmeyen, sağlıklı gebelere de uygulanmıştır. Çalışmamızda Düzce ilinde NTD tespit edilen hastalar ile sağlıklı tekil doğum yapmış hasta-

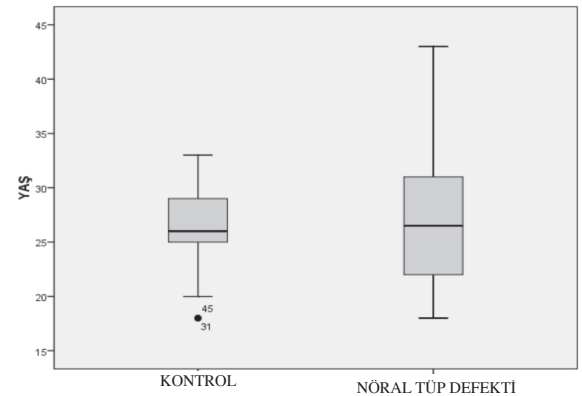
lar arasında yaş, prekonsepsiyonel/konsepsiyonel dönemdeki folik asit replasmanı, önceki gebelikte NTD öyküsü, maternal meslek, eş mesleği, maternal eğitim düzeyi, kronik hastalık öyküsü, sigara/alkol kullanımı, prekonsepsiyonel dönem ile gestasyonel vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri arasındaki fark karşılaştırılmıştır. NTD saptanan 30 hasta çalışma grubunu olarak kabul edilmiştir. Sağlıklı tekil doğum yapan 30 hasta kontrol grubunu oluşturmuştur.

Baba mesleği olarak işsiz, memur, serbest meslek, işçi ve çiftçi olarak sınıflama yapılmıştır. Anne mesleği ev hanımı veya çalışıyor olarak ayrılmıştır. Ankette eğitim olarak anne eğitimi eğitimsiz, ilköğretim, ortaokul, lise ve üniversite mezunu şeklinde gruplara ayrılmıştır. Diyabet, tiroid disfonksiyonu, hipertansiyon benzeri hastalık öyküsü bulunanlar kronik hastalık öyküsü pozitif olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (Statistical Program in Social Sciences) bilgisayar programı kullanılarak yapılmıştır. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve ortalamanın standart hatası olarak belirtilmiştir. İstatistik analiz yöntemlerinden gruplar arasındaki karşılaştırmalar iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi "Mann-Whitney-U" ile yapılmıştır. Kategorik veriler "ki-kare" aracılığı ile karşılaştırılmıştır. P < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması NTD grubunda 27.1±6.09 yıl, kontrol grubunda 26.3±3.79 yıl olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında maternal yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (p>0.05) (Grafik 1). NTD olan olguların 9'unda



Grafik 1. NTD olan ve olmayan olgularda anne yaşı dağılımı.

Tablo 1. Kontrol grubu ve NTD saptanan hastaların oluşturduğu grup arasında demografik verilerin karşılaştırılması.

	NTD n (%)	Kontrol n (%)	P değeri
Geblikte folik asit kullanımı	12 (40)	22 (73.3)	0.018
Prekonsepsiyonel folik asit kullanımı	2 (6.7)	5 (17.2)	0.254
Önceki gebelikte NTD öyküsü	1	0	1
Kronik hastalık öyküsü	8 (26.7)	4 (13.3)	0.333
Sigara/alkol kullanımı	8 (26.7)	4 (13.3)	0.333

*P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 2. Paternal meslek ile NTD arasındaki ilişki.

	Kontrol n (%)	NTD n (%)	P değeri
Memur	9 (30)	3 (10)	0,017
İşçi	10 (33,3)	4 (28.6)	
Serbest meslek	11 (36,7)	22 (73.3)	
Çiftçi	0	1 (3.3)	

*P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

erkek, 15'inde kız cinsiyet mevcuttur. Altısında cinsiyeti erken haftalarda gebelik sonlandırıldığı için net tespit edilememiştir.

NTD izlenen hastalarda birinci trimestrda folik asit kullanım oranı (% 40) kontrol grubuna (% 73.3) göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur (p=0.018). Prekonsepsiyonel folik asit kullanımı oranı NTD olgularında % 6.7 (2 kişi), kontrol grubunda % 17.2 (5 kişi) olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0.254). NTD saptanan olgularda yalnızca 1'inde önceki gebelikte NTD öyküsü mevcuttur. Kontrol grubunda ise hiçbir hastada önceki gebelikte NTD öyküsü yoktur. İki grup arasında önceki gebelikte NTD öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0.05). NTD saptanan olgularda 8 kişide (% 26.7) kronik hastalık mevcuttur. Kontrol grubunda ise 4 kişide (% 13.3) kronik hastalık olduğu saptanmıştır. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.333). Sigara kullanım öyküsü her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi (p=0.333). Çalışmamıza katılan olguların hiçbirinde alkol kullanım öyküsü yoktur. Hastanın gebelik öncesine göre VKİ'ndeki değişimin NTD üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (P=0.084) (Tablo 1).

Tablo 3. Maternal eğitim düzeyi ile NTD arasındaki ilişki.

	Kontrol n (%)	NTD n (%)	P değeri
İlkokul	8 (26.7)	11 (36.7)	0.012
Ortaokul	5 (16.7)	13 (43.3)	
Lise	12 (40)	6 (20)	
Üniversite	5 (16.7)	0	

*P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Maternal ev hanımlığı NTD grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla izlenmiştir. Ev hanımı olan olguların (24 kişi) % 60'ında NTD izlenmiştir. Eş mesleği ile NTD varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0.017) (Tablo 2). Serbest meslek alanında çalışan babalarda NTD daha fazla (% 73.3 / 22 kişi) izlenmiştir. Çalışmamızda maternal eğitim düzeyi arttıkça istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde NTD insidansının azaldığı saptanmıştır (p=0.012) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Epidemiyolojik bulgular NTD prevalansının bölgesel ve demografik özelliklere göre değiştiğini göstermektedir⁽⁸⁾. NTD sıklığının Batı Anadolu'da en düşük, Kuzey ve Doğu Anadolu'da en yüksek olduğu saptanmıştır. Çernobil'deki nükleer faciadan sonra sonra İzmir'de binde 8.9 ve Bursa'da binde 20.0'ye civarında NTD sıklığı bildirilmiştir. Her ne kadar ülkemizde arşiv sistemindeki yetersizlikler ve düşük olgu sayıları nedeniyle kesin rakamlar belirlenemese de NTD sıklığının Avrupa ve Amerika'dan daha yüksek olduğunu düşünülmektedir⁽⁹⁾.

NTD'nin etiyolojisi tam olarak hâlen anlaşılamamıştır. Nöral tüpün gelişimi, genler tarafından sıkı şekilde kontrol edilen ve çevresel faktörlerden etkilenen çok basamaklı bir süreçtir^(10,11). Annenin yetersiz beslenmesi, obezite, diabetes mellitus, hipertansiyon gibi sağlık sorunları, maruz kalınan çevresel kirlenmeler gibi birçok etkenin nöral tüpün hatalı kapanmasına neden olabileceği gösterilmiştir. Yapılan çeşitli geniş kapsamlı çalışmalarda NTD coğrafi bölgeye, ebeveynin sosyoekonomik durumuna göre farklı insidans gösterdiği saptanmıştır^(12,13).

Genel olarak anne yaşının NTD riskinde minimal bir artışa neden olduğu düşünülmektedir. NTD riski ile anne yaşı arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda

çalışmada çok genç ya da 40 yaş üstü gebeliklerle bağlantısı gösterilmiştir ^(11,14). Polonya’da yapılan geniş çaplı bir araştırmada da genç anne yaşının NTD riskinde minimal de olsa bir artışa neden olduğu bildirilmiştir ⁽¹⁵⁾. Ancak, literatürdeki bu bilgilerin aksine çalışmamızda NTD ile anne yaşı arasında bir ilişki saptanamamıştır. Artan anne yaşı primer olarak kromozomal anomalilere eşlik etmektedir. Gedikbaşı ve ark. ⁽¹⁾ izole vertebral anomalilerine karyotip anormallilerinin eşlik etme olasılığının düşük olduğunu ve bu nedenle karyotip analizine gerek duymadıkları bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da NTD ile anne yaşı arasında ilişki saptanamamıştır.

Gupta ve ark. ⁽¹⁶⁾ kuzey Hindistan popülasyonunda gebelikteki dislipidemi ile NTD arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada, obez kadınlarda NTD riskinin daha yüksek olduğunu saptamıştır. Benzer şekilde gebelikte olan VKİ değişiminin de NTD riskini arttırdığı öngörülmektedir. Ray ve ark. yaptıkları çalışmada, 420.362 gebeye ait dataları incelemiş ve gebelikte artan VKİ ile NTD arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır ⁽¹⁷⁾. Feldman B ve ark. ⁽¹⁸⁾ yaptıkları çalışmada, prekonsepsiyonel ve konsepsiyonel dönem arasındaki değişimden bağımsız olarak NTD riskinde obez ve obez olmayan kadınlar arasında fark olmadığını bildirmiştir. Çalışmamızda da prekonsepsiyonel dönem VKİ ile gebelikteki VKİ arasındaki değişimin NTD riski üzerine bir etkisi saptanamamıştır.

Anne ve baba mesleği ile NTD ilişkisi tam olarak kesinliğe kavuşturulamamıştır. Meslekleri temizlik ve tarım alanında olan kadınlarda NTD için artmış risk rapor edilmiştir. Matte ve ark. ⁽¹⁹⁾ yaptığı bir çalışmada, annenin hemşire olması ile özellikle spina bifida ve anensefali arasında artmış risk bulunmuştur. Anensefali ve baba mesleğinin ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada solvent maruziyeti ile ilgili mesleklerde anensefalili çocuk sahibi olma riski yüksek bulunmuştur ⁽²⁰⁾. Öte yandan Irgens ve ark. ⁽²¹⁾ 2000 yılında NTD ile babanın mesleği arasındaki ilişki ile ilgili yaptıkları çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşamamıştır. Yaptığımız çalışmada NTD izlenen olgularda babaların sıklıkla serbest meslekle uğraşmakta oldukları tespit edilmiştir. Çalışmamızda spermatogeneze kromozomal defektler oluşturacak şekilde ağır sanayi ya da solvent maruziyetine maruz işlerde çalışan babalar da serbest meslek yapıyor

kabul edilmiştir. Annenin çalışıyor ya da ev hanımı olması ise çalışmamıza göre NTD üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermemektedir.

Gebeliğin ilk 12 haftasında verilen günlük 400 mikrogram folik asit desteğinin NTD’leri azalttığı bilinmektedir. Macaristan’da yapılan bir çalışmada, ilk trimesterde folik asit ve multivitamin desteği alan kadınlarda tüm malformasyonların % 50 azaldığı gözlenmiştir. Folat ve multivitamin desteği alan kadınlarda NTD saptanamamıştır ^(22,23). Rekürren NTD’nin önlenmesini amaçlayan bir randomize çalışmada folat rekürrens riskini % 75 azaltırken, yalnızca multivitaminlerin riski % 20 azalttığı gözlenmiştir ⁽²⁴⁾. Yaptığımız çalışmada da NTD saptanan olgularda folik asit kullanım oranının düşük olduğu gösterilmiştir.

Gebelik öncesinde en az 90 gün öncesinden başlanan 0.4-1.0 mg arasındaki folik asit replasmanının NTD riskini belirgin olarak azalttığına dair güçlü kanıtlar vardır. İran’da yapılan bir araştırmada, prekonsepsiyonel folik asit kullanımının; NTD sıklığını ek anomalilerin varlığında % 79, normal gebeliklerde % 94 azalttığı bildirilmiştir ⁽²⁵⁾. 2007 yılında Kanada Jinekoloji ve Obstetri Derneği tarafından prekonsepsiyonel dönemde folik asit desteğinin başlaması önerilmiştir ⁽²⁶⁾. Ancak, çalışmamızda prekonsepsiyonel dönemde folik asit replasmanı alan ve almayan hastalar arasında NTD sıklığının değişmediği saptanmıştır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de prekonsepsiyonel folik asit kullanımı çok düşük düzeydedir. Çalışmamızda da NTD grubunda 2, kontrol grubunda yalnızca 5 hasta prekonsepsiyonel folik asit desteği almışlardır.

Maternal kronik hastalıklar içinde NTD ile ilişkisi en fazla araştırılan diabetes mellitustur. İngiltere, Galler ve Kuzey İrlanda’yı içeren kapsamlı bir çalışmada diyabetli kadınlarda sinir sistemi anomalileri, özellikle NTD’nin 4.2 kat arttığını bildirilmiştir ⁽²⁷⁾. Glukoz dengesinde rol oynayan genetik varyantlara bağlı olarak NTD riskinin arttığı bildirilmektedir ⁽²⁸⁾. Apoptosiste etkin rol oynayan protein kinaz C’nin diyabete bağlı NTD gelişimdeki etkisi de Cao ve ark. ⁽²⁹⁾ tarafından ispatlanmıştır. Maternal tiroid disfonksiyonu ve hipertansiyonun NTD üzerine etkisi ile ilgili literatürde yeterli kanıt bulunmamaktadır ⁽³⁰⁾. Çalışmamızda ise kronik hastalıklar ile NTD arasın-

da anlamlı bir birliktelik tespit edilememiştir.

Çalışmamızda NTD'li bebek öyküsü olan grup ile kontrol grubu arasında maternal sigara kullanımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda alkol kullanımı olan hasta yoktur. Sigara ile NTD arasındaki ilişkiyle ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Sigara kullanmayan kadınlarda, partnerlerinin sigara kullanması nedeniyle bile NTD gelişme riskinin arttığı saptanmıştır ⁽³¹⁾. ABD'de aktif olarak günde 25 adet veya daha fazla sigara içen kadınlarda NTD riskinde artış görülmüştür ⁽³²⁾. Bunun yanında sigara, alkol, kahve tüketiminin konjenital defektlerle ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada sigara tüketimi ile doğumsal anomaliler arasında hiçbir tutarlı kanıt bulunamamıştır ⁽³³⁾.

Düşük anne eğitim düzeyinin NTD için yüksek risk oluşturduğu gösterilmiştir ⁽⁷⁾. Çin'deki bir epidemiyolojik araştırmada, düşük eğitim düzeyinin bebeklerde NTD dâhil tüm konjenital defektlerin görülme riskini arttığı görülmüştür ⁽³⁴⁾. Çalışmamızda da maternal eğitim düzeyi arttıkça NTD insidansının azaldığı saptanmıştır. Bu sonuç ülkemizde bölgeler arasındaki farktan da anlaşıldığı üzere maternal eğitim düzeyinin maternal beslenme özellikleri, gelir düzeyi ve çevresel faktörler üzerine etkili olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda NTD gelişimi ile ilgili bazı risk faktörleri tespit edilmiş olsa da ülkemizde NTD ile ilişkili faktörlerin net olarak ortaya konabilmesi için geniş kapsamlı ve tüm coğrafi bölgeleri içine yeni çalışmalara gerek duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gedikbaşı A, Yıldırım G, Canaz EA, Aslan G, Sargın MA, Özbek S, Kavuncuoğlu S, Ceylan Y. 2002 ile 2007 Yılları Arasında Sonlandırılan Doğumsal Vertebral Anomalileri. *JOPP Derg* 2010;2:75-83.
2. Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, Pilo G (eds). *Neural Tube Defects and the Spine*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002.
3. Akar N, Çavdar A, Arcasoy A. High Incidence of Neural Tube Defects in, Bursa, Turkey. *Pediatric and Perinatal Epidemiology* 1998;2:89-92. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3016.1988.tb00181.x>
4. McLone DG. The etiology of neural tube defects: the role of folic acid. *Child Nerv Syst* 2003;19(7-8):537-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-003-0793-2> PMID:12920544
5. Aydınli K, Çağdaş A, Kayserili H, Kuseyri F, Tükel T, Eriş H, Apak MY. Prekonsepsiyonel folik asit ve multivitamin tedavisinin nonsendromik nöral tüp defektlerinin yineleme riski üzerine etkisi. *T Klin J Gynecol Obst* 1999;9:183-9.
6. Elwood JM, Little J, Elwood JH. *Epidemiology and control of neural tube defects*. Oxford University Press, Oxford (UK), 1992.
7. Grewal J, Carmichael SL, Song J, Shaw GM. Neural tube defects: an analysis of neighbourhood- and individual-level socio-economic characteristics. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;23:116-24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3016.2008.00992.x> PMID:19159398 PMCID:PMC2865191
8. Wen SW, Liu S, Joseph KS, Rouleau J, Allen A. Patterns of infant mortality caused by major congenital anomalies. *Teratology* 2000;61:342-6. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9926\(200005\)61:5<342::AID-TERA5>3.0.CO;2-7](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9926(200005)61:5<342::AID-TERA5>3.0.CO;2-7)
9. Hoffmann W. Fallout from the Chernobyl nuclear disaster and congenital malformation in Europe. *Arch Environ Health* 2001;56:479-84. <http://dx.doi.org/10.1080/00039890109602895> PMID:11958546
10. Volcik KA, Blanton SH, Kruzel MC. Testing for genetic associations in a spina bifida population: Analysis of the HOX gene family and human candidate gene regions implicated by mouse models of neural tube defects. *Am J Med Genet* 2002;110:203-7. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.10435> PMID:12116226
11. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia* 2003;44:4-13. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.44.s3.2.x>
12. Canfield MA, Annegers JF, Brender JD, Cooper SP, Greenberg F. Hispanic origin and neural tube defects in Houston/Harris County, Texas. II. Risk factors. *Am J Epidemiol* 1996;143:12-24. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008653> PMID:8533743
13. Effects of Hyperinsulinemia and Obesity on Risk of Neural Tube Defects among Mexican Americans. Hendricks KA, Nuno OM, Suarez L, Larsen R. Lippincott Williams & Wilkins, Inc., 2001.
14. Unusan N. Assessment of Turkish women's knowledge concerning folic acid and prevention of birth defects. *Public Health Nutrition* 2004;7(7):851-5. <http://dx.doi.org/10.1079/PHN2004615> PMID:15482609
15. Materna-Kiryluk A, Wiśniewska K, Badura-Stronka M, Mejnartowicz J, Wieckowska B, Balcar-Boroń A, Czerwionka-Szaflarska M, et al. Parental age as a risk factor for isolated congenital malformations in a Polish population. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;23(1):29-40. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3016.2008.00979.x> PMID:19228312
16. Gupta S, Arora S, Trivedi SS, Singh R. Dyslipidemia in pregnancy may contribute to increased risk of neural tube defects -a pilot study in north Indian population. *Indian J Clin Biochem* 2009;24(2):150-4. <http://dx.doi.org/10.1007/s12291-009-0027-9> PMID:23105824 PMCID:PMC3453215
17. Ray JG, Wyatt PR, Vermeulen MJ, Meier C, Cole DE. Greater maternal weight and the ongoing risk of

- neural tube defects after folic acid flour fortification. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):261-5.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000151988.84346.3e>
 PMid:15684149
18. **Feldman B, Yaron Y, Critchfield G, Leon J, O'Brien JE, Johnson MP, Evans MI.** Distribution of neural tube defects as a function of maternal weight: no apparent correlation. *Fetal Diagn Ther* 1999;14:185-9.
<http://dx.doi.org/10.1159/000020916>
 PMid:10364672
 19. **Matte TD, Mulinare J, Erickson JD.** Case-control study of congenital defects and parental employment in health care. *Am J Ind Med* 1993;24(1):11.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajim.4700240103>
 PMid:8352290
 20. **Brender JD, Suarez L.** Paternal occupation and anencephaly. *Am J Epidemiol* 1990;131:517-21.
 PMid:2301360
 21. **Irgens A, Krüger K, Skorve AH, Irgens LM.** Birth defects and paternal occupational exposure. Hypotheses tested in a record linkage based dataset. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:465-70.
<http://dx.doi.org/10.1080/j.1600-0412.2000.079006465.x>
 PMid:10857870
 22. **Czeizel AE, Dudas I.** Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832-5.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199212243272602>
 PMid:1307234
 23. **Czeizel AE, Dudas I, Metneki J.** Pregnancy outcomes in a randomized controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. Final report. *Arch Gynecol Obstet* 1994;255:131-9.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF02390940>
 PMid:7979565
 24. **MRC Vitamin Study Research Group.** Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study. *Lancet* 1991;338:131-7.
[http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90133-A](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)90133-A)
 25. **Hosseini MB, Khamnian Z, Dastgiri S, Samadi Raad B, Ravanshad Y.** Folic acid and birth defects: a case study (Iran). *J Pregnancy* 2011;2011:370458.
 26. **Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, Blight C, et al.** Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29(12):1003-26.
 PMid:18053387
 27. **Macintosh CM, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, Golightly S, et al.** Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ* 2006;333(7560):177.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38856.692986.AE>
 PMid:16782722 PMCID:PMC1513435
 28. **Lupo PJ, Canfield MA, Chapa C, Lu W, Agopian AJ, Mitchell LE, Shaw GM, et al.** Diabetes and obesity-related genes and the risk of neural tube defects in the national birth defects prevention study. *Am J Epidemiol* 2012;176(12):1101-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/aje/kws190>
 PMid:23132673
 29. **Cao Y, Zhao Z, Eckert RL, Reece EA.** The essential role of protein kinase Cδ in diabetes-induced neural tube defects. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(10):2020-4.
<http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2012.677963>
 PMid:22463764
 30. **Ceyhan ST, Beyan C, Atay V, Yaman H, Alanbay I, Kaptan K, Başer I.** Serum vitamin B12 and homocysteine levels in pregnant women with neural tube defect. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:578-81.
<http://dx.doi.org/10.3109/09513591003632183>
 PMid:20632912
 31. **Li Z, Zhang L, Ye R, Liu J, Pei L, Zheng X, Ren A.** Partner cigarette smoking and risk of neural tube defects among infants of non-smoking women in northern China. *Tob Control* 2012 Jun 15.
<http://dx.doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2011-050384>
 PMCID:PMC3332003
 32. **Suarez L, Ramadhani T, Felkner M, Canfield MA, Brender JD, Romitti PA, Sun L.** Maternal smoking, passive tobacco smoke, and neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91:29-33.
<http://dx.doi.org/10.1002/bdra.20743>
 PMid:21254356
 33. **McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M.** Cigarette, alcohol, and coffee consumption and congenital defects. *Am J Public Health* 1992;82:91-3.
<http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.82.1.91>
 PMid:1536342 PMCID:PMC1694410
 34. **Zhang X, Li S, Wu S, Hao X, Guo S, Suzuki K, Yokomichi H, Yamagata Z.** Prevalence of birth defects and risk-factor analysis from a population-based survey in Inner Mongolia, China. *BMC Pediatr* 2012;12:125.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-12-125>
 PMid:22900612 PMCID:PMC3473296