

Prekonsepsiyonel Folik Asit ve Multivitamin Tedavisinin Nonsendromik Nörai Tüp Defektlerinin Yineleme Riski Üzerine Etkisi

THE EFFECT OF PRECONCEPTIONAL FOLIC ACID TREATMENT ON RECURRENCE RISK OF NONSYNDROMIC NEURAL TUBE DEFECTS

Kılıç AYDINLI*, Arzu ÇAĞDAŞ**, Hülya KAYSERİLİ***, Faik KUSEYRİ****, Turgut TÜKEL***, Hacer ERİŞ*****, Memnune Yüksel APAK*****

* Prof.Dr.,Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İstanbul Üniversitesi Prenatal Tanı Uygulama ve Araştırma Merkezi (PRETAM),
** Uz.Dr.,Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
*** Dr.,İstanbul Üniversitesi Prenatal Tanı Uygulama ve Araştırma Merkezi (PRETAM),
**** Uz.Dr.,Özel Osmanoğlu Kliniği,
***** Bio.İstanbul Üniversitesi Prenatal Tanı Uygulama ve Araştırma Merkezi (PRETAM),
***** Prof.Dr.İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Genetik Bilim Dalı Başkanı, İstanbul Üniversitesi Prenatal Tanı Uygulama ve Araştırma Merkezi (PRETAM) Müdürü, İSTANBUL

Özet

Amaç: Nonsendromik nöral tüp defektlerinin (NTD) etyolojisi çok sayıda geniş epidemiyolojik çalışmalara rağmen tanı olarak aydınlatılmamıştır; Genel olarak çevre ve genetik faktörlerin oluşturduğu multifaktöryel etkenler sorumlu tutulmaktadır. Çalışmanın amacı prekonsepsiyonel folik asit ve multivitamin tedavisinin NTD riskinin azaltılmasındaki yerini araştırmak ve Türkiye koşullarında uygulanabilir öneriler getirmektir.

Materyel ve Metod: İstanbul Üniversitesi Prenatal Tanı Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (PRETAM) Mayıs 1987 - Aralık 1997 tarihleri arasında, daha önce bir veya daha fazla NTD'li çocuk doğurmuş 321 ailenin 363 gebeliği prekonsepsiyonel folik asit ve multivitamin tedavisinin etkinliğini araştırmak amacıyla izlendi. Gebe kalmadan önce başvuran 190 olguya folik asit (5mg/gün) ve multivitamin preparasyon en geç gebelikten 2 ay önce başlamak üzere ve en erken gebeliğin ikinci ayına kadar verildi. Başvurduğunda gebe olan 173 olgu kontrol grubunu oluşturdu.

Bulgular: Prekonsepsiyonel folik asit ve multivitamin tedavisi uygulanan 190 gebelikte NTD tekrarı görülmedi. Tedavi uygulanmayan 173 gebeliğin 7'sinde (%4.04) tekrar NTD saptandı ($p<0.005$).

Geliş Tarihi: 07.09.1998

Yazışma Adresi: Dr.Kılıç AYDINLI

Otaş Sitesi B - Blok Daire 18
4. Levent / 80 620 İSTANBUL

Summary

Objective: Although large numbers of epidemiologic studies have been done, the etiology of nonsyndromic neural tube defects (NTD) is still, not properly defined. Generally multifactorial agents determined by environmental and genetic factors have been found to be responsible. The aim of the studies to investigate the role of folic acid and multivitamin treatment to decrease the risk of NTD's and to recommend some suggestions for the conditions in Turkey.

Study Design: In this study, between May 1987 and December 1997, 363 pregnancies of 321 families who have had prior one or more offspring with NTD have been followed. In 190 cases who were applied before pregnancy; folic acid (5 mg/day) and multivitamin preparations were prescribed in periods of two months prior to conception as latest, up to two months after conception as earliest. One hundred and seventythree cases were already pregnant and not under folic acid treatment at first visit, were accepted as the control group.

Results: NTD recurrence is not observed in 190 cases who were under preconceptual folic acid and multivitamin treatment. NTD recurrence has been observed in seven of 173 (4.04 %) cases without treatment ($p<0.005$).

Conclusion: Even though action mechanism is not well defined, preconceptual folic acid and multivitamin treatment has approved effect in prevention of NTD. The women having history of NTD should use at least 5 mg folic acid and multivitamin with vitamin B12 daily begin

Sonuç: Etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa bile, prekonsepsiyonel folik asit ve multivitamin tedavisinin NTD' nin önlenmesinde ülkemiz koşullarında kanıtlanmış etkisi vardır. NTD öyküsü olan kadınlar takip eden gebeliklerinden en geç 8 hafta önce günde en az 5 mg folik asit ve içinde B12 vitamini bulunan bir multivitamin preparatı almalıdırlar ve tedavi en erken 8.gebelik haftasına kadar devam etmelidir.

Anahtar Kelimeler: NTD, Konjenital malformasyon, Folik asit, Prekonsepsiyonel tedavi

T Klin Jinekoloj Obst 1999, 9:183-189

Nonsendromik Nöral Tüp Defektleri'nin (NTD) etyolojisi çok sayıda geniş epidemiyolojik çalışmalara rağmen tam olarak aydınlatılmamıştır. Genel olarak çevre ve genetik faktörlerin oluşturduğu multifaktöryel etkenler sorumlu tutulmaktadır. Maternal Diabetes Mellitus, Vitamin A, Vitamin B12 ve folik asit eksikliği, gebelikte valproik asit, aminopterin, talidomid, alkol kullanımı ve hipertermi sıklıkla suçlanan çevre faktörleridir (1-4). Çinko eksikliğinin anensefali etyolojisindeki yeri Türkiye'de (5) ve İngiltere'de (6) yapılan iki çalışmada öne sürülmüştür. Akraba evliliği NTD etyolojisinde sınırlı bir rol oynamaktadır (7). Nöral tüpün kapanmasını sağlayan regülatör bir gen olan Pax-3 geninin diabetli sıçanlarda normallere göre ileri derecede anlamlı oranda düşük seviyede salgılandığı bildirilmektedir (8). Son yıllarda prekonsepsiyonel ve erken embriyolojik dönemde folik asit kullanımının NTD'nin yineleme riskini azalttığı konusunda yayımlar artmaktadır (9,10). Çeşitli ulusal ve uluslararası kuruluşlar, risk gruplarında ve normal toplumda, prekonsepsiyonel folik asit kullanımının yararları hakkında önerilerde bulunmaktadır (9-17).

İstanbul Üniversitesi Prenatal Tanı Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (PRETAM), öyküsünde NTD'li bir veya daha fazla çocuğu olan ailelerde yineleme riskini azaltmak amacı ile izleyen gebeliklerinden önce, multivitamin, folik asit ve çinko tedavisinin ilk sonuçları 1992 yılında yayınlandı (18). Bu ilk çalışmanın verdiği cesaretlendirici sonuçlardan sonra riskli gebeliklerde prekonsepsiyonel tedavi programı daha da yaygınlaştırıldı. Çalışmamızın amacı prekonsepsiyonel folik asit ve multivitamin tedavisinin NTD riskinin azaltılmasıdaki yerini araştırmak ve Türkiye koşullarında uygulanabilir öneriler getirmektir.

ning 8 weeks prior to conception at latest and treatment should be continued 8 weeks of gestation as earliest.

Key Words: NTD, Congenital malformations, Folic acid, Preconceptional treatment

T Kim J Gynecol Obst 1999, 9:183-189

Materyel ve Metod

Mayıs 1987 - Aralık 1997 tarihleri arasında, daha önce bir veya daha fazla NTD'li çocuk doğurmuş 321 ailenin 363 gebeliği prekonsepsiyonel folik asit tedavisinin etkinliğini araştırmak amacıyla izlendi. Ailelere genetik danışma verildikten sonra gebe kalmadan önce başvuran 190 olguya hazırlanan protokol çerçevesinde folik asit (5 mg/gün) ve multivitamin preparatı (Vitamin A+B1+B2+B6+B12+C+D2+E, Nikotmamid, Ca, Biotin, Fe, Mg, P, Cu, Zn), en geç gebelikten 2 ay önce başlamak üzere ve en erken gebeliğin ikinci aya kadar, hatta olguların çoğunda gebelik boyunca verildi. Çalışmanın ilk yıllarında çinko değeri düşük olan 6 gebeye ilave olarak 5 mg/kg/gün çinko verildi ve çinko düzeyi normale yükselince gebeliğe izin verildi. Daha sonraki yıllarda çinko düzeyine bakılması uygulaması bırakıldı. Ailelerin beslenme durumunun değerlendirilmesinden sonra, bozukluk saptananlara FAO ve "VVHO'nun orta derecede fiziksel aktivite gösteren değişik yaşlardaki kadınlar için önerdiği, günlük enerji ve besin öğeleri tüketim değerlerine uygun diyet verildi (19-21).

Merkezimize başvurduğunda gebelik öncesi folik asit ve multivitamin preparatı kullanmamış olan 173 olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Bütün gebeler mümkünse ilk trimestreden itibaren izlenmeye alındı, 16.-18. gebelik haftaları arasında fetal ultrasonografi ile değerlendirildi. Ultrasonografik incelemeler HİTACHİ EBU - 40 ve ACUSON 128 XP/10 cihazları ile yapıldı. Takipler sırasında anomali saptanan olgulardan tahliye edilen fetuslar muayene edildikten sonra otopsiye gönderildi. Ultrasonografide normal bulunan gebelerin bebekleri doğumdan sonra PRETAM'inde muayene edildi.

Bulgular

Prekonsepsiyonel tedavi grubunun yaş ortalaması 29.2 +/- 7.4 yaş, kontrol grubunun ise 27.9 +/- 7.9 yaş idi (p>0.05).

Gebelikleri izlenen 321 ailede toplam 379 NTD'li olgu vardı (Tablo 1). Ailelerin çoğunda en az bir NTD öyküsü vardı. Öykülerdeki NTD tipleri arasında meningomiyelosel (n=201) birinci, anensefali (n=145) ikinci sırada yer alıyordu (Tablo 2).

Prekonsepsiyonel folik asit ve multivitamin tedavisi uygulanan 190 gebelikte NTD tekrarı görülmedi. Buna karşılık tedavi uygulanamayan 173 gebeliğin 7'sinde (%4.04) tekrar NTD saptandı

Tablo 1. İlk başvuruda öyküdeki NTD sayısı

NTD sayısı	Olgu sayısı	Toplam NTD
1	268	268
2	49	98
3	3	9
4	1	4
Toplam	321 gebe	379 NTD

Tablo 2. İlk başvuruda öyküdeki NTD tipleri (n=379)

NTD	n	%
M ML *	201	52.9
Torako-lomber	17	
Lomber	180	
Lumbo-sakral	4	
Anensefali	145	38.4
Ensefalosel	27	7.1
Meningosel	6	1.6

M M L = Meningomiyelosel

Tablo 3. Prekonsepsiyonel tedavi alan ve almayan gebelerde NTD'lerinin yineleme oranları

	Tedavi +	Tedavi -
Yineleme var	0 (% 0)	7 (% 4.04)*
Yineleme yok	190 (% 100)	166 (% 95.96)

* p < 0.005

(p<0.005) (Tablo 3). Tekrarlayan 7 NTD olgusunun 4'ü meningomiyelosel, 3'ü ise anensefali idi. Meningomiyeloselli fetusa gebe olan olgulardan bir tanesi daha önce anensefalili , diğer üçü ise yine meningomiyeloselli bebek doğurmuştu. Anensefalili fetusa gebe olan olguların hepsi daha önce de anensefalili bebek doğurmuştu.

Birden fazla NTD'li fetusa gebe kalmış olguların (n=53) öykülerindeki NTD tekrarlarının tipleri (n=11) incelendiğinde, anensefalili bebek doğuran olguların (n=24) %80 oranında tekrar anensefalili bebek doğurmuş oldukları, meningomiyeloselli bebek doğurmuş olguların da (n=29) %77 oranında tekrar meningomiyeloselli bebek doğurmuş oldukları saptandı.

Prekonsepsiyonel folik asit ve multivitamin tedavisinin öyküdeki NTD sayısına göre etkinliği Tablo 4'de görülmektedir. Tedavi almayan grupta 3 defa NTD tekrarı olan olguda NTD'lerin hepsi meningomiyeloseldi. İki ve daha fazla NTD'li çocuk doğurmuş ailelerdeki olgu sayıları istatistiksel bir analize izin vermemekle birlikte, öyküsünde 2 NTD olan 29 olgu, öyküsünde 3 NTD olan 2 olgu ve öyküsünde 4 NTD olan bir olgunun prekonsepsiyonel folik asit tedavisi sonucunda sağlıklı bebek sahibi olmuş olmaları dikkati çekicidir. Öyküsünde tek NTD'li çocuk olan ailelerde ise prekonsepsiyonel folik asit tedavisinin önleyici etkisi anlamlı idi (p<0.02).

Çalışma grubumuzda prekonsepsiyonel tedavi ile bir veya iki kez normal bebek sahibi olmuş ancak daha sonraki gebeliğinde tedavi almamış 26 olgu vardı. Bu olgulardan 24 tanesi sağlıklı çocuk, ikisi ise NTD'li çocuk doğurdular.

İzlediğimiz 363 gebeliğin altısında (%1.65) NTD dışında anomaliler saptadık

(Kistik higroma, Diafragma hernisi, Tek taraflı böbrek agenezisi, Amniyotik bant + yuvarlak doku kisti, Korpus kallosum agenezisi, Posterior fossada kist). Bu anomalilerin sadece bir tanesi (Tek taraflı böbrek agenezisi) prekonsepsiyonel tedavi grubunda (%0.52), diğer beş tanesi ise tedavi almayan grupta idi (%2.89). Aradaki fark dikkati çekmekle birlikte istatistik açıdan anlamlı değildi (p>0.05).

Tablo 4. Öyküdeki NTD sayısına göre prekonsepsiyonel tedavinin etkinliği

NTD sayısı	Tedavi +	Yineleyen NTD	Tedavi -	Yineleyen NTD
1	164/299	-	135 /299	5*
2	23/ 60	-	37/ 60	1
3	2/3	-	1 /1	1
4	1 / 1	-	0/ 1	-
Toplam	190 /363	-	173 / 363	7

* p < 0.02

Tartışma

Çeşitli ülkelerdeki klinik ve epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde prekonsepsiyonel folik asit tedavisinin önleyici etkisinin farklı olduğu görülür. Mills ve ark. Kaliforniya/ABD'de 571 NTD öyküsü, 546 başka anomalileri olan gebe ve 573 sağlıklı çocuk doğurmuş gebe kadın üzerinde yaptıkları çalışmada prekonsepsiyonel folik asit tedavisinin etkisine ait kanıt bulamamışlardır (22). Seller ve Nevin daha önce NTD'li çocuk doğuran 967 gebede yaptıkları çalışmada prekonsepsiyonel tedavi ile NTD riskinde İngiltere'de %45, İrlanda'da ise %72 oranında azalma saptamışlardır (23). Laurence ve ark. Güney-İskoçya'da NTD öyküsü olan 111 gebede, Mulinare ve ark. Atlanta/ABD'de NTD öyküsü olan 181 gebede ve Werler Kanada'da NTD öyküsü olan 436 gebede, prekonsepsiyonel folik asit tedavisinin NTD riskini %60 oranında azalttığını bildirmektedirler (24-26). Bu konudaki en geniş çalışma 1991 yılında İngiltere'de MRC tarafından yapılan ve NTD öyküsü olan 1 195 kadının izleyen gebeliklerinin değerlendirildiği çok merkezli çalışmadır. Bu çalışma sonucunda prekonsepsiyonel folik asit tedavisinin %72 oranında risk azalması sağladığı bildirilmektedir (27). Milunsky ve ark. ABD'de 107'sinde NTD öyküsü olan 22 715 gebe kadın üzerinde yaptıkları çalışmada %72, Bower ve ark. Batı-Avustralya'da NTD öyküsü olan 77 ve başka anomalili çocuk doğurmuş 77 gebe kadın üzerinde yaptıkları çalışmada %75 oranında risk azalması bulduklarını bildirmektedirler (28,29).

Prekonsepsiyonel folik asit ve multivitamin tedavisi ile çalışmamızda elde ettiğimiz %100'lük risk azalması literatürde iki çalışmada bildirilmektedir. Vergel ve ark. 1990 yılında Küba'da NTD

öyküsü olan 195 kadının takip eden gebeliklerinde prekonsepsiyonel folik asit tedavisi ile hiç bir olguda nüks NTD saptamamışlardır (30). Czeizel ve ark. ise Macaristan'da 1992 yılında yaptıkları çalışmalarında gebe kalmayı planlayan 4 156 kadından 2 104'üne 0.8 mg folik asit içeren multivitamin preparatı, 2 052 'sine ise eser element preparatı (Cu+Mg+Zn+Vit C) verdikten sonra gebelik sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Multivitamin preparatı alan grupta görülen anomali oranının eser element alan grupta görülen anomali oranından anlamlı derecede düşük bulunduğu bildirilmektedir. En ilginç bulgu ise multivitamin preparatı kullanan grupta hiçbir olguda NTD görülmemesidir (31). Çalışmamızda da prekonsepsiyonel tedavi ile NTD hiçbir olguda yinelemedi. Birden fazla NTD'li fetusa gebe kalmış olguların öykülerindeki NTD tiplerinin yüksek oranda bir önceki NTD tipinde olması kanaatimizce etyolojide genetik yatkınlığın önemine işaret ediyor.

Anomaliler açısından olaya baktığımızda ise farklı bir durum saptadık. Prekonsepsiyonel tedavi almayan grup ile kıyaslandığında (5/6), prekonsepsiyonel tedavi alan grupta çok daha az anomali (1/6) görülmesine rağmen aradaki fark istatistik açıdan anlamsız bulundu (p>0.05). Prekonsepsiyonel folik asit ve multivitamin tedavisinin NTD dışındaki anomaliler üzerine preventif etkisinin çok sayıda olguyu içeren prospektif bir çalışmada değerlendirilmesinin gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızdan önemli bir sonuç daha elde ettik. Bu sonuç folik asit tedavisinin sürekliliğinin önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızda bir veya iki kez prekonsepsiyonel tedavi almış, sağlıklı bebek doğurmuş, ancak daha sonraki gebeliklerinde

tedavi almamış 26 gebenin 2'si tekrar NTD'li bebek doğurmuşlardır. Kanaatimizce bu durum folik asit'in besinlerde yaygın olarak bulunmasına rağmen dayanıksız olması nedeniyle vücuttaki depolarının 3-4 ay gibi kısa bir zamanda tükenmesine (32) bağlıdır. Milunsky ve ark. da yaptıkları çalışmada prekonsepsiyonel tedavide folik asitin mutlaka yer alması gerekliliğine ve kullanım süresine dikkati çekmektedirler. Söz konusu çalışmada gebeliklerinin ilk 6 haftasında folik asit içermeyen multivitamin preparatı alan kadınlardaki ve 7. gebelik haftasından sonra folik asit içeren multivitamin preparatı kullanan kadınlardaki NTD prevalansı , bu tip ilaçları hiç kullanmayan kadınlarınki ile aynı bulunmuştur (28).

Folik asitin NTD'leri önleyici etkisinin mekanizması üzerine çok sayıda görüş vardır. Bazı çalışmalarda bir veya daha fazla NTD'li çocuk doğurmuş kadınların ilk trimestrede serum ve eritrositlerindeki folat konsantrasyonları sağlam kontrol grubundan anlamlı oranda düşük bulunmuştur (32-35). Başka çalışmalarda NTD öyküsü olan gebelerin serum, eritrosit ve amniyotik sıvı folat konsantrasyonları ile sağlam kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmektedir (36). Folik asitin besinlerde yaygın olarak bulunmasına rağmen dayanıksız olması ve 3-4 ay gibi kısa bir zamanda depolarının tükenmesi (32) nedeniyle farklı iklim ve hayat koşullarında yapılan çalışmalarda değişik sonuçların alınabileceği kanısındayız. Bir başka çalışmada ise , NTD'li fetusların kordon kanındaki folat düzeyleri ile normal fetuslar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (37).

Folik asitin NTD'leri ve bazı anomalileri önleyici etkisinin mekanizması hakkında en ilginç görüşü Hook ve Czeizel öne sürmektedirler. Bu araştırmacıların 2 787 folik asit tedavisi alan ve 2 653 folik asit tedavisi almayan hasta üzerinde yaptıkları araştırmaya göre, prekonsepsiyonel folik asit tedavisi genel olarak anomalilerde anlamlı düzeyde azalma sağlarken (23 / 2 424 vs 49 / 2 356) spontan abortus oranında bir artışa yol açmaktadır (RR 1.6) (38). Araştırmacılar folik asitin önleyici etkisinin bazı olgularda anomalili fetusların abortusuna (terathanasia) neden olarak dolaylı yoldan gerçekleştiğini savunmaktadırlar.

Görüldüğü gibi etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa bile, prekonsepsiyonel folik

asit ve multivitamin tedavisinin NTD'nin önlenmesinde kanıtlanmış etkisi vardır. Beslenmenin bu konudaki önemi ülkemiz koşullarında yadsınamaz. Çalışma grubunu oluşturan olguların büyük çoğunluğu eğitimsiz veya ilkokul eğitilmiş ve düşük sosyoekonomik düzeydedir. Çalışmamızın ve literatürün değerlendirilmesi sonucunda aşağıdaki sonuçların ülkemiz koşullarında önerilebileceği düşüncesindeyiz:

Sonuçlar ve Öneriler

1. Çalışmamızda prekonsepsiyonel tedavi almayan gebelerde NTD'nin tekrarlama riski %4.04'dür.

2. Çalışmamızın sonuçlarına göre daha önce NTD'li çocuk doğurmuş kadınlara prekonsepsiyonel folik asit ve multivitamin tedavisi uygulanması halinde yineleme olmamaktadır.

3. NTD öyküsü olan kadınlar takip eden gebeliklerinden en geç 8 hafta önce günde en az 5 mg folik asit almalıdırlar ve folik asit alımı en erken 8. gebelik haftasına kadar hatta gebelik boyunca devam etmelidir.

4. Folik asit taze sebze ve meyvalar ile sütlü gıdalarda ve taze balıkta yaygın olarak bulunur. Ancak vücuttaki depoları 3-4 ay gibi kısa bir zamanda tükendiği için prekonsepsiyonel folik asit tedavisi her gebelikten önce tekrarlanmalıdır.

5. NTD profilaksisi için uygulanan prekonsepsiyonel tedavide folik asitin yanında Vitamin B12 mutlaka olmalıdır. Çünkü Vitamin B12 eksikliği veya metabolizma bozukluğu serum folat düzeyleri normal olsa bile , vücut hücrelerine ve eritrositlere folatın girmesini önlemektedir (33).

6. Folik asit emilimini ve/veya folik asit redüktaz enzimlerini engelleyen ilaçlar ile tedavi gören hastalar bu konuda uyarılmalıdırlar. Folik asit emilimini engelleyen ilaç kullananlara folik asit önce im daha sonra oral yoldan verilmelidir. Folik asit redüktaz enzimlerini engelleyen ilaç kullananlara ise folinik asit verilmesi önerilmelidir (32).

7. Anemi semptomları olan hastalarda talasemi minör ve megaloblastik anemi olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Folik asit verilmesi talasemi minör'ü bir süre maskeleyebilir. Pernisiöz anemide ise nörolojik bulguları daha da kötüleştirir (32).

8. Yaygın profilaksi için doğurganlık çağındaki kadınların günde en az 0.4 mg folik asit alması tavsiye edilir (9-17).

KAYNAKLAR

- Milunsky A. Maternal serum screening for neural tube and other congenital defects. In: Milunsky A ed. Genetic Disorders and Fetus, 3th ed. Plenum Press, New York, London, 1992: 507.
- Aydınlı K, Oral E. Merkezi Sinir Sistemi Anomalileri ve Nöral Tüp Defektleri. In: Aydınlı K ed. Prenatal Tanı ve Tedavi, Perspektiv, İstanbul, 1992: 108.
- Mijhejda M. Experimental repair of CNS lesions . In Harrison RM, Golbus SM, Filly AR eds. The unborn patient, 2th ed. Philadelphia: WB saunders Company, 1990: 565.
- Main MD, Mennuti T M. Neural tube defects: Issues in prenatal diagnosis and counselling. Obstet Gynecol 1986; 67:1-11.
- Çavdar AO, Arcasoy A, Baycu T. Zinc deficiency and anencephaly in Turkey. Teratology 1980; 22: 141-4.
- Baumh PK, Rüssel M. Maternal zinc status: A determination of central nervous system malformation. Br J Obstet Gynecol 1984; 91:788.
- Mirja S. Nöral Tüp Defektlerinin Epidemiyolojisindeki Deneyimlerimiz: Genetik Danışmanlık Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Tıbbi Genetik Bilim Dalı, 1990.
- Phela SA, Ito M, loeken MR. Neural tube defects in embryos of diabetic mice: Role of the Pax-3 gen and apoptosis. Diabetes 1997; 46:1189.
- Hoc S. Folsaure in der Geburtshilfe-Schutz für das Baby. Der Gynaekologe, Beilage für Gynaekologen, 27.-28. April 1995.
- O.Hages M, Thorand B, Prinz-Langenohl, Bung P, Pietrzik K. Praevention von Neuralrohrdefekten (NRD) durch perikonzeptionelle Folsauregaben. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1996; 56:265-74.
- March of Dimes Birth Defects Foundation: Folic acid supplementation: when and how. Obstet Gynecol 1996; 88:886.
- Swain RA, St Clair L. The role of folic acid in deficiency states and prevention of disease. J Fam Pract 1997; 44: 138.
- Thuro H. Folsaure- ein essentielles Vitamin in der gynaekologischen Praxis. Der Gynaekologe, Beilage für Gynaekologen, 22 Januar 1997.
- James L M, Conley MR. Folic acid to prevent neural tube defects: scientific advances and public health issues. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 1996; 8:394-9.
- Kelly P, Mc Partiin J, Goggins M, Weir Dg, Scott JM. Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food and supplements. Am J Clin Nutr 1997; 65:1790.
- Swain RA, St Clair L. The role of folic acid in deficiency states and prevention of disease. J Fam Pract 1997; 44:138.
- Brown JE, Jacobs DR Jr, Hartman TJ, Barosso G M, Stang JS, Gross MD, Zeuske MA. Predictors of red cell folate level in women attempting pregnancy. JAMA 1997; 277:548.
- Kuseyri F, Çalışkan M, Aydın K, Özenoğlu A, Hekim N, Özden T, Taşkeser H, Saner G, Yüksel Apak M. Prekonsepsiyonel ve perikonsepsiyonel tedavinin nöral tüp defektlerinin yineleme oranına etkisi. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 1992; 6:199-205.
- Antonio FP. Clinical dietetics and nutrition. 2.Edition Oxford Univ Press London, 1973: 47-50.
- Baysal A. Diyet El Kitabı. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1983: A-44:212.
- Neyzi O, Alp H. Ergenlik çağıının özellikleri. İst Tıp Fak Mec 1987; 40:187.
- Mills JL, Rhoadas G G, Simpson JL, Cunnigham G C, Conley MR, Lassman MR, Walden ME, depp R, Hoffman HJ. The absence as a relation between the periconceptional use of vitamins and neural tube defects. NEJM 1989; 321: 430.
- Seller MJ, Nevin N C. Periconceptional vitamin supplementation and the prevention of neural tube defects in South-East England and Nordhern Ireland. J Med Genet 1984; 21:325.
- LaurenceKM, James N, Miller MH, Tennand GB, Campbell H. Double -blind randomized controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural tube defects. Brit Med J 1981; 282:1509.
- Muñinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RJ. Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. J Am Med Assoc 1988; 260:3141.
- Werler M M, Shapiro S, Mitchell A A. Periconceptional folic acid exposure and risk of occurent neural tube defect. JAMA 1993;269:1257.
- MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. Lancet 1991; 338:131.
- Milunsky A, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Rothman KJ, Willett W. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. JAMA 1989; 262: 2847.
- Bower C, Stanley FJ. Dietary folate as a risk factor for neural tube defects: evidence from a case - control study in Western Australia. Med J Aust 1989; 150:613.
- Vergel RG, Sanches LR, Heredero BL. Primary prevention of neural tube defects with folic acid supplementation: Cuban experience. Prenat Diagn 1990; 10:149.
- Czeizel A E, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation, NEJM 1992; 327:1832.
- Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji, Cilt 3, 3.Baskı Ulucan Matbaası, Ankara, 1986.

33. Hacımustafaoğlu MK. Nöral Tüp defektlerinde Anne ve çocukta Serum folatı, Eritrosit Folatı ve serum B12 Vitamin değerleri ve karşılıklı İlişkileri. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 1989.
34. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin levels and neural tube defect. Arch Dis Child 1976; 51:944-9.
35. Wald NJ, Hackshaw AD, Stone R, Sourial NA. Blood folic acid and vitamin B12 in relation to neural tube defects. Br J Obstet Gynecol 1996; 103:319-24.
36. Economides D, Ferguson J, MacKenzie I, Darley J, Ware U, Holmes-Siedle M. Folate and vitamin B12-concentrations in maternal and fetal blood , and amniotic fluid in second trimester pregnancies complicated by neural tube defects. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99:23.
37. Holzgreve W, Tercan S, Pietrzik K. Letter to the editor. Lancet 1991; 338:639.
38. Hook EB, Czeizel AE. Can terafhanasia explain the protective effect of folic acid supplementation on birth defects ? Lancet 1997; 350:513-5.