

**Nöral Tüp Defekti Risk Faktörü Olarak Çevresel ve Mesleki Toksik Madde Maruziyeti****Environmental And Occupational Exposure to Toxicants As Risk Factor For Neural Tube Defects**Murat BÜYÜKŞEKERCİ<sup>1</sup>, Ömer Hınc YILMAZ<sup>2</sup>, Fatma Meriç YILMAZ<sup>3</sup><sup>1</sup>Ankara Mesleki ve Çevresel Hastalıkları Hastanesi, Keçiören, Ankara, Türkiye<sup>2</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.B.D Ankara Türkiye<sup>3</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.B.D Ankara Türkiye**ÖZ**

**Amaç:** Nöral tüp defektleri (NTD) embriyonik gelişim esnasında ortaya çıkan ve santral sinir sisteminin en sık rastlanan doğumsal anomalisidir. Nöral tüpün morfogenetik kapanmasındaki bozukluk NTD ile sonuçlanır. NTD patogeneğinde genetik ve çevresel faktörler rol alır. NTD etiolojisinde folat metabolizmasındaki gen polimorfizmleri asıl etken olarak kabul edilirken çevresel ve mesleki faktörlerin de katkısı vardır. Çok sayıda epidemiyolojik ve klinik araştırmada NTD ile çevresel ve mesleki toksik madde maruziyeti ilişkisi incelenmiştir. Bizler bu makalede NTD etiolojisinde ağır metaller (kurşun, arsenik, civa, kadmiyum, ve manganez), pestisitler, solventler ve polisiklik aromatik hidrokarbonların etkilerini inceleyen çalışmalar derledik.

**Anahtar Kelimeler:** Nöral tüp defektleri, ağır metal, pestisit, solvent, polisiklik aromatik hidrokarbon

**ABSTRACT**

**Aim:** Neural tube defects (NTD) constitute one of the most common congenital malformations of the central nervous system which originate during embryogenesis. The failure in the morphogenetic process of neural tube closure results with NTD. Genetic and environmental factors play role in the pathogenesis of NTD. Gene polymorphisms in folate metabolism is accepted as the primary determinant while environmental and occupational factors contribute to etiology. A number of epidemiologic and clinical studies have investigated the potential association between environmental and occupational exposure to noxious chemicals and NTD. We reviewed some of these studies which have investigated the potential etiological role of heavy metals (lead, arsenic, mercury, cadmium and manganese), pesticides, solvents and polycyclic aromatic hydrocarbons in NTD.

**Keywords:** Neural tube defects include heavy metal, pesticide, solvent, polycyclic aromatic hydrocarbon

**Giriş**

Nöral tüp defektleri (NTD) santral sinir sisteminin ciddi doğumsal anomalilerinden olup embriyonik gelişimin 21. ve 28. günleri arasında nöral tüpün tam olarak kapanmaması sonucu oluşur. NTD 'nin tipi ve şiddeti etkilenen vücut aksına göre değişiklik gösterir. Beyini ve omuriliği oluşturan nöral tüpteki kapanma kusurları sırasıyla anensefali ve spina bifida ile sonuçlanır (1). NTD görülme sıklığı dünya genelinde 0.5-10/1000 gebelik, Avrupa genelinde 1/1000 gebelik, Amerika Birleşik Devletlerinde 2-4/1000 gebelik olarak belirtilmektedir (2). Ülkemizde çeşitli illerde yapılmış çalışmaların sonuçlarına göre ise NTD sıklığı 3-5.8/1000 gebelik arasında değişmektedir (3). Anensefali kızlarda belirgin olarak fazla görülür (1). Farklı insidans oranları beslenme durumu, maternal obesite ve diyabet prevalansı, gebelik öncesi folik asit kullanımı, çevresel toksik maddelerden etkilenme, genetik ve etnik grup faktörleri ile ilişkilidir (1). NTD insidansında son yıllarda gözlenen azalma muhtemelen NTD'li gebeliklerin elektif terminasyonu, genetik danışmanlık ve gebelikte folik asit takviyesine bağlı olabilir (4). Çoğu NTD vakaları sporadiktir, genetik ve çevresel birçok faktör etiolojide rol alır. NTD'li çocuk sahibi çiftlerin 2. çocuklarının NTD'li olma ihtimali 3-5 kat artar. NTD'li doğan annelerin NTD'li çocuk doğurma ihtimali

10 kat artar. Bu veriler tek dominant ya da resesif gen ile kalıtım paterninden ziyade multifaktoriyel poligenik veya oligogenik kalıtım şekli ile uyumludur (5).

NTD'nin anne folat düzeyi düşüklüğü ve homosistein düzeyi yüksekliği ile ilişkili olduğu ve gebelik öncesi folik asit uygulanması (4mg gün) ile %60-70 azaldığı klinik araştırmalarda gösterilmiştir (6). Folik asit esansiyel bir madde olup DNA yapısında yer alan nükleotidlerin sentezi ve metabolizmada metilasyon reaksiyonları için gereklidir. Folik asit metabolizmasındaki enzimlerden gen polimorfizmi sonucu aktivitesi azalan ve DNA yapım ve onarımı bozukluğuna yol açmak suretiyle NTD ile ilişkili enzimlerden en önemlisi metilen tetrahidrofolatredüktaz (MTHFR)' dir. *MTHFR 677TT genotipinin* annelerde NTD riskini %50-70, fetüslerde %80-90 artırdığı meta analiz çalışmalarında gösterilmiştir (5).

Her ne kadar perikonsepsiyonel dönemde folik asit takviyesinin NTD riskini azalttığını gösteren yeterli bulgular mevcut ise de folik asidin ne şekilde etki gösterdiği tam olarak bilinmemektedir. Annenin sosyoekonomik düzeyi, kronik hastalığı (diyabet, obesite) ve gebelik hipertermisi NTD ile ilişkilidir (7). Valproik asit ve bir mantar ürünü olan fumonisin NTD ile ilişkili teratojenlerdir (1). Ayrıca NTD vakalarının %30-50'sinde folik asitin etkisiz olması çevresel

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Murat Büyükkşekerci

Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Keçiören, Ankara, Türkiye

Tel/Phone: 0312 580 83 95-4032

E-mail: drmuratbs@gmail.com

Geliş Tarihi/ Received: 16/02/2016

Kabul Tarihi/Accepted: 17/07/2016

ve mesleki madde maruziyetinin NTD etiyolojisindeki potansiyel rolüne dikkat edilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Epidemiyolojik ve vaka kontrol çalışmalarında anne baba mesleği ve mesleksel kimyasal maruziyet ile NTD arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Tarım işçiliği, maden işçiliği, tekstil boyama işi, deri endüstrisi işçiliği, hazır gıda endüstrisi işçiliği, sağlık sektöründe çalışma gibi meslekler ve mesleki olarak organik solventlere, anestezi gazlarına, sterilizan ajanlara, pestisitlere, boyalara, poli aromatik hidrokarbonlara, ağır metallere, vinil klorüre ve X-ışınına maruziyetin NTD için risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (4). Mesleki veya çevresel maruziyet sonucu NTD için risk faktörü olduğu bildirilen başlıca ağır metaller ve diğer kimyasallar ile ilgili bazı literatür bulguları aşağıda belirtilmiştir.

### Kurşun

Kurşun (Pb) yerküre kabuğunda doğal olarak bulunan toksik bir ağır metaldir. Yaygın kullanımı sonucu insanların bu toksik maddeye maruz kalması, dünyanın bir çok bölgesinde önemli halk sağlığı sorunlarına yol açmıştır. En önemli maruziyet kaynakları madencilik, dökümcülük, akü üretimi ve geri dönüşümü, kurşun bızlı boyalar, araç yakıt emisyonları, kozmetik ürünleri vb. dir. Solunum başta olmak üzere kontamine su ve gıdalar ile de bulaş olmaktadır. Kurşun etkilenmenin derecesi ve süresine bağlı olarak nörolojik, hematolojik, gastrointestinal, üreme, dolaşım ve immünolojik sistem patolojilerine sebep olabilir (8). NTD nedeniyle gebeliği sonlandırılmış 14 adet kadının kan metal düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada vaka grubunun serum çinko ve selenyum düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu, serum bakır ve tam kan Pb düzeylerinin ise anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir (9). Bound ve arkadaşları içme sularında 10 µg/l ve üzeri Pb bulunan bölgelerde yaşayan kadınların NTD'li çocuk risklerinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir (10). Norveç de yapılan ve 23 senelik doğum kayıtlarının incelendiği bir çalışmada annesi mesleki olarak kurşuna maruz kalan çocuklarda düşük doğum ağırlığı ve NTD riskinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (11). Kurşunun folik asit metabolizmasını ne şekilde etkilediği tam olarak bilinmese de Pb maruziyetinin folik asit düzeyini olumsuz etkilediğini bildiren araştırmalar mevcuttur (12). Bizler de yakın zamanda yaptığımız bir çalışmada kurşun maruziyeti olan 432 işçi ve kurşun maruziyeti olmayan 512 adet işçinin serum folik asit ve B12 düzeylerini karşılaştırdık ve kurşun maruziyeti olan grupta folik asit düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğunu gösterdik (13). Ancak yukarıdaki bulgularla uyumlu olmayan çalışmalar da mevcuttur. NTD'li çocuk sahibi 184 adet kadın ve 225 adet sağlıklı doğum yapmış kadın perikonsepsiyonel dönemde mesleki veya çevresel ağır metal maruziyeti açısından sorgulanmış, kan ve idrar örneklerinde ağır metal düzeyi çalışılmış. Kontrol grubu ve NTD'li grup arasında kurşun değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (14). Meksika da yapılan bir çalışmada 31 adet NTD'li yenidoğan ve 54 adet sağlıklı yenidoğan serumlarında yapılan analiz sonucunda her ne kadar çocukların %25'inde kan Pb düzeyleri referans değerinin (10µgr/L) üzerinde bulunsada lojistik regresyon analizi NTD ile Pb arasında anlamlı korelasyon göstermemiştir (15). Kurşun bir nörotoksindir ve gelişmekte olan sinir dokusuna direkt etkisi olabileceği gibi çinko biyoyar alanını azaltmak suretiyle sekonder folat eksikliğine yol açarak da NTD oluşumunda etkili olabilir.

### Arsenik

Arsenik (Ar) doğada yaygın olarak bulunan; insanların atmosferik hava, yer altı suları ve yiyecekler yoluyla maruz kalabileceği zehirli bir maddedir. Hem do-

ğadan hem de insan kaynaklı faaliyetlerden maruziyet söz konusudur. Mesleki olarak maruziyet, arsenik üretiminin yapıldığı ve kullanıldığı bakır veya kurşun dökümcülüğü, kereste işleme tesisleri ve pestisit kullanımının yoğun olduğu tarım işçiliğinde yaygındır. Ar insan vücudunda deri, sinir sistemi, solunum, kardiyovasküler, hematopoetik gibi birçok sistem ve organda toksik etkiler oluşturur (16). Arsenik ile hayvan modellerinde NTD oluşturulabilir. Mazumdar ve arkadaşları 54 adet NTD'li çocuk sahibi anne ve 55 sağlıklı çocuklu annenin çevresel Ar maruziyeti ile NTD riski arasındaki ilişkiyi içme suyu Ar tayini ve annelerde folat metabolizması genotip incelemesi yöntemleriyle araştırmışlar. Araştırmacılar çevresel arsenik maruziyetinin NTD riskini anlamlı olarak artırdığını ve bunu folat metabolizması yolağını etkilemek suretiyle yaptığını bildirmişlerdir (17). Başka bir çalışmada 57 NTD'li çocuk annesi ve 55 sağlıklı çocuk annesinin perikonsepsiyonel dönemde folik asit kullanımı ve içme sularının arsenik düzeyi NTD riski açısından karşılaştırılmış. İçme suyundan Ar düzeyi ile folatın NTD koruyucu etkisinin ters orantılı olduğu rapor edilmiştir (18). Arsenik gelişmekte olan dokularda nöral tüp gelişimi için gerekli olan metil donörlerini tüketmek ve maternal glikoz homeostazını bozmak suretiyle NTD oluşmasında rol oynayabilir. İntrauterin ağır metal maruziyeti ile NTD riski ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada 80 NTD'li ve 50 sağlıklı çocuk plasentasında ağır metal tayini yapılmış. Analiz sonuçlarına göre Ar maruziyetinin NTD ile ilişkisi gösterilememiştir (19).

### Civa

Civa (Hg) gümüş renkli toksik bir ağır metal olup çevreye doğal kaynaklardan (yerküre kabuğundan buharlaşma ve volkanik hareketlenmelerden) ve insan kaynaklı faaliyetlerden (kömür kullanan enerji santralleri ve atık yakma tesisleri) salınır. Farklı kimyasal formları vardır; elementel civa (Hg<sup>0</sup>) inorganik civa (Hg<sup>++</sup>, Hg<sup>+</sup>) ve organik civa (metil civa, HgCH<sub>3</sub>). Metil civa maruziyeti balık ve deniz ürünlerinin tüketilmesi ile olurken elementel ve inorganik civa maruziyeti diş amalgamları ve mesleki maruziyet vasıtasıyla olur (20). Mesleki olarak ise daha çok elementel civa olmak üzere civa içeren aletlerin (termos-tat, barometre, termometre, floresan lamba) üretiminde, altın madenciliğinde maruziyet söz konusudur(21). Birçok sistem ve organı (deri, solunum, böbrek) etkilemesine rağmen santral sinir sistemi civanın hedef organıdır ve nörotoksite soncu bilişsel, davranışsal ve ruhsal bozukluklara sebep olur (22). LeiJin ve arkadaşları NTD li ve sağlıklı doğan çocukların intrauterin ağır metal maruziyetlerini araştırmışlar. Analizler sonucu plasenta Hg düzeyi ile NTD riski arasında pozitif ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (19). Ağır metal maruziyeti ve NTD oluşma riski arasındaki ilişkinin araştırıldığı başka bir çalışmada 184 adet NTD'li ve 225 adet sağlıklı gebenin perikonsepsiyonel dönemde mesleki ve çevresel maruziyeti sorgulanarak idrar ve kan örneklerinde ağır metal düzeyi çalışılmış. Gelir düzeyi yüksek olan annelerde idrar Hg düzeyi ile NTD riski arasında anlamlı ilişki saptanmış (14). Civanın insan fetus sinir hücrelerinde DNA sentezini inhibe edici etkileri olduğu ve mitoz sürecindeki temel yapılardan mikrotübüllerin birleşmesini in vivo engellediği gösterilmiştir (23).

### Kadmium

Kadmium (Cd) yerküre yüzeyinde çinko, kurşun ve bakır madenleri ile birlikte bulunan oldukça toksik bir ağır metaldir. Diğer metallerin üretimi esnasında yan ürün olarak ortaya çıkar. Aynı zamanda akü ve pillerin geri dönüşümünden elde edilir. İnsanlar kadmiuma pil ve aküler başta olmak üzere boyalardan, kaplama ürünlerinden, plastik sabitleyicilerden, gıdalar, su ve tütün dumanından maruz kalırlar. Kadmium kanserojenik bir madde olup kronik maruziyetin

prostat, genitouriner, meme, akciğer ve kolon kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (24). LeiJin ve arkadaşları 36 adet anensefali ve 44 spina bifida vakasının plasenta kadmiyum düzeyleri ile kontrol grubu plasenta kadmiyum düzeyi arasında anlamlı fark bulunmamıştır (19). 31 adet NTD 'li yenidoğanın serum kadmiyum düzeylerinin 54 adet sağlıklı yeni doğanını ile karşılaştırıldığı bir çalışmada NTD'li vakaların kadmiyum düzeyleri referans değerinin altında tespit edilmiş ve her iki grup arasında Cd düzeyi açısından fark bulunmamıştır (15). 184 adet NTD'li gebe ve 225 adet sağlıklı gebenin çevresel ve mesleki ağır maden maruziyeti sorgulanarak serum ve idrarlarında metal düzeyi çalışılmış. Analizler sonucu serum kadmiyum düzeyi ve çevresel kadmiyum maruziyetinin NTD için risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır (14).

## Manganez

Manganez (Mn) esansiyel bir element olup enerji metabolizması, sinir sistemi fonksiyonları ve antioksidan savunma sistemi için gereklidir. Ancak yüksek dozda ve kronik maruziyette toksik etkiler gösterir. Doğal olarak kayalarda, toprakta ve suda bulunsa da genel nüfus için maruziyet kaynağı besin yolu ile (25). Mesleki olarak maruziyet ise madencilik, çelik üretim tesislerin ve kaynak işlerinde gerçekleşir. Mn vücuda alındıktan sonra beyinde özellikle bazal gangliyonlarda yerleşir ve Parkinson hastalığına benzer bulgular oluşturur (26). Jufen Lü ve arkadaşlarının plasenta Mn düzeyinin NTD riski ile ilişkini araştırdığı bir vaka kontrol çalışmasında NTD'li 80 adet fetüs veya yenidoğan ve 50 adet sağlıklı yenidoğan plasentasında Mn düzeyi çalışılmış. NTD'li grupta plasenta medyan Mn konsantrasyonunun kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunurken medyan değer üzerinde Mn konsantrasyonuna sahip olanlarda NTD riskinin 4 kat fazla olduğu gösterilmiştir (27).

## Pestisit

Pestisit terimi genel olarak ekin zararlıları ile mücadelede kullanılan kimyasallar için kullanılır. Kullanıldığı yere göre, herbisit (zararlı bitkilere karşı), insektisit (böceklere karşı), rodentisit (kemirgenlere karşı), fungusit (mantarlara karşı) ve fumigantlar (buhar şeklinde kapalı alanlarda zararlılara karşı kullanılanlar) şeklinde sınıflandırılırlar. Tarımda geniş kullanımlarının yanı sıra bahçe işleri, çiçekçilik, veteriner hekimlikte, kereste, tekstil sektöründe ve meskûn mahallerde haşere mücadelesinde de kullanılırlar (28).Mamane A ve arkadaşları 4 yıllık doğum kayıtlarının incelendiği vaka kontrol çalışmasında tarım ilaçlarının yoğun uygulandığı yerlere yakın bölgelerde metil karbamat , organofosfat, benzimidazole gibi pestisitlerin NTD riskini artırdığı sonucuna varmışlardır (29). NTD'li doğum yapmış 117 adet anne ve 121 adet sağlıklı doğum yapmış annenin serum organoklor (OCP) cinsi pestisit düzeyleri karşılaştırılmış. Vaka grubundaki annelerin medyan OCP konsantrasyonu kontrol grubundan yüksek bulunmuş. Ancak serum OCP konsantrasyonu ve NTD riski arasında doza bağlı ilişki saptanmamış. OCP'lerin reaktif oksijen türlerinin oluşumunu indüklediği ve daha sonra oksidatif stres oluşturarak üreme ve gelişim üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu bildirilmiştir. (30). Doğum öncesi ve gebeliğin ilk ayında mesleki veya çevresel olarak pestisit maruziyeti ve NTD riskinin araştırıldığı bir çalışmada söz konusu dönemde en az 2 kez pestisit kullanma hikayesi olanlarda NTD riskinin arttığı bildirilmiştir. NTD riski pestisit kullanma sayısı ve tarım alanlarına yakın yerde yaşama ile de ilişkili bulunmuştur (31).

## Solventler

Organik solventler karbon bazlı uçucu kimyasallar olup temizleyici, yağ sökücü ve çözücü özelliklerinden dolayı farklı endüstriyel alanlarda yoğun ola-

rak kullanılmaktadır. Boya, yapıştırıcı, mürekkep imalatında, kuru temizleme solüsyonlarında, pestisitlerde, yakıtlarda, kozmetik ürünlerde ve farmasotik ürünlerde kullanılmaktadır. Üreme sistemi için toksik olarak tanımlanmış birçok solvent vardır. Bunlardan benzen, karbondioksit, kloroform ve trikloroetilenin embriyo hücrelerinde oksidatif stres oluşturarak teratojen etki gösterdikleri bildirilmiştir (32). Solunum yolu ile solvent maruziyeti ve NTD riski arasındaki ilişkinin beş senelik doğum kayıtlarının ve ulusal çevre ajansı hava ölçümleri kayıtlarının değerlendirilerek incelendiği bir çalışmada benzen maruziyetinin spina bifida riski ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (33). Benzer bir çalışmada da karbondioksit gibi organoklorlu solventlerin hava yolu ile maruziyeti ile NTD riskinin arttığı gösterilmiştir (34). Anne ve babanın mesleki solvent maruziyeti ile NTD riski arasındaki ilişki 151 adet anensefali ve aynı sayıda sağlıklı doğum vakasında araştırılmış. Multi regresyon analizleri sonucu perikonsepsiyonel dönemde anne ve/veya babanın mesleki olarak solvent maruziyetinin, diğer karıştırıcı faktörler ile düzeltme yapıldıktan sonra, anensefali riskini artırdığı tespit edilmiştir (35). Anne-baba solvent maruziyeti ve konjenital anomali ilişkisinin değerlendirildiği ve literatürde yer alan 14 çalışmanın meta analizinde paternal organik solvent maruziyetinin artmış NTD riski ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (36). Başka bir çalışmada boyacılık işi yapan babaların çocuklarında mesleki solvent maruziyeti olan diğer mesleklerden daha fazla NTD riski olduğu bildirilmiştir (37). NTD'nin solventler gibi oksidatif stres yapıcı ajanlara duyarlı olması maruziyet sonrası risk artışının bir nedeni olabilir.

## Polisiklik aromatik hidrokarbonlar

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) çevreye geniş bir şekilde dağılmış karbon ve hidrojen içeren organik hidrokarbonlardır. Odun, kömür, mazot ve atıkların ve tütün, mangal gibi organik bileşiklerin tam yanmaması ile ortaya çıkan kimyasal ürünlerdir. Mesleki olarak maruziyet alüminyum ve çelik fabrikalarında, kömür ocaklarında yoğundur, sigara da önemli bir PAH kaynağıdır (38). Anne serumunda PAH konsantrasyon düzeyi ile çocuklarında NTD oluşma riskinin incelendiği bir çalışmada 117 adet NTD'li gebe kadın ve 121 adet sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış. Serum düzeyi ölçülen 27 farklı PAH'dan 13'ünün düzeyi NTD grubunda kontrol grubundan yüksek bulunmuş. Yüksek molekül ağırlıklı PAH daha belirgin olmak üzere anne serum PAH düzeylerinin NTD riski ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (39). PAH'ın insan vücudunda biyoaktivasyonu sonucu ortaya çıkan reaktif epoksidler kovalan olarak DNA'ya bağlanarak anormal morfogenez yol açan DNA ekleri (PAH-DNA) oluştururlar. Eğer bu DNA ekleri tamir edilmez ise hücrenin mikro çevresini etkileyerek önemli enzimlerin inhibisyonuna, hücre ölümüne neden olur. Yi D ve arkadaşları göbek kordon kanında ve dokusunda PAH-DNA eklerinin düzeyi ve NTD riski arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. PAH emisyonunun en yüksek olduğu bölgede 60 adet NTD vakası ve aynı sayıda kontrol grubunda yapılan analizler sonucu kordon dokusu PAH düzeyi ile NTD arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (40). Langlois PH ve arkadaşlarının annenin mesleki PAH maruziyetinin NTD riski ile ilişkisini araştırmış. 520 adet NTD vakasının incelendiği çalışmada mesleki PAH maruziyetinin, normal veya düşük kilolu annelerin çocuklarında NTD riskini artırdığı tespit edilmiştir (41). 80 adet NTD'li fetüs veya yenidoğan plasenta PAH düzeyinin 50 adet sağlıklı plasenta PAH düzeyi ile karşılaştırıldığı başka bir araştırmada medyan PAH düzeyinin vaka grubunda yüksek olduğu, plasenta PAH düzeyi medyan değer üzerinde olanlarda ise NTD riskinin 4.5 kat artmış olduğu bulunmuştur. (42).

## Sonuç

Nöral tüp kapanma bozuklukları konjenital anomalilerin en ağırlarından olup etiolojisinde genetik ve çevresel faktörler rol almaktadır. Folat metabolizmasını düzenleyen genlerdeki polimorfizm sonucu spesifik enzim aktivitesinin azalması ve bunu izleyen DNA yapım ve onarım bozukluğu NTD için genetik yatkınlık oluşturur. Her ne kadar perikonsepsiyonel dönemde folik asit takviyesi ile NTD riski önemli ölçüde azalsa da folik asitin etkili olmadığı vakaların bulunması çevresel ve mesleki faktörlerin önemini ortaya koymaktadır. Anne ve/veya babanın çevre kaynaklı ya da iş ortamında mesleki olarak maruz kaldığı ağır metaller, pestisitler, solventler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi çok çeşitli kimyasallar NTD için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bu kimyasallar doğrudan toksik etkileri ile gelişmekte olan hücrelerde oksidatif hasar oluşturarak veya folik asit metabolizması ile etkileşerek NTD oluşumunda etkili olabilirler.

## Kaynaklar

- Copp, A. J., Stanier, P., Greene, N.. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *The Lancet Neurology*. 2013; 12: 799-810
- Aksu H., Sevil Ü. Yurtsev E., Güvendiren G., Nöral tüp defektleri ve folik asit. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanat Dergisi* 2010; 2,139-144.
- Tunçbilek, Ergül. "Türkiye'deki yüksek nöral tüp defektli sıklığı ve önlemek için yapılabilecekler." *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2004; 47.2 : 79-84.
- Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2006;46:55-67
- Salih MA, Murshid WR, Seidahmed MZ. Classification, clinical features, and genetics of neural tube defects. *Saudi Med J*. 2014 ;35:5-14.
- Beaudin AE, Stover PJ. Insights into metabolic mechanisms underlying folate-responsive neural tube defects: a minireview. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85: 274-284.
- Copp AJ, Stanier P, Greene ND. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol*. 2013;12:799-810
- Alagüney, M. E., Bal, C., Hocaoglu, A., Büyükşekerci, M., Tutkun, L., & Yılmaz, O. H. (2015). The trace element pattern in occupationally exposed workers. *Toxicology Letters*, 238, S147-S148.
- Cengiz B, Söylemez F, Oztürk E, Cavdar AO. Serum zinc, selenium, copper, and lead levels in women with second-trimester induced abortion resulting from neural tube defects: a preliminary study. *Biol Trace Elem Res*. 2004;97:225-35.
- Bound JP, Harvey PW, Francis BJ, Awwad F, Gatrell AC. Involvement of deprivation and environmental lead in neural tube defects: a matched case-control study. *Arch Dis Child*. 1997;76:107-12.
- Irgens A, Krüger K, Skorve AH, Irgens LM. Reproductive outcome in offspring of parents occupationally exposed to lead in Norway. *Am J Ind Med*. 1998;34:431-7
- Yakub, Mohsin, and Mohammad Perwaiz Iqbal. "Association of blood lead (Pb) and plasma homocysteine: a cross-sectional survey in Karachi, Pakistan." *PLoS One* 2010;5:7
- Büyükşekerci, M., Bal, C., Alagüney, M. E., Ağış, E. R., Gündüzöz, M., Hocaoglu, A., ve ark Evaluation of folate and vitamin B12 levels in lead exposed workers. 2015; *Dicle Tıp Dergisi*, 42(3).
- Brender JD, Suarez L, Felkner M, Gilani Z, Stinchcomb D, Moody K, Henry J, Hendricks K. Maternal exposure to arsenic, cadmium, lead, and mercury and neural tube defects in offspring. *Environ Res*. 2006; 101:132-9
- Carrillo-Ponce Mde L, Martínez-Ordaz VA, Velasco-Rodríguez VM, Hernández-García A, Hernández-Serrano MC, Sanmiguel F. Serum lead, cadmium, and zinc levels in newborns with neural tube defects from a polluted zone in Mexico. *Reprod Toxicol*. 2004;19:149-54.
- Mohammed Abdul KS, Jayasinghe SS, Chandana EP, Jayasumana C, De Silva PM. Arsenic and human health effects: A review. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015; 40:828-46
- Mazumdar M, Valeri L, Rodrigues EG, Ibne Hasan MO, Hamid R, Paul L, Selhub J, Silva F, Mostofa MG, Quamruzzaman Q, Rahman M, Christiani DC. Polymorphisms in maternal folate pathway genes interact with arsenic in drinking water to influence risk of myelomeningocele. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015;103:754-62
- Mazumdar M, Ibne Hasan MO, Hamid R, Valeri L, Paul L, Selhub J, Rodrigues EG, Silva F, Mia S, Mostofa MG, Quamruzzaman Q, Rahman M, Christiani DC. Arsenic is associated with reduced effect of folic acid in myelomeningocele prevention: a case control study in Bangladesh. *Environ Health*. 2015;14:34.
- Jin L, Zhang L, Li Z, Liu JM, Ye R, Ren A. Placental concentrations of mercury, lead, cadmium, and arsenic and the risk of neural tube defects in a Chinese population. *Reprod Toxicol*. 2013;35:25-31
- Guzzi G, La Porta CA. Molecular mechanism triggered by mercury. *Toxicology*. 2008; 3;244:1-12.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Division of Toxicology, 1999. *Toxicological Profile for Mercury*. Update Draft for Public Comments. ATSDR, Atlanta GA.
- Farina M, Avila DS, da Rocha JB, Aschner M. Metals, oxidative stress and neurodegeneration: a focus on iron, manganese and mercury. *Neurochem Int*. 2013;62:575-94.
- Domingo JL. Metal-induced developmental toxicity in mammals: a review. *J Toxicol Environ Health*. 1994;42:123-41.
- Luevano J, Damodaran C. A review of molecular events of cadmium-induced carcinogenesis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2014;33:183-94.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Division of Toxicology, 2012. *Toxicological Profile for manganese*. Update Draft for Public Comments. ATSDR, Atlanta GA.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Division of Toxicology, 2012. *Toxicological Profile for Manganese*. Update Draft for Public Comments. ATSDR, Atlanta GA.
- Liu J, Jin L, Zhang L, Li Z, Wang L, Ye R, Zhang Y, Ren A. Placental concentrations of manganese and the risk of fetal neural tube defects. *J*

- Trace Elem Med Biol. 2013;27:322-5
28. Mamane A, Raheison C, Tessier JF, Baldi I, Bouvier G. Environmental exposure to pesticides and respiratory health. *Eur Respir Rev.* 2015;24:462-73.
  29. Anwar WA. Biomarkers of human exposure to pesticides. *Environ Health Perspect.* 1997;105; 4:801-6.
  30. Wang B, Yi D, Jin L, Li Z, Liu J, Zhang Y, Qiu X, Liu W, Tao S, Ren A. Organochlorine pesticide levels in maternal serum and risk of neural tube defects in offspring in Shanxi Province, China: a case-control study. *Sci Total Environ.* 2014;490:1037-43
  31. Brender, J. D., Felkner, M., Suarez, L., Canfield, M. A., & Henry, J. P.). Maternal pesticide exposure and neural tube defects in Mexican Americans. *Annals of epidemiology*, 2010; 20, 16-22.
  32. Desrosiers TA, Lawson CC, Meyer RE, Richardson DB, Daniels JL, Waters MA, et al. Defects Prevention Study. Maternal occupational exposure to organic solvents during early pregnancy and risks of neural tube defects and oro facial clefts. *Occup Environ Med.* 2012;69:493-9
  33. Lupo PJ, Symanski E, Waller DK, Chan W, Langlois PH, Canfield MA, Mitchell LE. Maternal exposure to ambient levels of benzene and neural tube defects among offspring: Texas, 1999-2004. *Environ Health Perspect.* 2011;119:397-402.
  34. Brender JD, Shinde MU, Zhan FB, Gong X, Langlois PH. Maternal residential proximity to chlorinated solvent emissions and birth defects in offspring: a case-control study. *Environ Health.* 2014;13:96.
  35. Aguilar-Garduño C, Lacasaña M, Blanco-Muñoz J, Borja-Aburto VH, García AM. Parental occupational exposure to organic solvents and anencephaly in Mexico. *Occup Environ Med.* 2010;67:32-7.
  36. Logman JF, de Vries LE, Hemels ME, Khattak S, Einarson TR. Paternal organic solvent exposure and adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Am J Ind Med.* 2005;47:37-44
  37. Brender JD, Suarez L. Paternal occupation and anencephaly. *Am J Epidemiol.* 1990 ;131:517-21.
  38. Kamal A, Cincinelli A, Martellini T, Malik RN. A review of PAH exposure from the combustion of biomass fuel and their less survey effect on the blood parameters. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2015;22:4076-98.
  39. Wang B, Jin L, Ren A, Yuan Y, Liu J, Li Z, et al.. Levels of polycyclic aromatic hydrocarbons in maternal serum and risk of neural tube defects in offspring. *Environ Sci Technol.* 2015;49:588-96
  40. Yi D, Yuan Y, Jin L, Zhou G, Zhu H, Finnell RH, Ren A. Levels of PAH-DNA adducts in cord blood and cord tissue and the risk of fetal neural tube defects in a Chinese population. *Neurotoxicology.* 2015;46:73-8.
  41. Langlois PH, Hoyt AT, Lupo PJ, Lawson CC, Waters MA, Desrosiers TA, Shaw GM, Romitti PA, Lammer EJ; National Birth Defects Prevention Study. Maternal occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of neural tube defect-affected pregnancies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012;94:693-700
  42. Ren A, Qiu X, Jin L, Ma J, Li Z, Zhang L, Zhu H, Finnell RH, Zhu T. Association of selected persistent organic pollutants in the placenta with the risk of neural tube defects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:12770-5.