

Nöral Tüp Defektleri: Genetik Yaklaşım

Neural Tube Defects: Genetic Approach

Neslihan DÜZKALE¹ 

Gönderilme tarihi: 16.04.2025; Kabul edilme tarihi: 02.05.2025

¹Tıbbi Genetik Bölümü, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Neslihan Düz kale, Tıbbi Genetik Bölümü, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye.

e-posta: neslihanduzkale@gmail.com

Makaleye atıf için: Düz kale N. Nöral Tüp Defektleri: Genetik Yaklaşım. Ahi Evran Med J. 2025;9(3):274-276. DOI: 10.46332/aemj.1677275

Sayın Editör,

Balık ve arkadaşlarının, 2024 yılında derginizin üçüncü sayısında yayınlanan “Spinal Kanal Defekti Olan Yenidoğanlarda Osteopeni” başlıklı araştırma makalesini büyük bir ilgiyle okudum.¹ Bu değerli araştırmaları için yazarlara ve editör kuruluna teşekkürlerimi sunuyorum. Bu mektupta, bir genetik danışmanın bakış açısıyla, makalenin daha kapsamlı bir şekilde tartışılmasına katkı sağlayacağını düşündüğüm önemli birkaç noktaya değinmek istiyorum.

Yazarlar makalelerinde, nöral tüp defektleri (NTD)'nin çok gözlenen bir türü olan Spina Bifida (SB) tanımlı yenidoğanlarda, kırık sıklığı, osteopeni ve ilişkili faktörleri araştırmışlardır.¹ Nöral tüp, embriyonun gelişimi sırasında gözlenen geçici bir yapı olup, beyin ve omurilikten oluşan merkezi sinir sisteminin öncüsüdür. İnsan embriyolarında, normal bir nöral tüp oluşturma süreci döllenmeyi takip eden ilk ay içerisinde gerçekleşmekte olup embriyogenez sırasındaki herhangi bir sapma NTD'ye neden olabilmektedir. NTD, konjenital morbidite ve mortaliteye neden olmada kardiyovasküler anormalliklerden sonra gelen en yaygın merkezi sinir sistemi anomalisidir. Bu bozukluk, beyinden omurilik boyunca herhangi bir yerde, açık veya kapalı olarak bulunabilir. SB, tüm NTD olgularının yaklaşık üçte ikisini oluşturmaktadır. SB'nin en yaygın ve şiddetli formu miyelomeningoseldir.²⁻⁴

NTD görülme sıklığı ırk, coğrafi konum, sosyoekonomik sınıf, beslenme durumu, teratojenlere maruziyet, maternal diyabet, aile öyküsü ve folat metabolizmasını kontrol eden genlerdeki polimorfizmler, tek gen bozuklukları ve

kromozomal anomalilerle birliktelik durumları gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Nöral tüpün gelişimi, genler tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilen ve bir dizi çevresel faktör tarafından düzenlenen çok adımlı bir süreçtir. Yıllar süren yoğun epidemiyolojik, klinik ve deneysel araştırmalara rağmen, NTD'nin karmaşık etiyojisi halen anlaşılamamıştır. Bazı NTD'lerin ailesel kümelenme göstermesi, kardeşler arasında artmış tekrarlama riski ve ikizlerde daha yüksek sıklıkta olması, etiyojisinde güçlü bir genetik katkının varlığını göstermektedir.⁵

Bilinen tüm Mendelyen bozukluklar ve 16 binden fazla gen hakkında bilgi içeren bir veri tabanı olan OMIM®'de, NTD'nin bir Mendelyen kalıtım modeline uymasa da, nadir bazı kromozomal ve tek gen bozuklukları ile ilişkili olduğu gözlenmektedir.⁶

NTD olan fetüslerde tanımlanan sendromların bazıları; Pallister-Hall sendromu, Walker-Warburg sendromu, Fukuyama konjenital kas distrofisi, MURCS birlikteliği, Meckel-Gruber sendromu, Roberts sendromu, Serebro-kosto-mandibular sendrom, Hidroletalus sendromu, Knobloch sendromu, Goldenhar sendromu (okülo-aurikülo-vertebral displazi), Klippel-Feil sendromu, Fanconi anemisi, Miller-Dieker lizensefali sendromu, Dissegmental displazi (Silverman-Handmaker tipi), Adams-Oliver sendromu, CHILD sendromu ve Fraser sendromu olarak sıralanabilir.⁵⁻⁶ NTD, otozomal trizomilerde de (trizomi 13 ve trizomi 18 gibi) sıklıkla tanımlanmıştır.⁶ Sendromlar ve bozukluklarla ilişkili NTD, tüm NTD'lerin nadir ancak önemli nedenleridir.

Sendromik olmayan NTD'nin çoğunun multifaktöriyel kökenli olduğu ve etiyolojilerinde bir dizi çevresel ve bireysel risk faktörüyle etkileşime giren önemli bir genetik bileşene sahip olduğu genel olarak kabul edilmektedir.³

NTD yaygınlığını etkileyen bireysel faktörler arasında; anne yaşı (yaşlı veya çok genç annelerde daha yüksek olma eğiliminde), parite (üç veya daha fazla pariteye sahip anneler ile primipar annelerde kesin olmayan artmış risk), önceki gebelik kaybı, çoklu gebelikler (NTD türüne göre değişmektedir), anne obezitesi ve yüksek vücut kitle indeksi, annede diyabet ve hiperinsülinemi, ilk trimesterde ateşli hastalık (NTD'ler için iki ila üç katlık bir risk artışıyla ilişkilendirilmiştir), ısıya maruz kalma (ilk trimesterde sıcak küvet kullanımı NTD riskinde üç katlık artışla; sıcak küvet kullanımı, ateşli hastalık veya sauna kullanımının herhangi bir kombinasyonu, riskte altı katlık artışla ilişkilendirilmiştir) sayılmaktadır. Ayrıca, ebeveyn sosyoekonomik durumu (daha düşük sosyoekonomik statüye sahip popülasyonlarda daha yüksek NTD oranları bildirilmiştir), ebeveyn mesleki maruziyetleri (kaynakçılık, taşımacılık, boyama (baba), temizlik, sağlık meslekleri (hemşirelik, diş hekimliği) ve tarım dahil olmak üzere hem baba hem de anne meslekleriyle ilişkili NTD'lerde risk artışı), ilk trimester öncesi ve sırasında çay kullanımı (riskte iki kat artışla ilişkili bulunmuştur), A hipervitaminozu, çinko eksikliği, kurşun gibi ağır metallere maruziyet, bazı ilaçlar (folat antagonistleri, androjenik hormonlar, antiepileptik ilaçlar da dahil) NTD'ler için artan riskle ilişkili bulunmuştur.⁷⁻⁸

Çevresel maruziyetlerin de NTD etyopatogenezinde önemli olduğu bilinmektedir. Karbon tetraklorür, trikloroetilen ve benzen içeren kirli içme suyunu kullanan annelerde NTD ve majör kalp defektleri riskinin arttığı, ayrıca polivinil klorür gibi bazı kimyasalları solumanın ya da üç kilometre yakınında çöp sahası olan bir konutta ikamet etmenin maternal maruziyet açısından olumsuz sonuçları olduğu bildirilmiştir.^{2,3,9}

NTD çoğu vakada önlenmektedir. Nitekim perikonsepsiyonel Folik Asit (FA) takviyesi, NTD'nin % 50-70 oranında azalmasını sağlamıştır. Bu nedenle, gebe kalmak isteyen tüm kadınlara günde 0.4- 0.8 mg FA takviyesi önerilmektedir. Ancak, daha önce NTD tanılı çocuğu olan veya pozitif aile öykülü kadınlar, tekrarlamayı

önlemek için, gebeliğin ilk üç ayına kadar günde 4 mg FA almalıdır. NTD'nin önlenmesinde, anne adaylarının gebe kalmadan en az iki ay öncesinden FA almaya başlaması tavsiye edilmektedir.¹⁰ Antiepileptik ilaçların da NTD için önemli bir risk faktörü olduğu kanıtlandığından, bu ilaçları kullananların ilaç dozajı mümkün olduğunca en aza indirilmelidir.^{2,3,5,10} Bu hastaların, antiepileptik ilaçların antagonizmasını yenmek için daha yüksek dozda FA ihtiyaçları olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca, gebelik diyabetinin kontrolü de NTD önlenmesine ve sıklığının azaltılmasına yardımcı olacaktır.^{2,3,10}

NTD'de prenatal ultrason değerlendirmesi tercih edilen erken tanı aracı olsa da doğru tanı için sınırlamaların farkında olmak gerekmektedir. Özellikle çok erken veya çok geç evrelerde, bazı anomalilerin ultrasonda yeterince görüntülenmesi zordur ve bu da yanlış tanıya yol açabilir. Bu nedenle manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi diğer görüntüleme yöntemlerinin kullanımını içeren bir değerlendirme önemlidir.¹⁰

NTD saptanan bir olguda bu durumun NTD ilişkili bir sendrom veya bozukluk mu, yoksa izole bir NTD mi olduğunun tespiti için, kapsamlı bir etiyolojik araştırma yapılmalıdır. Bu olgularda, NTD ile diğer konjenital anomalilerin varlığı (kardiyovasküler anomaliler, yarık damak/dudak, koloboma, dismorfik bulgular ...vb.) tetkik edilmelidir. Olgunun soyağacı analizi dikkatli bir şekilde incelenmeli ve gerekli durumlarda uygun genetik testler istenmelidir. Olguda, NTD ilişkili bir sendrom tanımlanması halinde anneye ve aile üyelerine gerekli genetik danışmanlık hizmeti sunulmalıdır.

NTD'ler (izole veya herhangi bir sendrom ya da bozuklukla ilişkili olduğu farketmeksizin), multidisipliner yaklaşım gerektiren karmaşık patolojilere neden olmaktadır. Tüm NTD vakalarında, etkilenen hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek için pediatrik değerlendirme ve takip esastır. Hem prenatal dönemde hem de doğum sonrasında, hastalığın yönetimi, prognozun önemli ölçüde iyileştirilmesi, komplikasyonların önlenmesi ve hastalığa kapsamlı bir yaklaşım için, gözetimi güçlendirmek ve tüm aşamalarda ilgili uzmanları dahil etmek gerekmektedir.

Sonuç olarak, NTD yönetimi prenatal ve perinatal dönemi kapsamaktadır. Risk faktörlerinin araştırılması ve

önlenebilir olanların belirlenmesi, doğum öncesi tanı, doğum sonrası bakım, zamanında cerrahi müdahale, pediatrik rehabilitasyon hizmetlerine erken katılımın teşvik edilmesi, bu hasta grubunda anomalilerin sıklığını azaltmada ve hasta prognozunun iyileştirilmesinde önemli katkı sağlayacak stratejik yaklaşımlardır.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: ND. Veri toplama/İşleme: ND. Veri analizi ve yorumlama: ND. Literatür taraması: ND. Yazım: ND. Gözden geçirme ve düzeltme: ND. Danışmanlık: ND.

KAYNAKÇA

1. Balık S, Okur N, Şero L, Tunçel D, Asena M. Spinal Kanal Defekti Olan Yenidoğanlarda Osteopeni. Ahi Evran Med J. 2024;8(3):371-375.
2. Bhandari J, Thada PK. Neural Tube Disorders (Archived). In: StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555903>. Erişim tarihi 10 Nisan, 2025.
3. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. Congenit Anom (Kyoto). 2006;46(2):55-67.
4. Hassan AS, Du YL, Lee SY, Wang A, Farmer DL. Spina Bifida: A Review of the Genetics, Pathophysiology and Emerging Cellular Therapies. J Dev Biol. 2022;10(2):22.
5. Chen CP. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (V). Taiwan J Obstet Gynecol. 2008;47(3):259-266.
6. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). https://www.omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=%22neural+tube+defects%22. Erişim tarihi 10 Mart, 2025.
7. Correa A, Stolley A, Liu Y. Prenatal tea consumption and risks of anencephaly and spina bifida. Ann Epidemiol. 2000;10(7):476-477.
8. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. Epilepsia. 2003;44(3):4-13.
9. Morris SE, Thomson AO, Jarup L, de Hoogh C, Briggs DJ, Elliott P. No excess risk of adverse birth outcomes in populations living near special waste landfill sites in Scotland. Scott Med J. 2003;48(4):105-107.
10. Kannane S, Touloun O, Boussaa S. The prevalence of neural tube defects and their prevention by folic acid supplementation. Clin Nutr ESPEN. 2024;63:57-67.