T.C
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KONJENİTAL NÖRAL TÜP DEFEKTLİ BEBEKLERİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. İsmail Hakkı ÖZCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hasan KAHVECİ

ERZURUM -2019

T.C
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EĞİTİMVE ARAŞTIRMA HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KONJENİTAL NÖRAL TÜP DEFEKTLİ BEBEKLERİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. İsmail Hakkı ÖZCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hasan KAHVECİ

ERZURUM -2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **IV**

ÖZET ..... **V**

ABSTRACT ..... **VII**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **IX**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **X**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Nöral Tüp Defektlerinin Tanımı 3

2.2. Nöral Tüp Defektlerinin Tipleri 3

2.3. Nöral Tüp Defektlerinin Embriyolojik Oluşumu 3

2.4. Nöral Tüp Defektlerinin Sınıflandırılması 4

2.4.1. Spina Bifida 4

2.4.2. Spina Bifida Okülta 5

2.4.2. Meningosel 5

2.4.3. Meningomiyelosel 5

2.4.4. Tethered (Gergin) Kord Sendromu 5

2.4.5. Diastematomiyeli 5

2.4.6. Konjenital Dermal Sinüs 6

2.4.7. Kaudal Regresyon Sendromu 6

2.4.8. Anensefali 7

2.4.9. Ensefalosel 7

2.4.10. Miyeloşizis 7

2.4.11. Siringomiyeli 8

2.4.12. Chiari Malformasyonu 9
2.4.13. Dandy Walker Malformasyonu 9
2.5. Nöral Tüp Defektlerinde İnsidans 9
2.6. Nöral Tüp Defektlerinde Etyoloji 10
2.6.1. Folat Eksikliği 10
2.6.2. Genetik Faktörler 10
2.7. Nöral Tüp Defektlerinde Tanı 11
2.8. Nöral Tüp Defektlerinde Tedavi 12
2.9. Nöral Tüp Defektlerinde Prognoz 13
2.10. Hidrosefali 14
2.10.1. Epidemiyoloji 14
2.10.2. Fizyoloji 14
2.10.3. Bos Üretimi 14
2.10.4. Patogenez 14
2.10.5. Etyoloji 15
2.10.6. Komplikasyonlar 16
2.10.7. Prognoz 17
3. GEREÇ VE YÖNTEM 18
3.1. Araştırmanın modeli 18
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi 18
3.3. Veri Toplama Şekli 18
3.4. Verilerin Değerlendirilmesi 20
4. BULGULAR 21
5. TARTIŞMA 41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 47

KAYNAKLAR 52

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği eğitim sorumlusu ve tez danışmanım Sayın Doç.Dr. Hasan KAHVECİ, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği önceki eğitim sorumluları Sayın Doç. Dr. Atilla ÇAYIR ve Sayın Uzm. Dr. Fatih YILDIZ başta olmak üzere istatistiksel analiz konusunda desteğini gördüğüm Sayın Dr.Öğr.Üyesi Sinan YILMAZ,Çocuk Kardiyolojisi uzmanı Sayın Dr. Ufuk Utku GÜLLÜ , çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniği yan dal uzmanları ve klinik uzmanlarına teşekkür ederim.Ayrıca çocuk sağlığı ve hastalıkları servisi,yandal servisi,çocuk yoğun bakım servisleri,yenidoğan yoğun bakım servisi ve çocuk acil serviste çalışan hemşire ve personele teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Dr. İsmail Hakkı ÖZCAN

ÖZET

Konjenital Nöral Tüp Defektli Bebeklerin Retrospektif Olarak İncelenmesi

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada nöral tüp defekti (NTD) ile doğan ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen bebekler,eşlik eden hastalıkları,klinik özellikleri,laboratuvar bulguları,yapılan girişimler açısından değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge ve Arastırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesinde 2008-2018 yılları arasında doğumsal nöral tüp defekti tanısı alan 135 yenidoğan bebeğin dosyaları geriye dönük olarak araştırıldı.

Bulgular:Çalışmaya 2008-2018 yılları arasında NTD tanısı ile Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemize (YYBÜ) yatırılıp tedavi edilen 135 hasta alındı. Bu hastaların 74(%54,2)'si erkek, 61(%45,8)'i kızdı. Anne yaşları 17 ile 46 arasındaydı.Anneleringebelik sayılarının 1-10 arasında değiştiği, doğumların 71(%52,6)'sının normal spontan yol ile 64'ünün (%47,4)'ünün cesaryen /sectio ile doğduğu görüldü. Beş hastanın(%3,6)kardeşinde nöral tüp defekti öyküsü vardı.Antenatal folik asit desteği alan anne yoktu. Bebeklerin doğum ağırlıkları 1425 g ile 4500 gram arasında idi. 17(%12,6) olgunun anne ve babası arasında akrabalık bulunmaktaydı.Nöral tüp kesesinin çapıortalama 4,83 cm ± 1,94 (1-12 cm) arasında idi. Nöral tüp defektlerinin en sık görüldüğü yer lumbosakral bölge,en sık NTD tipi meningomiyelosel idi.Vakaların 67'sine hidrosefali eşlik ediyordu.Bu 67 vakanın 44'ünde kese operasyonu sonrası hidrosefali geliştiği görüldü. 5 hastada doğumsal kalça displazisi vardı.Nöral tüp defektine en sık eşlik eden anomali pes ekinovarus olup 7 olguda mevcuttu.107 olgunun 7'sinde ekokardiyografi ile hemodinamik açıdan önemli olan patolojiler saptandı.11 olguya hipotiroidi tanısı ile tiroid replasman tedavisi başlandı.8 hasta inoperabl idi.İlk ameliyat hayatın ortalama 4,3± 2,6 (0- 17) gününde

gerçekleştirildi. Ameliyatların 32'si fleple kapama ile 95'i primer kapama ile gerçekleştirildi. 14 hastada operasyon öncesi nörojenik mesane vardı.Operasyon sonrası da 12 hastada nörojenik mesane gelişti.47 hastaya operasyonda ventriküloperitoneal şant konuldu. Ameliyat öncesi 48 hastada parapleji vardı.Postoperatif 25 hastada parsiyel güç kaybı, 22 hastada tam paralizi vardı.4 hastada şant enfeksiyonu gelişti.2 hastanın beyin omurilik sıvısında (BOS) bakteriyel üreme oldu. Ortalama antibiyotik alma süresi 14,75 ± 8,1 gün idi.Hastaneye yatış ortalama 1,3±0,5 kez gerçekleşti.Toplam yatış süresi ortalama 22,5±14,4 gün idi.Üç hasta hastanede komplikasyonlar ve enfeksiyonlar nedeni ile kaybedildi.

Sonuç: Nöral tüp defektlerimultidisipliner yaklaşım gerektiren, morbiditesi, mortalitesi yüksek olan, topluma, aileye ve devlete ciddi mali yükler getiren, aileiçin yıpratıcı olan önemli bir hastalık grubudur. Bu hastalığın önlenmesinde perikonsepsiyonel dengeli beslenme, folik asit desteği başta olmak üzere multivitamin ve mineral desteği önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Nöral tüp defekti,hidrosefali,folik asit,infant

ABSTRACT

Retrospective Analysis of Infants With Congenital Neural Tube Defects

Introduction and Purpose: In this study, infants who were born with neural tube defects (NTD) and followed up in the neonatal intensive care unit were evaluated in terms of features such as concomitant diseases, clinical features, laboratory findings, interventions, duration of hospitalization.

Material and Method: The files of 135 newborn infants diagnosed as congenital neural tube defects between 2008 and 2018 were retrospectively investigated in the neonatal clinic of Erzurum Regional Training and Research Hospital-University of Health Sciences.

Findings:A total of 135 patients with NTD who were admitted to our neonatal intensive care unit (NICU) between 2008 and 2018 were included in the study. 74 (54.2%) of these patients were male and 61 (45.8%) were female.Maternal ages ranged from 17 to 46 years.Number of pregnancies ranged from 1 to 10. 71 case were born spontaneously and 64 were born with cesarean / sectio (C / S). Five siblingshad a history of neural tube defect.There was no mother receiving antenatal folic acid support. The birth weights of babies were between 1425 g and 4500 grams. The parents of 17 cases were relatives. The mean diameter of the neural tube sac was 4.83 cm ± 1.94 (1-12) cm. 69 (51%, 1). The most commonly localisation of NTD was lumbosacral area and the most common NTD type was meningomyelocele.67 of the cases were accompanied by hydrocephalus. In 44 of the 67 patients, hydrocephaluscontinued after surgery.Five patients had congenital hip dysplasia. The most common anomaly associated with neural tube defect was pes equinovarus.Echocardiography revealed hemodynamically important pathologies in 7 of 107 cases. Thyroid replacement therapy was started in 11 patients with the diagnosis of hypothyroidism. Eight patients were inoperable. The first operations were performed on

an average of 4.3 ± 2.6 (0 - 17) days of the patient's life. 32 of the operations were closed with flap and 95 were performed with primary closure. Fourteen patients had neurogenic bladder preoperatively. After the operation, neurogenic bladder developed in 12 patient. 47 patients underwent ventriculoperitoneal shunting. Preoperatively, 48 patients had paraplegia. There was partial power loss in 25 patients and complete paralysis in 22 patients. Shunt infection had developed in four patients.There was bacterial growth in cerebrospinal fluid (CSF) of two patients. The mean duration of antibiotics was 14.75 ± 8.1 days. The mean hospitalization was 1.3 ± 0.5 times. The mean length of hospital stay was 22.5 ± 14.4 days. Three patients died in hospital due to complications and infections.

Conclusion: Neural tube defects (NTD) are a significant group of diseases that require a multidisciplinary approach, have a high morbidity, high mortality, and bring severe financial burdens to society, family and the state. In the prevention of this disease, periconceptional balanced nutrition, folic acid support, especially multivitamin and mineral support are important.

Key Words:Neural tube defect, hydrocephalus, folic acid, infant

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ASD : Atriyal Septal Defekt

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CDC.: : Centers for Disease Control and Prevention

CM : Chiari Malformasyonu

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure

DMSA : Dimerkaptosüksinik Asit

EÜV : Endoskopik Üçüncü Ventrikülostomi

EVDS : Ekstraventiküler Drenaj Seti

FT4 : Serbest T4

Hb : Hemoglobin

Htc : Hematokrit

İU : İntrauterin

KİBAS : Kafa İçi Basınç İçi Sendromu

MR : Manyetik Rezonans

MTHFR : Metilenterahidrofolat Redüktaz

NTD : Nöral Tüp Defekti

PDA : Patent Duktus Arteriozus

PFO : Patent Foramen Ovale

PS : Pulmoner Stenoz

PUV : Posteroüreteral Valv

TSH : Tiroid Stimulan Hormon

USPHS : United States Public Health Service

V/P Şant : Ventiküloperitoneal Şant

VSD : Ventriküler Septal Defekt

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 4.1. Olguların cinsiyetlere göre dağılımları 21

Şekil 4.2. Olguların doğum şekillerine göre dağılımları 22

Şekil 4.3. Anne-babaları arasında akrabalık olma durumu dağılımları 23

Şekil 4.4. Hamilelik sürecinde annelerin ilaç kullanıp kullanmadığına, kullandıysa hangi ilacı kullandığına ilişkin dağılımlar 23

Şekil 4.5. Bebeklerin doğum ağırlığı aralıklarına ilişkin dağılımlar 24

Şekil 4.6. Anne yaş gruplarına ait dağılımlar 25

Şekil 4.7. Anne de herhangi bir hastalık olup olmadığına ilişkin dağılımlar 25

Şekil 4.8. NTD kesesinin durumuna ilişkin dağılımlar 26

Şekil 4.9. NTD'nin nerede oluştuğuna ait dağılımlar 27

Şekil 4.10. NTD'nin tipine ait dağılımlar 28

Şekil 4.11. Hastanın ilk geldiğinde hidrosefali eşlik edip etmediğine ilişkin dağılımlar 28

Şekil 4.12. Kese operasyonundan sonra hidrosefalinin gelişip gelişmediğine ait dağılımlar 29

Şekil 4.13. Kalça çıkığının olup olmadığına ilişkin dağılımlar 29

Şekil 4.14. NTD'ine eşlik eden somatik anomali varlığı dağılımı 30

Şekil 4.15. NTD'nin ekokardiyografi bulguları 31

Şekil 4.16. Tiroid replasman tedavisine başlanıp başlanmadığına ait dağılımlar 33

Şekil 4.17. İnoperabl olma durumuna ait dağılımlar 33

Şekil 4.18. Hasta yattıktan kaç gün sonra ilk ameliyatını olduğuna ilişkin dağılımlar .. 34

Şekil 4.19. Ameliyatın nasıl gerçekleştiğine ait dağılımlar 34

Şekil 4.20. Preoperatif nörojenik mesanenin olup olmadığına ilişkin dağılımlar 35

Şekil 4.21. Operasyon sonrası nörojen mesanenin gelişip gelişmediğine ait dağılımlar 36

Şekil 4.22. Hastaya ventriküloperitoneal şant konulup konulmadığına ait dağılımlar... 36

Şekil 4.23. Ameliyat öncesi alt ekstremitenin nörolojik durumuna ilişkin dağılımlar... 37

Şekil 4.24. Postop alt ekstremite de güç kaybı veya parapleji olup olmadığına ait dağılımlar 38

Şekil 4.25. Postoperatif sant enfeksiyonunun gelişip gelişmediğine ait dağılımlar 38

Şekil 4.26. BOS'da mikroorganizmaların üreyip üremediğine ilişkin dağılımlar..... 39

Şekil 4.27. Hastanede Türkçe yaz olan hastalar 39

TABLOLAR DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

Tablo 4.1. Hasta annelerinin doğum haftası, doğum ağırlıkları, anne yaşları, hamilelik sayıları, doğum boyları, doğum baş çevreleri ve anne düşük sayılarına ait tanımlayıcı istatistikler .....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

Tablo 4.2. Olguların Laboratuvar sonuçları 32

1. GİRİŞ

Doğumsalanomaliler 1 yaş altı bebeklerde önde gelen ölüm nedenidir[1]. Beyaz Amerikalılarda yaklaşık 1/1000 doğum insidansı olan nöral tüp defektleri (NTD), doğumsal kalp defektlerinden sonra en sık görülen doğum kusuru tipidir.NTD'nin en sık görülen tipleri spina bifida ve anensefali'dir. NTD'lerin etiyolojileri karmaşıktır ve hem genetik hem de çevresel faktörlerle ilişkilidir[1].Anensefalikraniyal nöral tüpün füzyonunun başarısız olmasından kaynaklanır. Yaygın olarak spina bifida olarak adlandırılan meningomiyelosel ise nöral tüpün spinal bölgesinde füzyon başarısızlığından kaynaklanır[2].Centers for Disease Control and Prevention(CDC)'nın 2004-2006verilerine göre spina bifida 1/2858, anensefali 1/4859, ensefalosel 1/12235 oranında görülmektedir[72].

1975'te Brock ve ark.[3]yüksek alfa-fetoprotein seviyelerinin merkezi sinir sistemi bozukluklarıyla ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Nöral tüp defektlerinin hidrosefali, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, kifoskolyoz, nörojen mesane, fekal inkontinans, obezite, şant tıkanıklığı veya disfonksiyonu, sözel olmayan(nonverbal) öğrenme ve uygulama güçlüğü, psikososyal morbidite, üriner enfeksiyonlar, vezikoüretral reflü, hidronefroz, siringomiyeli, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, kardiyovasküler hastalıklar, lenfödem gibi komplikasyonları vardır.

Uygun zamanda cerrahinin sağkalımı artırdığı görülmüştür[4].

Perikonsepsiyonel folik asit replasmanı kullanılmasıyla birlikte nöral tüpdefektleriningörülme sıklığı azalmıştır[5].Amerikan Pediatri Akademisi; ABD Halk Sağlığı Servisi'ne (USPHS), hamile kalabilen tüm kadınların, nöral tüp defektlerini önlemek için günlük 400 mikrogram folik asit tüketilmesi önerisini onaylamaktadır[73]. 73. Kaynağa nasıl geçtin?

Çalışmalar, perikonsepsiyonel folik asit desteğinin, spina bifida ve anensefali gibi NTD'lerin% 50 veya daha fazlasını önleyebileceğini göstermiştir[73].Daha önce NTD'den etkilenmiş bir hamileliği olan kadınlar için, CDC folik asit alımının, gebe kalmadan en az 1 ay önce başlayıp günde üç ay boyunca devam etmesini önermektedir (73) .NTD'den etkilenmiş bir gebeliği olan kadınlar için CDC gebe kalmadan en az 1 ay önce başlayan ve ilk trimesterde devam eden folik asit alımını günde 4000 mikrogram'a çıkarılmasını önerir (74).

Nöral tüp defektleri multidisipliner yaklaşım ve tedavi gerektiren uzun bir tedavi sürecini kapsar. Bu çalışmada; NTD olan hastalarımızın klinik izlem sonuçlarının literatür eşliğinde incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nöral Tüp Defektlerinin Tanımı

Nöral tüp defektleri (NTD'ler) embriyonik gelişim sırasında nöral tüp tamamen kapanmadığında ortaya çıkan merkezi sinir sisteminin ciddi doğumsal kusurlarıdır[6]. Küresel olarak, her yıl NTD'lerle yaklaşık 300.000 bebeğin doğduğu tahmin edilmektedir, bu da yaklaşık 88.000 ölüm ve 8.6 milyon sakatlıkla geçen yaşam yılı ile sonuçlanmaktadır. Düşük gelirli ülkelerde, nöral tüp defektleri, gözlemlenebilir doğum kusurlarından dolayı olan neonatal ölümlerin %29'unu oluşturabilir. Bulaşıcı hastalıkların morbidite ve mortalitesi dünya çapında azaldığından, dünyada doğum kusurlarının 5 yaş altı morbidite ve mortaliteye katkısı orantısal olarak artmaya devam edecektir.

2.2. Nöral Tüp Defektlerinin Sınıflandırılması

Açık (daha yaygın) ve kapalı olmak üzre İki tip NTD vardır. Açık NTD'ler, beyin ve / veya omurilik, kafatasında veya omurlarda (sırt kemikleri) bir kusur ile ortaya çıkar. Açık NTD örnekleri anensefali, ensefaloseller, hidranensefali, iniensefali, şizensefali ve spina bifidadır. Kapalı NTD'ler daha az görülür. Kapalı NTD'ler, omurilik defekti deri ile kaplandığında ortaya çıkar. Kapalı NTD'lerin yaygın örnekleri lipomyelomeningosel, lipomeningosel ve bağlı kordlardır.

2.3. Nöral Tüp Defektlerinin Embriyolojik Oluşumu

Üçüncü embriyolojik hafta içerisinde, embriyonun dorsal (sırt kısmı) orta hattında bulunan ektoderm kalınlaşmaya başlar ve nöral tabakayı (neural plate) oluşturur. Bu tabakanın her iki lateral (yan) sınırı yükselti yaparak ortalarında boylu boyunca uzanan çukurumsu oluk oluşumuna neden olurlar. İşte bu tabaka lateralinde oluşan yükseltiler nöral katlantı (neural fold), ortadaki oluk ise nöral oluk (neural groove) olarak adlandırılır. İşte bu oluşan nöral oluk, lateralinde yükselti olarak bulunan nöral katlantıların mediale (ortaya) doğru yaklaşarak birleşmesi ile silindir şeklinde kapanır ve

nöral tüpü (neural tube) oluşturur. Nöral tüp oluşumu 4. embriyolojik haftanın ortalarında tamamlanmıştır.Daha sonra bu nöral tüp, rostral (gaga şeklinde yapı) kısımda farklılaşarak beyin ve beyinciği oluşturacak, diğer kısımlar ise spinal kordu oluşturacaktır. Üçüncü haftada, ektoderm hücreleri, nöral ve cilt ektodermi olmak üzere ikiye ayrılır. Nöral ektodermden nöral oluk ve nöral tüp oluşur. Buna primer nörülasyon adı verilir. Nöral tüp, rostral kısımda beyin ve beyinciği, kaudalde ise omuriliği oluşturur. Nöral oluğun her iki tarafındaki katlantılardan ayrılan nöral çıkıntılar da spinal ve kranial sinirleri, mezoderm ise spinal kanalı ve çevre kas ve bağ dokusunu oluşturacaklardır. Omuriliğin distal kısımları sekonder nörülasyon ile oluşurlar ve sonrasında primer nöral tüp ile birleşirler[7, 8].Sekonder norülasyonun ilk evresine kanalizasyon anı verilir.Bu evrede nöral tüpün distalindeki kaudal hücre kitlesi merkezi sinir sistemi destek hücreleri ile birlikte konus medullarisi oluşturur. Retrogresif differansiyoasyon döneminde 38. günde kaudal tüpün lümeninde azalma oluşturarak konus medullaris, filum terminale ve santral kanalın son hali oluşur. Daha sonra nöral tüp duvarı kalınlaşarak merkezi sinir sitemini oluştururur.Sekonder nörülasyon evresi 4-8. haftalar arasında gelişir.Nöral tüpün gelişmesinde herhangi bir evrenin yanlış meydana gelmesi özellikle 26-28. Günlerde tüpün kapanmamasına venöral tüp defektine neden olmaktadır[6].

2.4. Nöral Tüp Defektlerinin Sınıflandırılması

Salih ve ark. 2014 yılında spinal disrafizmi açık ve kapalı nöral tüp defektleri olmak üzere ikiye ayırmışlardır[9].

2.4.1. Spina Bifida

Nöral kaudal tüpün füzyon bozukluğuyla oluşur. İnsanda en sık görülen malformasyonlardan biridir [10].

2.4.2. Spina Bifida Okülta

Vertebral kolonda yarıklara neden olan bir kemik defektidir. Yarık cilt tarafından kaplıdır. Tedavi genellikle gerekli değildir.

2.4.2. Meningosel

Meningosel, dura ve araknoid membrandan ibaret kesenin o bölgede lokalize spina bifida aracılığı ile spinal kanaldan dışarıya doğru herniye olmasıdır.

2.4.3. Meningomiyelosel

Vertebral kanal ve komşu mezodermal yapılarla birlikte, embriyolojik hayatın ilk dört haftası içinde ortaya çıkan nörulasyondaki defekt sonucunöral plakın nöral tüp halini alamadığı orta hat kapanma defektidir. Fetusta en sık posterior nöropor denilen ve en son 25-30. günlerde nöral tüp formasyonunun tamamlandığı torakal 11-lomber 4 segmentlerine uyan bölgede rastlanmaktadır[11].

2.4.4. Tethered (Gergin) Kord Sendromu

İntrauterin yaşamın 25. haftasında koksiks düzeyinde olan konus medullaris, doğumda 3. lomber vertebra, 2 yaştan sonra ise erişkin düzeyi olan 1. lomber vertebranın alt ucuna kadar yükselir. Konus medullarisin bu fizyolojikyükselme sürecinde 1. Lomber vertebranın seviyesinde kalması, omuriliğin gerilmesi ve bunun oluşturduğu mekanik, iskemik ve metabolik değişimlerin oluşturduğu klinik tablo ise Tethered Cord Sendromu (TCS) veya Gergin Omurilik Sendromu olarak tanımlanır. Klinik bulgular yaşa göre değişmesine rağmen, daha çok idrar ve gaita alışkanlıklarında bozukluk, bel bölgesinde cilt anormallikleri, ayak deformiteleri şeklindedir[12].

2.4.5. Diastematomiyeli

Tip I Diastematomyeli: İki hemikord kemik / osteokartilaj bir çıkıntı ile ayrılmıştır ve her hemikordun kendine ait piası ve dural kılıf ile çevrili spinal kanalı vardır. Septum

hemen her zaman omurga cisminin posteriorundan ilişkili nöral arkaya doğru uzanım gösterse de, nadiren posterior yerleşimli kemik spur görülebilir. Septumun rostraline doğru 7 omurga seviyesine kadar hemikord görülebilir. Ayrım düzeyinde disk yokluğu, kemik çıkıntıya yapışık dorsal hipertrofik kemik gibi anomaliler eşlik edebilir. Hastaların üçte ikisinde üzerini örten ciltte, nevüs, kıllanma artışı (hipertrikoz), lipom, gamze veya hemanjiyom gibi anomaliler eşlik edebilir. Hastaların büyük kısmında ortopedik ayak deformitesi (nörojenik yüksek ark) mevcuttur.

2.4.6. Konjenital Dermal Sinüs

Normal gelişim sırasında kutanöz ektoderm, mezodermin sokulmasına izin vermek için nöroektodermden ayrılır. Bu, omurganın uygun şekilde oluşumunu sağlamak için deri omuriliğin dokusundan ayrılır. Konjenital dermal sinüs olgularında bu süreçte bir başarısızlık görülür ve cilt ile nöral doku arasında kalıcı bir bağlantının oluşması ile sonuçlanır. Bu, cilt yüzeyinden dermal ve nörolojik doku ile çevrili, tabakalı skuamöz epitel ile kaplı omuriliğe uzanan bir yol olarak ortaya çıkar. Yol derin fasyada sonlanabilir veya nöral elementlerle temas edebilir. Neuraksisin orta çizgisi boyunca herhangi bir noktada meydana gelebilir, ancak lomber ve lumbosakral bölgelerde daha fazla görülür[13].

2.4.7. Kaudal Regresyon Sendromu

Kaudal regresyon sendromu terminal spinal segmentleri etkileyen nadir ve sporadik nöral tüp defektidir. Koksiks agenezisinden torakal vertebralar düzeyine uzanabilen farklı derecelerde anomalileri içerebilmektedir. Anomali düzeyine göre nörojen mesane, idrar ve gaita inkontinansı, pareziler ve duyu kusurları görülebilir [14]. Kaudal regresyon sendromupregestasyonel diyabet ile yakından ilişkilidir ve diyabetik anne bebeklerinde yaklaşık 200 kat daha yaygındır[15].

2.4.8. Anensefali

Anensefali, beyin ve kafatasının parçalarının gelişmediği ciddi bir nöral tüp defektidir. Ancak bunun dışında, gelişim sırasında nöral tüp ile ilişkili olmayan diğer malformasyonlarla da ilişkilidir[16].

2.4.9. Ensefalosel

Ensefalosel nöral tüp defekti (NTD)'nin ağır bir tipi olup embriyonik nörülasyon aşamasının tamamlanmamasından kaynaklanır. Ensefalosel, intrakranial yapıların kalvaryal ve dural bir defektden kranium dışına "kese" şeklinde çıktığı konjenital bir anomalidir, "sefalosel" olarak da anılır[17].

2.4.10. Miyeloşizis

Myeloşizis, birincil nöral plağın inkomplet kapatılması vekenarları kusurlu yarık bir omurga ile sonuçlanmasıdır. Nörolojik defisitlerin yaygınlığı ve şiddeti, nöral aks boyunca lezyonun lokasyonuna bağlıdır[18].

Beyin Omurilik Sıvısı

Beyin omurilik sıvısı (BOS), beyin ve omurilikte bulunan berrak, renksiz bir vücut sıvısıdır. Beynin ventriküllerinin koroid pleksuslarında özelleşmiş ependimal hücreler tarafından üretilir ve araknoid granülasyonlarda absorbe edilir[19].Beyin omurilik sıvısı (BOS) beyin ventriküllerinde ve kraniyal ve spinal subaraknoid boşluklarda bulunur. Ortalama CSF hacmi, ventriküller içinde 25 ml ve subaraknoid boşluklarda 125 ml olmak üzere150 ml'dir[20]. BOS ağırlıklı olarak koroid pleksusları tarafından salgılanır, ancak tek başınadeğildir. Beyin interstisyel sıvısı, ependima ve kılcal damarlar da BOS sekresyonunda tanımlanmış bir rol oynayabilir.Salgı alanlarından absorpsiyon bölgelerine kadar olan CSF dolaşımları büyük ölçüde arteriyel nabız dalgasına bağlıdır.Solunum dalgaları, hastanın duruşu, juguler venöz basınç ve fiziksel

çaba gibi ek faktörler de BOS akış dinamiklerini ve basıncını modüle eder.BOS her 24 saatte yaklaşık dört kez yenilenir.BOS ayrıca beyin gelişimi ve beyin interstisyel sıvı homeostazisinin düzenlenmesinde nöronal fonksiyonları etkileyen önemli bir rol oynar[20]. Yeni doğanlarda ve küçük çocuklarda BOS üretim hızı beyinin büyüklüğüne göre değişmektedir. İnfantlarda ve çocuklarda BOS üretim hızının hesaplanması, eksternal ventriküler drenajdan saatlik BOS akımının hesaplanması yolu ile sağlanmaktadır. Çalışmalar BOS üretiminin 0, 1 ml/saatten 26, 5 ml/saate, yaş ve kilo ile logaritmik olarak arttığını göstermektedir . Üretim infantlarda hızla artmakta ve iki yaşa gelindiğinde 15 yaştaki üretimin %64'üne ulaşmaktadır. Toplam BOS hacmi infantlarda yaklaşık 50 ml dir[21].

Hidrosefali

Hidrosefali aşırı miktarda beyin omurilik sıvısının dilate serebral ventriküller ve subaraknoid boşlukta birikmesi ile seyreden bir bozukluktur. Bu olguların yaklaşık yarısının myelomeningosel (spina bifida) ile ilişkili olduğu fakat bu oranın popülasyonlar arasında değişiklik gösterdiği bildirilmektedir. Hidrosefalideki bulgu ve semptomlar kafa içi basınç artışı ve ventriküllerdeki genişlemeden kaynaklanmaktadır. Belirtiler non-spesifik ve etiyolojiden bağımsızdır. Hidrosefali vakalarının çoğu etkin ve kalıcı bir şekilde tedavi edilmediği takdirde nörolojik kötüleşme ile seyreder. En etkin tedavi şant veya üçüncü ventrikülostomi yolu ile cerrahi drenajdır [21].

2.4.11. Siringomiyeli

Siringomyeli, omurilikte bir kistin veya boşluğun oluştuğu bir bozukluğa işaret eden jenerik bir terimdir. Srinks adı verilen bu kist, zamanla genişleyebilir ve uzayabilir, omuriliği yok eder. Hasar; duygu, felç, halsizlik,ve sırt, omuz ve ekstremitelerde sertlik ile sonuçlanabilir [22].Siringomiyelide özellikle eller sıcak veya soğuk hissetme

yeteneğini yitirebilir. Aynı zamanda üst göğüs ve kollar boyunca burun benzeri iki taraflı ağrı ve sıcaklık hissi kaybına yol açabilir. Her hasta farklı bir semptom kombinasyonu oluşabilir. Bu semptomlar tipik olarak omurilikteki sinexin konumuna ve genellikle daha kritik bir şekilde yere bağlı olarak değişir.

Siringomyeli, her 100.000 kişi için 3, 3-8.5 vakada tahmin edilen bir prevalansa sahiptir[23].Genellikle genç erişkinlikte başlayan semptomları olupbelirtileryavaş gelişir, Öksürük, kaslarda gerginlik veya miyelopati ile belirtiler başlayabilir[24].Travma sonrası ortaya çıkabilmektedir[25].

2.4.12. Chiari Malformasyonu

Chiari malformasyonu (CM), serebellumda, foramen magnum boyunca bir veya her iki serebellar tonsillerin aşağı doğru kayması ile karakterize edilen yapısal bir kusurdur.

CM baş ağrısına, yutma zorluğuna, kusmaya, baş dönmesine, boyun ağrısına, kararsız yürüyüşe, kötü el koordinasyonuna, ellerde ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma ve konuşma sorunlarına neden olabilir[26].

2.4.13. Dandy Walker Malformasyonu

4.ventrikülün kistik genişlemesi, serebellar vermis hipoplazisi ve hidrosefali olmak üzereile karakterize olan gelişimsel bir anomalidir.Bu patolojiye foramen Magendie ve Luschka'nın atrezisinin neden olduğu bildirilmektedir[27].

2.5. Nöral Tüp Defektlerinde İnsidans

Türkiye'de nöral tüp defekti sıklığı yapılan çalışmalara göre binde 1, 7 ile 20 arasında bulunmuştur. Tunçbilek ve ark. Çalışmasında haziran 1993-temmuz 1994 tarihlerinde üniversite kliniklerinde doğan 21907 bebeğin çocuk doktorları tarafından muayenesi sonucunda binde 3 değerine ulaşılmıştır[28].

1000 canlı doğumda 1,4 ile 1,6 arasında meydana gelen nöral tüp defektleri, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki majör konjenital malformasyonların bir nedeni olarak kardiyak anormalliklerden sonra ikinci sıradadır[29]. Zaganjor ve arkadaşlarının literatür taramasında dünyadaki nöral tüp sıklığıAfrika'da (5.2-75.4; 10.000 doğumda 11.7), Doğu Akdeniz (2.1-124.1; 10.000 doğum için 21.9), Avrupa (1.3-35.9;10.000 doğum için 9.0) Kuzey ve Güney Amerika'da (3.3-27.9;10.000 doğumda 11.5), Güneydoğu Asya'da (1.9-66.2; 10.000 doğumda 15.8) ve Batı Pasifik (0.3-199.4; 10.000 doğumda 6.9) olarak tespit edilmiştir[30].

2.6. Nöral Tüp Defektlerinde Etyoloji

2.6.1. Folat Eksikliği

Hamilelik sırasında yetersiz folat (B9 vitamini) ve B12 vitamini düzeylerinin NTD riskinin artmasına neden olduğu bulunmuştur.Her ikisi de aynı biyolojik yolun bir parçası olmasına rağmen, folat eksikliği çok daha yaygındır ve bu nedenle endişe vericidir. Folat, yeni hücrelerin üretimi ve bakımı için, DNA sentezi ve RNA sentezi için gereklidir. Folat, aksaması durumunda embriyo gelişiminde olumsuz yan etkilere neden olan iki yol üzerinden etki eder. Bu yollardan ilki, nükleik asit sentezi açısından önemli olan metilasyon (epigenetik mekanizmalar) reaksiyonlarıdır[31]. Ayrıca folat metabolizmasındaki bir aksaklık, nöral tüp için teratojenik olan homosistein konsantrasyonunun artışına sebep olur[32, 33].Folat otoantikorlarının nöral tüp defekti sıklığını artırdığı bildirilmiştir[34].Molloy ve arkadaşları [35]ise böyle bir ilişkinin olmadığını bildirmektedir.

2.6.2. Genetik Faktörler

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi, folat döngüsünde önemlidir ve homosistein metabozmasına katkıda bulunur. MTHFR, 5,10 metilentetrahidrofolat'ı 5-metil tetrahidrofolat'a dönüşümünde katalizör rolü oynar. Böylece homosisteinin

metiyonine remetilasyonu için gerekli olan folatın aktif formu meydana gelir. MTHFR genindeki bazı mutasyonlar, MTHFR enzim aktivitesinde azalmaya neden olur. MTHFR enzim eksikliği, plazma homosistein düzeyindeki artışa ve aktif folat düzeyinin azalmasına neden olmaktadır. Bu da dolaylı olarak nöral tüp defektlerinde artışa neden olmaktadır[36, 37]. Başta Meckel sendromu olmak üzere Robert Sendromu, Jarcho-Levin Sendromu, Orta Fasiyal kleft Sendromu, HARDE(Walker-Warburg) Sendromu[38], Okülo-Aurikülo-Vertebral (Goldenhar) Sendromu gibi tek gen hastalıkları, trizomi 18, trizomi 13, trizomi 21, triploidiler gibi kromozomal anöploidilerde de nöral tüp defekti sıklığı artmaktadır[39].

Ayrıca annede gestasyonel diyabetes mellitus nöral tüp defekti sıklığını artırmaktadır[40].Anne, baba veya önceki kardeşte nöral tüp defekti olması riski artırmaktadır.Radyasyon maruziyeti mikrosefali ve nöral tüp defektlerinde artışa neden olmaktadır[41].Gebelikte valproik asit[42] ve karbamezepin[43] kullanımı, Maternal vitamin B12 durumu[31], maternal obezite[44], maternal hipertermi[45, 46], maternal diyare[47], pestisidlerin [48] de nöral tüp defekti sıklığını artırdığına dair çalışmalar vardır.

2.7. Nöral Tüp Defektlerinde Tanı

1.Fizik Muayene: Sırtta orta hatta meningomiyelosel kesesi, kıllanma artışı, oksipital bölgede kraniyal meningosel kesesi görülebilir.Okült spina bifidaya eşlik eden lipom varlığında lomber bölgede şişlik görülür. Dermal sinüste sakral bölgede çıkıntı, deride koyulaşma görülebilir.

2.Laboratuvar: Alfa fetoprotein düzeyleri nöral tüp defektlerinde yükselmektedir.

3.Ultrasonografi: Ultrasonografi taramasında duyarlı bir araçtır ve nöral tüp defekti prenatal tanısında altın standart olarak kabul edilir.Lenon'un yüksek riskli popülasyonçalışmasında nöral tüp defektlerininde ultrasonografinin sensitivitesi %97, spesifitesi %100 olarak tespit edilmiştir[49].

4. İleri Görüntüleme: Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme hidrosefaliye ek patolojiler, kese içerikleri, lezyon komşulukları görüntülenebilir.

5.Voiding Sisteüreterografi: Vezikoüreteral reflü durumu incelenir. Alt üriner sisten anatomisi hakkında bilgi verir. Üreterden sonda ile opak madde verilerek işeme esnası ve işeme sonrası grafileri çekilir. Mesaneden üretere kaçış(vezikoüreteral reflü) olup olmadığı değerlendirilir. Mesane kapasitesi, rezidü idrar ölçülür[50].

6. Ürodinami: Nörojenik mesane olup olmadığı en iyi ürodinami ile değerlendirilir.Çift lümenli kateter ile rezidü idrar boşaltılır.Mesaneye sabit hızda izotonik serum fiyolojik verildikten sonra istemli miksiyon yaptırılır.Zamana göre mesane basıncı, karın içi basınç, urgency yanı sıkışma hissi, konpliyanslar, mesane kapasiteleri kaydedilir[51].

2.8. Nöral Tüp Defektlerinde Tedavi

Nöral tüp defektlerinin tedavisi neonataloji, pediatri, nöroşirürji, pediatrik cerrahi, ortopedi, pediatrik üroloji, radyoloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, plastik cerrahi kliniklerinin de içinde olduğu geniş bir multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir[52]. Son yıllardaki gelişmelerle nöral tüp defektlerinin mortalite ve morbiditesi azalmıştır [6].

1.Temel Bakım:Açık nöral tüp defektli olgularda lezyonlu alan temiz tutulmalı, mikroorganizmalarla kontamine olması önlenmelidir.Operasyon öncesi ve sonrası asepsi kurallarına dikkat edilmelidir[6].

2.Cerrahi:Günümüzde fetal ve doğum sonrası cerrahi uygulanmaktadır.

A.Fetal Cerrahi:Günümüzde kullanımı sınırlıdır. 1995 yılında yapılan bir çalışmada spina bifidalı koyunlarda uterus içi cerrahi sonrasınörolojik fonksiyonun kurtarıldığı tespit edilmiştir[53]. Bununla birlikte, uterus içi cerrahinin preterm doğum ve plasentanın ayrılması riskini artırdığı bildirilmiştir[54, 55].

B.Doğum sonrası cerrahi: Lezyonlu bölge nöroşirürjen tarafından rezeke edilir.Gerekirse plastik cerrah tarafından fleple kapatılır.Hidrosefali veya ventrikülomegaligeliştiğinde ventrikülоperitoneal şant takılır.Şant disfonskiyonu durumunda menenjit ve hidtosefali riski artacağından şant revizyonu yapılmalıdır veya şant çıkarılıp ektraventriküler drenaj seti ile beyin omurlilik sıvısının kafa içi basınç artışına neden olmasının önüne geçilmelidir[56].

2.Ortopedik Tedavi: Pes ekinovaruslu hastalarda ortopedi kliniğitarafından atel uygulaması yapılmaktadır.Kalça dislokasyonu durumlarında atel ya da düzeltme operasyonları yapılabilir[57].

3.Fizik Tedavi: Disabilitesi olan hastalara fizik tedavi egzersizleri yaptırılmakta ve fiziksel gelişimlerine destek olunmaktadır[58].

4.Ürolojik Tedavi:Nörojenik mesaneli hastalarda temiz aralıklı kateterizasyonla (TAK)mesane basıncı düşük tutulur ve rezidü idrar azaltılır.Böylece vezikoüretral reflü(VUR) gelişmesinin önüne geçilmiş olunur[59].

2.9. Nöral Tüp Defektlerinde Prognoz

Geçmiş dönemde hidrosefali, miyelomeningoselli bireyler için önemli birmorbidite ve mortalite nedeniyken valvli şant sistemlerinin geliştirilmesi hidrosefali için önemli bir tedavi seçeneği olmüştur.Bazı hastalarda motor mental retardasyon, epilepsi gelişebilmektedir. Böbrek yetmezlikleri prognozu ve sağ kalımı etkilemektedir.Hastalarda kifoz, hemipleji, parapleji morbiditeyi artırmaktadır[60].

Hastalarda ileri dönemde puberte prekoks gelişebilmekte bu da büyüme ve gelişmede geri kalmaya neden olabilmektedir[61]. Meningomiyelosellerde, opere olan hastalarda sağkalım artmıştır. Opere edilmeyen hastalarda mortalite uzun dönemde %11 bulunmuştur[4].

2.10. Hidrosefali

Hidrosefali aşırı miktarda beyin omurilik sıvısının (BOS) dilate serebral ventriküller ve subaraknoid boşlukta birikmesi ile seyreder. Çoğu olguda bu durum, BOS dolanımındaki bozukluğa bağlı olarak (obstrüktif veya non-komunike hidrosefali) fazla miktardaki BOS'un serebral ventriküllerde birikmesinden kaynaklanır. Daha az sıklıkta emilimdeki yetersizlik (komunike hidrosefali) BOS birikimine neden olur. Normal basınçlı hidrosefalide serebral ventriküller patolojik olarak genişlemiş fakat KİBAS normal sınırlardadır. Bu durum genellikle bozulmuş BOS emiliminden kaynaklanır[62].

2.10.1. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da konjenital hidrosefali prevalansı 0,5-0,8/1000 canlı ve ölü doğum olarak hesaplanmıştır. Bu vakaların yaklaşık yarısının myelomeningosel (spina bifida) ile ilişkili olduğu bildirilmektedir[63].

2.10.2. Fizyoloji

BOS başlıca koroid pleksus tarafından yapılmaktadır. Ventriküler sistem ve subaraknoid boşlukta dolanmakta ve buradan sistemik dolaşımca emilmektedir. BOS akımı ağırlıklı olarak kranyal bölgede gerçekleşmektedir[63].

2.10.3.Bos Üretimi

2.10.4.Patogenez

Hidrosefali intrakranial BOS sentezi ve emilimi arasındaki bir dengesizlik sonucu oluşur; BOS dolanımındaki bir obstrüksiyon, emilim bozukluğu veya nadiren aşırı

yapımı sonucu gerçekleşebilir. Nedenden bağımsız olarak artmış BOS miktarı ventrikül içi basıncı arttırarak ventriküler dilatasyona neden olur. Obstrüksiyona emilim bozukluğunun eşlik ettiği hidrosefali vakalarının sayısında artış bildirilmektedir . Bu, önceden saf obstrüktif zannedilen hidrosefali vakalarının üçüncü ventrikülostomiye cevabının değişkenlik göstermesini açıklamaktadır. Hidrosefalinin en sık nedeni BOS akımındaki obstrüksiyondur. Obstrüksiyon foramen Monro, akuaduktus sylvii veya dördüncü ventrikül düzeyinde olabilir. Obstrüksiyonun proksimalinde ventriküler sistemde dilatasyon izlenir[63].

2.10.5.Etyoloji

Hidrosefali konjenital veya edinilmiş olabilir [63].

Myelomeningosel vakalarının çoğunda hidrosefali görülmektedir. Etiyolojide dördüncü ventrikül çıkışında obstrüksiyon, Chiari II malformasyonuna bağlı olarak posterior fossada BOS akımında bozukluk veya eşlik eden akuaduktal stenoz suçlanmaktadır. Bu tip hidrosefalinin hem obstrüktif hem de komunikan komponentleri olabilmektedir[63].

Ensefalosel, beyin ve/veya meninkslerin kafatasındaki bir defektten herniye olduğu, sık görülen başka bir nöral tüp defektidir. Oksipital ensefaloseli olan vakaların yaklaşık yarısına hidrosefali eşlik etmektedir. İzole hidrosefali sıklıkla akuaduktal stenoza bağlı gelişir. Bu, akuaduktun konjenital idiyopatik daralmasına bağlı veya intrauterin bir enfeksiyona bağlı gelişebilir. Konjenital hidrosefalinin en sık görülen genetik formu X'e bağlı hidrosefalidir[64].Konjenital hidrosefali olgularının yaklaşık %5'inden sorumlu olan bu bozukluk akuadukt stenozu ile seyretmektedir. Etkilenen erkek çocukların %50'sinde görülen hipoplastik başparmak tanıya yardımcı olmaktadır[63]. L1 molekülünü kodlayan gendeki mutasyonlar bu bozukluktan sorumludur. L1, nöral gelişim için esansiyel olan bir nöral hücre adezyon molekülüdür

(11). Santral sinir sistemi malformasyonları hidrosefalinin diğer sık rastlanan nedenleridir. Sıklıkla nöral tüp defektlerinin eşlik ettiği Chiari malformasyonunda beyin sapı ve serebellum servikal spinal kanala doğru yer değiştirmiştir. Bu, BOS'un posterior fossadaki akımını bozarak hidrosefaliye neden olur. Dandy-Walker malformasyonunda dördüncü ventrikül ile ilişkili geniş bir posterior fossa kisti ve buna eşlik eden serebellar gelişim defekti mevcuttur. Serebellar vermisin tam veya parsiyel agenezisi bulunur[63]

2.10.6. Komplikasyonlar

Genel olarak,tedavi edilen hidrosefalilerde komplikasyonlar şant disfonksiyonuna bağlıdır. Eğer şant fonksiyon görmüyorsa ve altta yatan patoloji devam ediyorsa hidrosefali bulguları tekrar oluşacaktır. Böyle bir durumda yapılması gereken şant revizyonu ya da başka bir yöntemle BOS drenajının sağlanmasıdır. Şant disfonksiyonu mekanik bir sorundan veya enfeksiyondan kaynaklanabilir. Yaklaşık olarak şant disfonksiyonlarının %40'ı yerleştirildiği ilk yıl içerisinde gerçekleşirken, %5'i takip eden yıl içerisinde gerçekleşir. Şant enfeksiyonu sık görülen bir komplikasyondur ve opere edilen hastaların %5 – 15'inde görülür[65].Ventrikülite neden olarak morbidite ve mortaliteyi arttırabilir. Şant enfeksiyonu gelişme riski yeni doğanlarda daha büyük infantlara ve çocuklara göre daha fazladır[63, 66].

Endoskopik üçüncü ventrikülostomi (EÜV), üçüncü ventrikül tabanının delinerek subaraknoid boşlukla ağızlaştırıldığı bir cerrahi tekniktir. Obstrüktif hidrosefali vakalarında kullanılan EÜV kommunikan hidrosefali tedavisinde yararlı değildir. Akuadukt darlığına bağlı hidrosefalisi olan ve EÜV ile tedavi edilmiş hastaların %20'sinde yine şant gereksinimi olduğu gözlenmiştir[67].

Hidrosefalinin cerrahi olmayan tedavisi diüretikleri, fibrinolitikleri ve seri lomber ponksiyonları kapsar. Bunların cerrahi tedaviye göre etkinliği azdır ve ciddi

komplikasyonları bulunmaktadır. Diüretiklerden furosemid ve asetazolamid BOS yapımını azaltmaktadır[68]. Yavaş gelişen hidrosefalisi olan ve cerrahiye alınamayan vakalarda kısa süreli kullanılabilirler[69].

2.10.7. Prognoz

Hidrosefali olgularında prognoz etiyolojiye, eşlik eden anomalilere ve gelişen komplikasyonlara bağlıdır. Tedavi edilmemiş hidrosefali olgularında sağ kalım oranları oldukça düşüktür. Hastaların yaklaşık %50'si ilk üç yıl içerisinde, %80'i yetişkin yaşa gelmeden kaybedilir[69]. Tedavi, tümöre bağlı olmayan hidrosefali olgularında sağ kalımı %89 – 95 oranlarına çıkarmaktadır[69]. Şant takılmış çocuklarda nöbet sıkça gelişebilmektedir(31-33). Fransa'da ventrikülоperitoneal şant ile tedavi edilen 802 çocuğu kapsayan bir çalışmada sekiz yıllık takip sonucunda %32 oranında epilepsi geliştiği rapor edilmiştir[69]. Nöbetler birçok hastada hidrosefali tanısı konduğu sırada mevcut olmakla beraber şant yerleştirilmesi ve gelişen komplikasyonlar epilepsi eğilimini arttırır. Epilepsi insidansı hidrosefalinin etiyolojisine göre farklılık göstermektedir. Enfeksiyon, intraventriküler kanama ve spina bifidaya bağlı hidrosefali vakalarında nöbet gelişme riski sırasıyla %50, 30 ve 7'dir[69].Nöbetler kognitif gelişimi de olumsuz etkilemektedir (33). Hidrosefali olgularının prognoz ve ilerki yaşamdaki fonksiyonel kapasiteleri prematürite, santral sinir sistemi malformasyonları, diğer konjenital anomaliler, epilepsi, duyu ve motor defisitlere bağlıdır[69]. Hidrosefalisi olan çocukların prognozu değerlendirilirken fiziksel, duygusal, bilişsel gelişimleri, sosyal iletişimleri ve bunların sağlıklarına yansımaları da göz ardı edilmemelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın modeli

Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge ve Araştırma Hastanesi (SUAM) Yenidoğan Kliniğinde konjenital nöral tüp defekti hastalık grubu tanıları ile yatan yenidoğan bebeklerin dosyaları geriye dönük olarak araştırıldı.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini 2008-2018 yılları arasında Yenidoğan kliniğinde yatan nöral tüp defektli hastalık grubu tanılı meningosel, miyelosel, meningomiyelosel, ensefalosel, ensefalomiyelosel, spina bifida okülta, anensefali ve nöral tüp defektlerine sıklıkla eşlik eden hidrosefali tanısı almış 135 hastanın dosyaları incelendi.

3.3. Veri Toplama Şekli

Olguların yakınma, öyküsü, özgeçmiş, soygeçmiş, prenatal hastalık öyküsü, ilaç kullanım öyküsü, gebelik esnasında konulan tanılar, muayene bulguları, ek hastalıkları ve ilgili bölüm konsültasyonları değerlendirildi. Tüm olgularda eşlik eden hidrosefali ve anomalilerin değerlendirilmesi için görüntüleme bulguları incelendi.Klinik izleminde muayene bulguları, baş çevresi, fontanel gerginliği, görüntüleme tekrarları ve diğer bölüm konsültasyonları incelendi. Ventrikülоperitoneal şant takılan hastalarda baş çevresi, fontanel bombeliği ve diğer hidrosefali bulguları ile şant kontrolleri günlük yapıldı. Solunum zorluğu semptomları olan hastaların kliniğine göre semptomları ve kan gazı sonuçlarına göre gerekli hastalara maske ve uygun başlıkla oksijen desteği, sürekli genişletici basınçlı havayolu desteği(CPAP) ve solunum cihazları ile solunumları desteklendi.Proflaktik olarak kese enfeksiyonu, şant enfeksiyonu, sepsis, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, pnömoni ve diğer enfeksiyon durumlarında antibiyoterapi verilerek uygun kültürler alındı.Konvülziyon için proflaktik ve tedavi amaçlı antiepileptik ve elektrolit dengesizlikleri için yerine koruyucu tedaviler verildi.

Anne sütü ile beslenebilecek durumda olanlar anneye emzirtildi.Emme ve yutma yetersizliği olan hastalar uygun beslenme sondasıyla tolere edebildiği kadar uygun mamayla ve gerektiğinde parenteral yolla beslendi. Kese dezenfeksiyonu yapıldı.

Böbrek anomalileri düşünülen hastalarda üriner ultrasonografi uygulandı. Vezikoüreteral reflüyü düşündüren bulgularda voiding sistoüreterogram uygulandı.Nörojen mesane düşündüren bulgularda ürodinami yapıldı.Doğum şekilleri araştırıldı.Cinsiyetleri, gestasyon yaşları, doğum ağırlıklarıdoğum boyları, doğum baş çevreleri değerlendirildi.Anne yaşları, hamilelik sayıları, canlı doğum sayıları, abortus sayıları, nöral tüp defektli doğum öyküsü değerlendirildi.Hamilelikte ilaç kullanım öyküsü, anne ve baba arasında akrabalık öyküsü, annenin gebelikte folik asit kullanım öyküsü, annede hastalık öyküsü, ölü doğum öyküsü, nöral tüp defektinin kese durumu, nöral tüp defektinin kese çapı, nöral tüp defektinin yeri değerlendirildi.Nöral tüp defektinin lokalizasyonuna göre dağılımı, nöral tüp defektinin tipine göre dağılımı, ilk geldiğinde operasyon sonrası hidrosefali eşlik etme durumu, kalça çıkığı, eşlik eden somatik anomali varlığı, eşlik eden kardiyak anomali varlığı, biyokimya parametreleri(AST, ALT, sodyum, potasyum, BUN değeri, kreatinin değeri), hemogram parametreleri (Beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, platelet), tiroid fonksiyon testler(TSH, serbest t4), tiroid replasman tedavisi başlanıp başlanmadığı, inoperabl olup eve gönderilenler değerlendirildi.Hastaların ilk ameliyatını olduğu gün, ameliyatın primer ya da fleple kapatma ile mi yapıldığı, preop nörojenik nesane olup olmadığı, operasyon sonrası nörojenik mesane gelişip gelişmediği, hastaya ventrikülоperitoneal şant konulup konulmadığı, konulan ventrikülоperitoneal şantın antibiyotikli olup olmaması araştırıldı.Hastaların kaç gün hastanede yattığı, kaç kezekstraventriküler drenaj seti takıldığı, kaç gün tedavi gördüğü, hastanede eks olup olmadığı araştırıldı.Referans

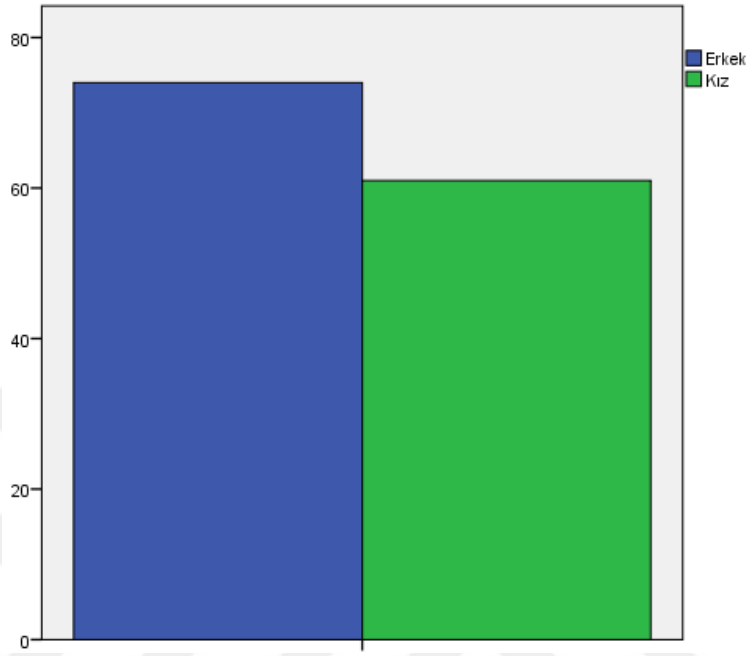
aralıkları her kite göre değişmekle birlikte normal aralıklar yaşa göre değerlendirilir. Nelson Textbook of Pediatrics kitabının verileri kullanıldı.

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırmadan elde edilen veriler SPSS(Statistical Package fort he Social Sciences) v 16.9 for Windows istatistik programı yardımıyla sınıflandırıldı.Araştırmaya katılanların demografik özelliklerinin frekans tablosu oluşturuldı.Araştırmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde bazı ölçeklerin ortalama, standart sapma, sıklık dağılımları testleri uygulanarak analiz edildi.

4. BULGULAR

Hastaların bulguları istatistiksel olarak değerlendirildi.



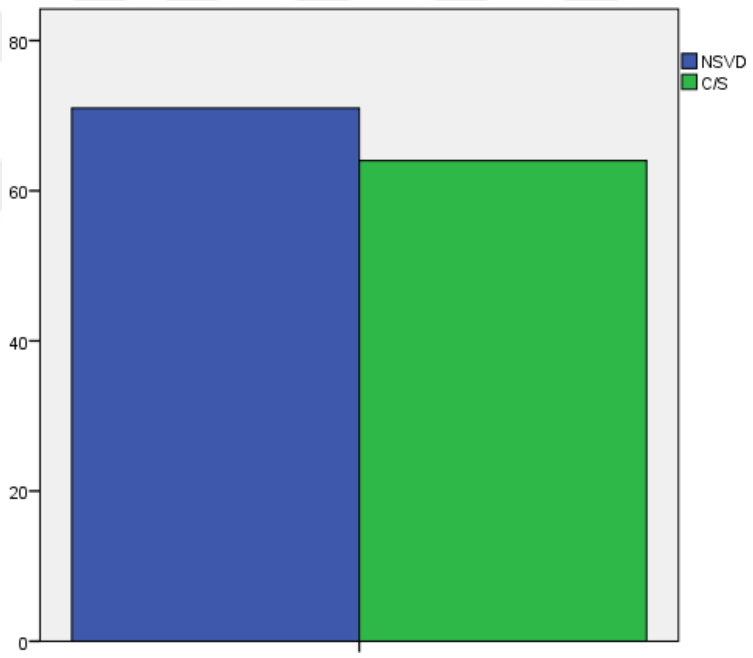
Şekil 4.1. Olguların cinsiyetlere göre dağılımları

Çalışmamız 74(%54,8')'ü erkek, 61 (%45,2)'i kız olmak üzere 135 olgudan oluşmuştur (Şekil 4.1).Hastaların bulguları değerlendirildi.

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma (±)
Gestasyon yaşı	135	19	42	38,41	2,67
Abortus sayısı	135	0	6	0,3704	0,91
Annenin yaşı	135	17	46	27,07	5,97
Hamilelik sayısı	135	1	10	3,13	2,27
Doğum ağırlığı(gr)	135	1425	4500	3049,84	475,54
Doğum boyu	135	42	51	47,67	1,83
Doğum baş çevresi	135	28	45	36,29	2,27

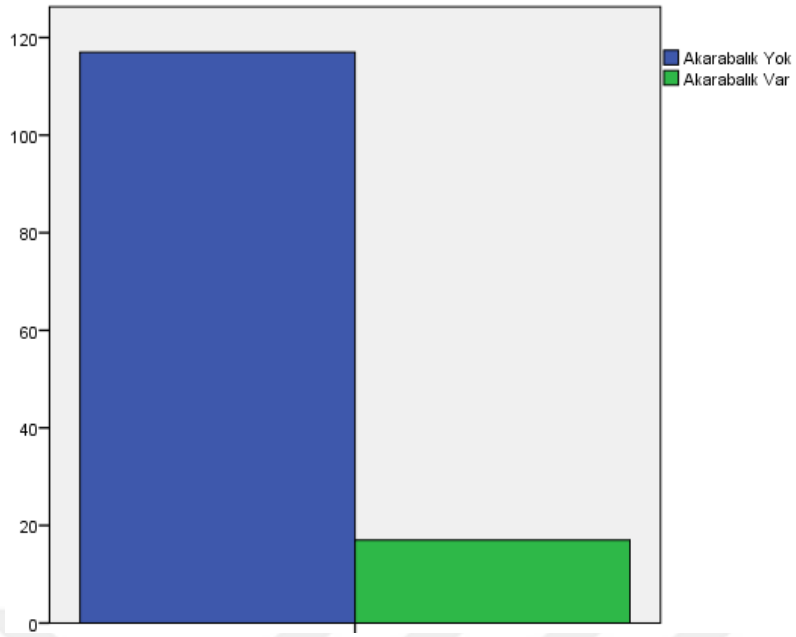
Tablo 4.1. Hasta annelerinin doğum haftası, doğum ağırlıkları, anne yaşları, hamilelik sayıları, doğum boyları, doğum baş çevreleri ve anne düşük sayılarına ait tanımlayıcı istatistikler

Annelerin demografik özelliklerine bakıldığında gestasyon yaşlarının 29 ile 42 arasında olduğu, bebeklerin doğum ağırlıklarının 1425 ile 4500 gr arasında, anne yaşlarının 17 ile 46 yaş arasında, gebelik sayılarının 1 ile 10 arasında, bebeklerin doğum boylarının 42 ile 51 cm arasında, doğum baş çevrelerinin 28 ile 45 cm arasında ve annelerin düşük yapma sayılarının 0 ile 6 arasında olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).



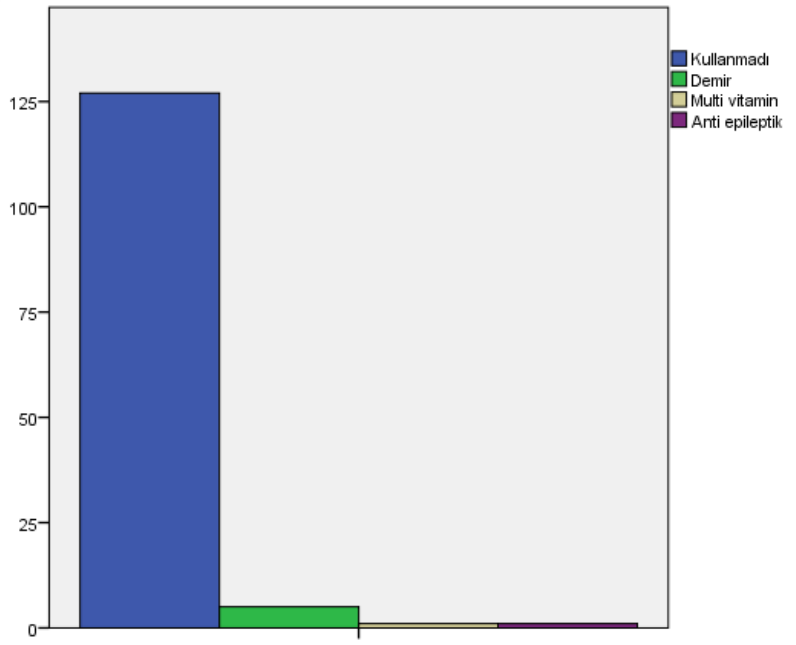
Şekil 4.2. Olguların doğum şekillerine göre dağılımları

Hasta annelerin doğum şekilleri incelendiğinde Normal spontan vajinal doğum(NSVD) tipi doğum yapanların sayısının 71(%52,5), C/S tipi doğum yapanların ise 64(%47,5) olduğu görülmüştür (Tablo 4.3).



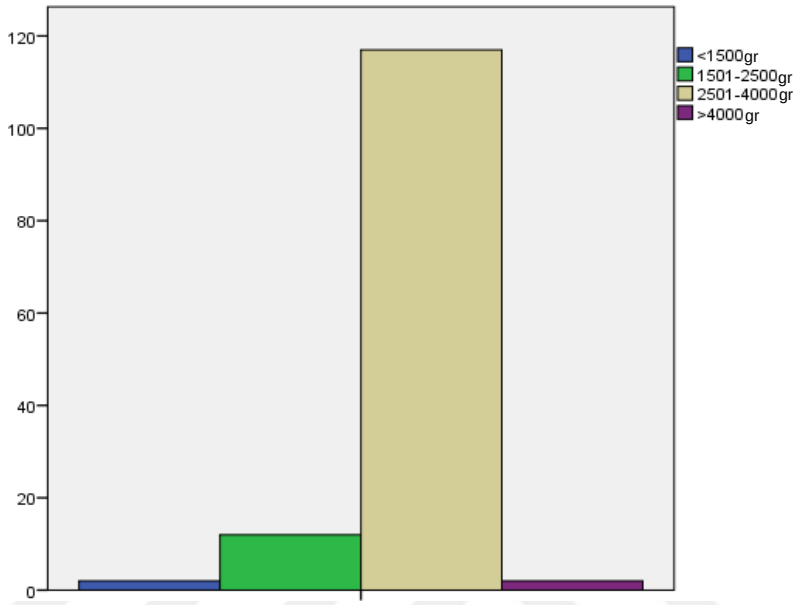
Şekil 4.3. Anne-babaları arasında akrabalık olma durumu dağılımları

Şekil4.3'de verilen değerlere göre bebeklerin ebeveynleri arasında 17 (%12,7)'sinin akraba, 117(%87,3)'ünün ise akraba olmadığı tespit edilmiştir.



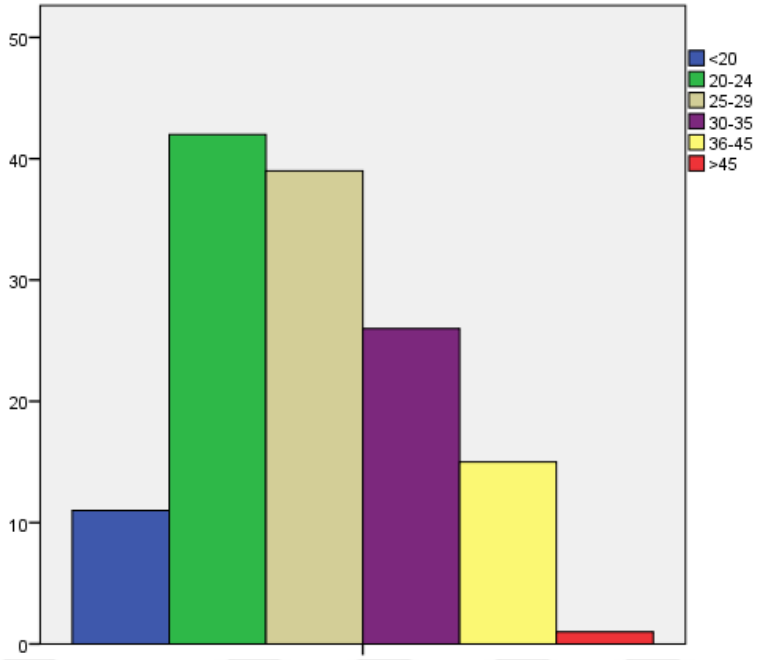
Şekil 4.4. Hamilelik sürecinde annelerin ilaç kullanıp kullanmadığına, kullandıysa hangi ilacı kullandığına ilişkin dağılımlar

Şekil 4.4’de verilen değerlere göre annelerin 127 (% 94,8)’inin ilaç kullanmadığı, 5 (% 3,7)’nin demir ilacı, 1 (% 0,7)’inin multivitamin ve yine 1 (% 0,7)’nin ise antiepileptik kullandığı belirlenmiştir.



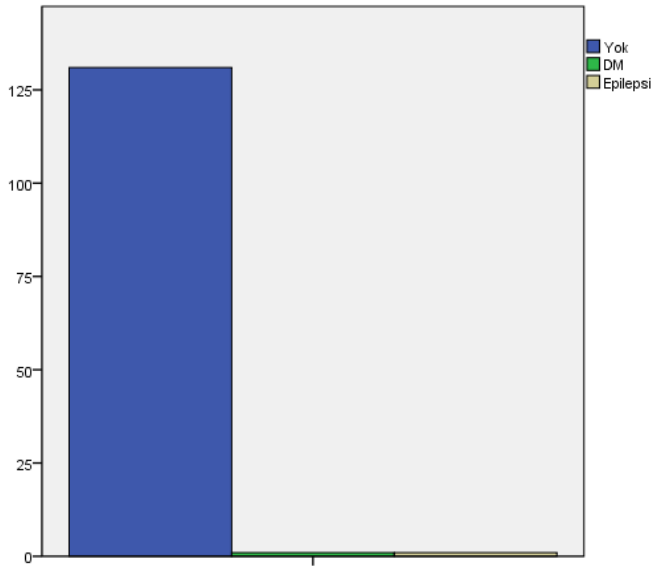
Şekil 4.5. Bebeklerin doğum ağırlığı aralıklarına ilişkin dağılımlar

Şekil4.5’da verilen değerlere göre bebeklerin 2 (%1,5)’sinin 1500 gr’dan düşük, 12 (%8)’sinin 1500 ile 2500 gr arasında, 117 (%88)’sinin 2500 ile 4000 gr arasında ve 2 (%1,5)’sinin 4000 gr’dan daha yüksek bir ağırlıkta dünyaya geldiği belirlenmiştir.



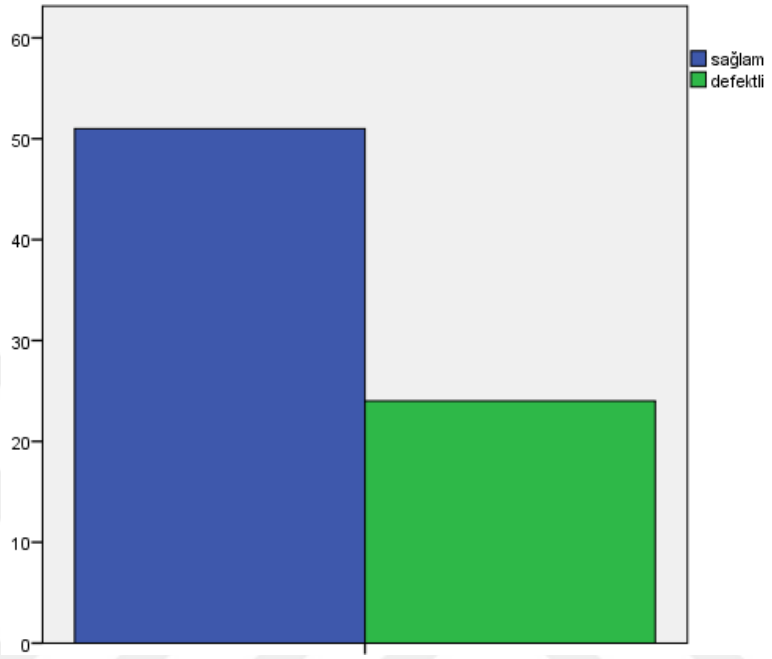
Şekil 4.6. Anne yaş gruplarına ait dağılımlar

Şekil 4.6'da verilen değerlere göre annelerin 11 (%8,2)'inin 20 yaşın altında, 42 (%31,3)'sinin 20-24 arasında, 39 (%29,1)'unun 25-29 arasında, 26 (%19,4)'sinin 30-35 arasında, 15 (%11,2)'inin 36-45 arasında ve 1 (%0,7)'inin ise 45 yaşından büyük olduğu tespit edilmiştir.



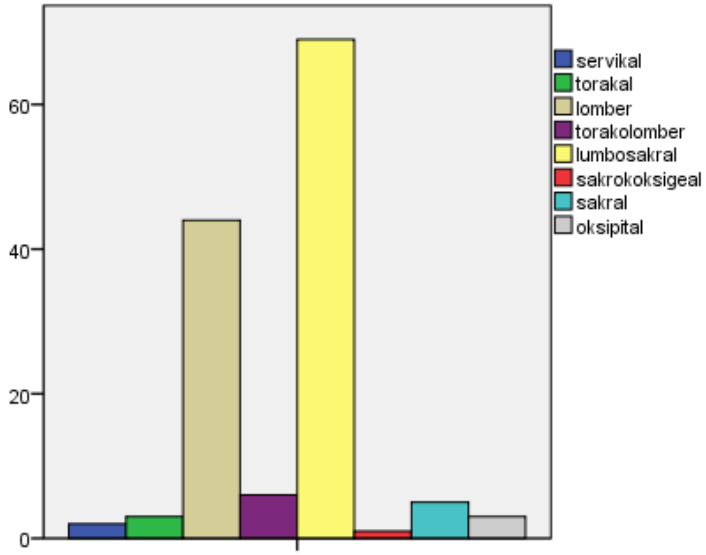
Şekil 4.7. Anne de herhangi bir hastalık olup olmadığına ilişkin dağılımlar

Şekil 4.7’de verilen değerlere göre annelerin 133(%98,4)’inde herhangi bir hastalığının olmadığı, 1 (%0,8)’inde diabet ve yine 1 (%0,8)’inde epilepsi hastası olduğu görülmüştür.



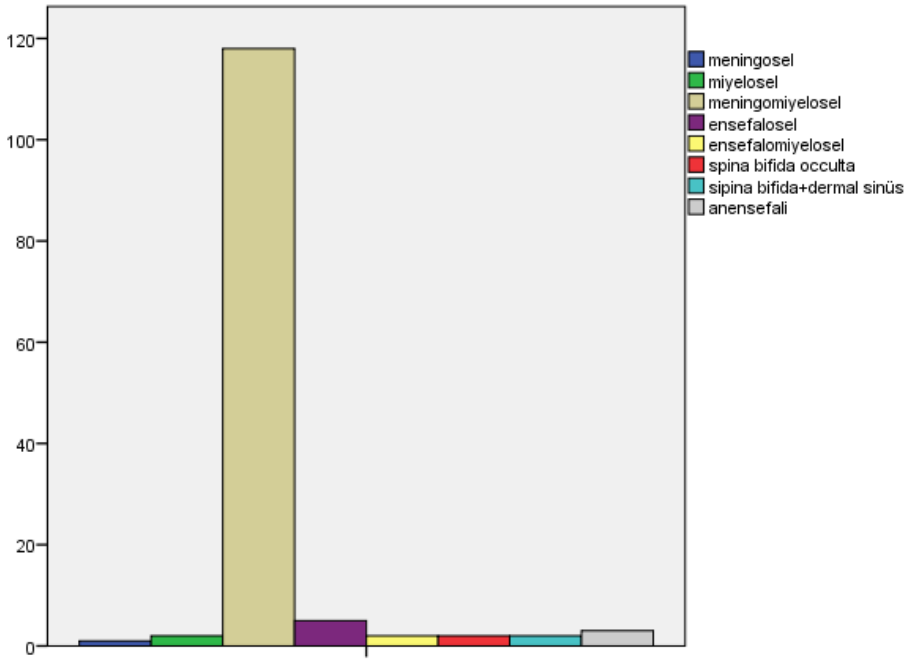
Şekil 4.8. NTD kesesinin durumuna ilişkin dağılımlar

Şekil 4.8’de verilen değerlere göre, 111’inde(%82) NTD kesesinin sağlam olduğu, 24 (%18)’sinde ise defektli olduğu belirlenmiştir.



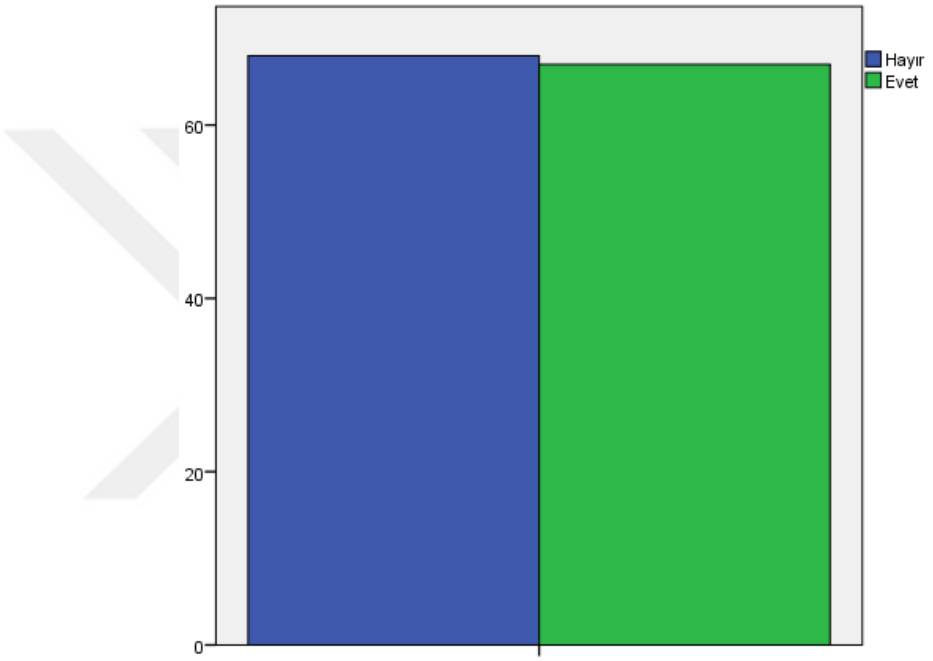
Şekil 4.9. NTD'nin nerede oluştuğuna ait dağılımlar

NTD'nin nerede oluştuğuna ait dağılımlara bakıldığında, 2 (%1,5)'sinde servikal, 3 (%2,3)'sinde torokal, 44 (%33,1)'ünde lomber, 6 (%4,5)'inde torakolomber, 69(%51,9)'unda lumbosakral, 1 (%0,8)'inde sakrokoksigeal, 5 (%3,8)'inde sakral ve 3 (%2,3)'ünde oksipital bölgede olduğu tespit edilmiştir.



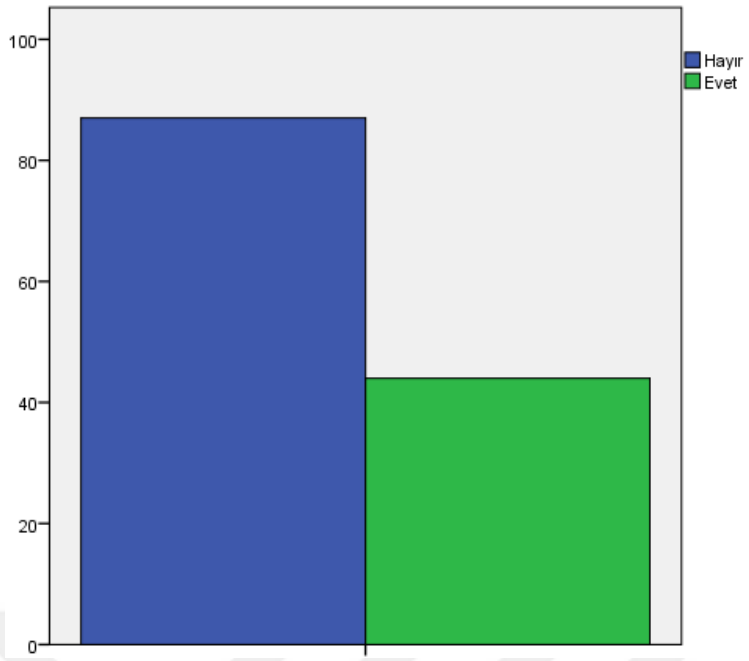
Şekil 4.10. NTD'nin tipine ait dağılımlar

NTD'nin tipine ait dağılımlara bakıldığında 1 (%0,7)'inde meningosel, 2 (%1,5)'sinde miyelosel, 118 (%87,4)'inde meningomiyelosel, 5 (%3,7)'inde ensefalosel, 2 (%1,5)'sinde ensefalomiyelosel, 2(%1,5)'sinde spina bifida okülta, 2 (%1,5)'sinde sipina bifida+dermal sinüs ve 3(%2,2)'ünde anensefali tipinde olduğu tespit edilmiştir.



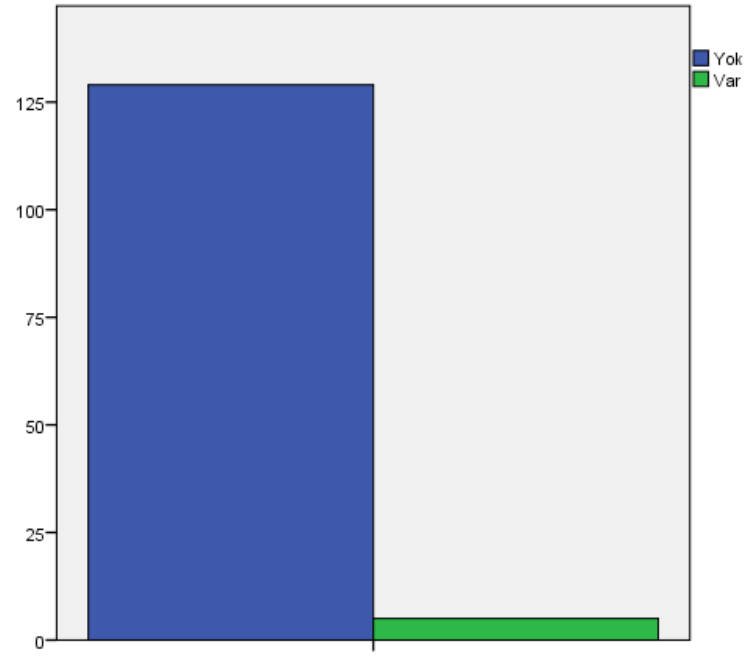
Şekil 4.11. Hastanın ilk geldiğinde hidrosefali eşlik edip etmediğine ilişkin dağılımlar

Hastaların ilk geldiğinde 67(%49,6)'sinde hidrosefali eşlik ettiği, 68 (%50,4)'inde hidrosefalinin eşlik etmediği belirlenmiştir.



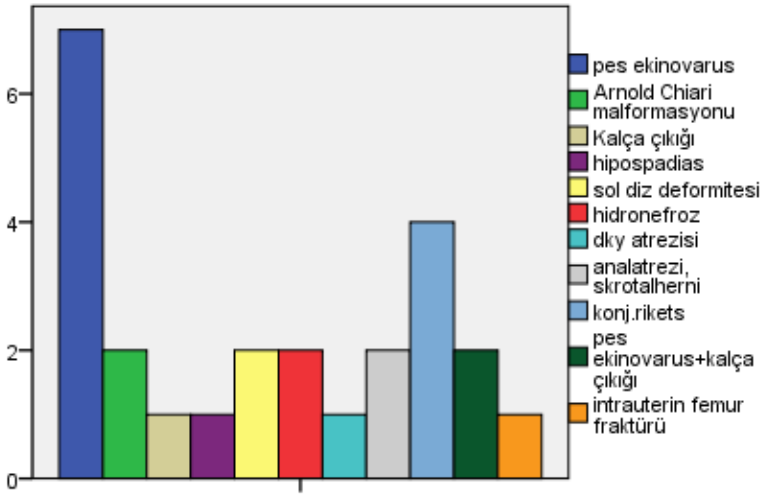
Şekil 4.12. Kese operasyonundan sonra hidrosefalinin gelişip gelişmediğine ait dağılımlar

Şekil 4.12'de verilen değerlere göre, hastaların 44 (%34,6)'ünde kese operasyonundan sonra hidrosefalinin geliştiği, 83(%65,4)'ünde ise gelişmediği belirlenmiştir.



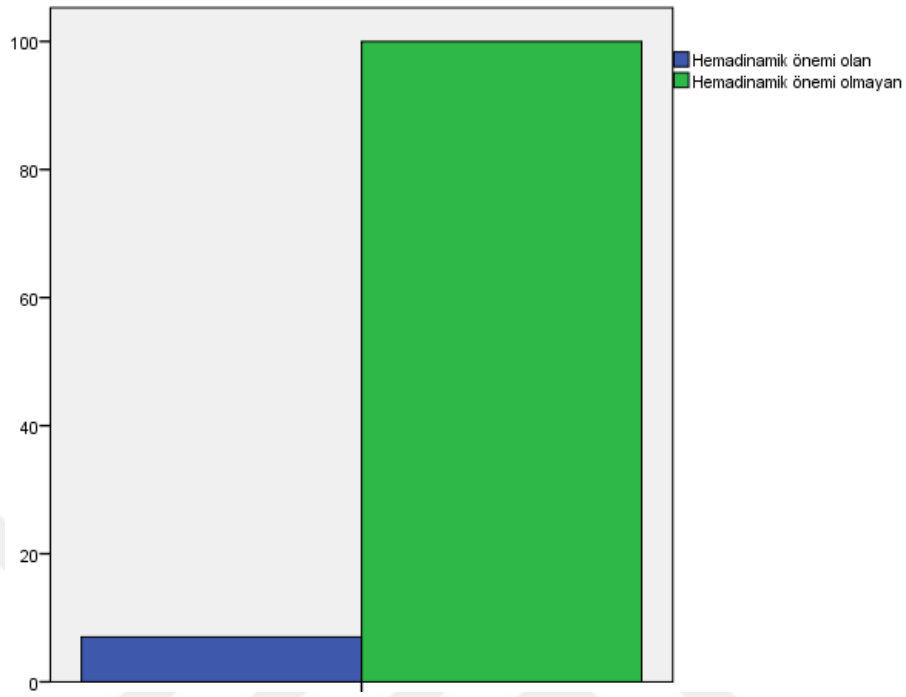
Şekil 4.13. Kalça çıkığının olup olmadığına ilişkin dağılımlar

Şekil 4.13'de verilen değerlere göre, hastaların 5(%3,7)'inde kalça çıkığının olduğu, 130(%96,3)'unda ise olmadığı belirlenmiştir.



Şekil 4.14. NTD'ine eşlik eden somatik anomali varlığı dağılımı

Şekil 4.14'de verilen değerlere göre NTD'ine eşlik eden somatik anomali varlığı dağılımına baktığımızda, 7 (%28)'sinde pes ekinovarus, 2 (%8)'sinde Arnold Chiari malformasyonu, 1 (%4)'inde kalça çıkığı , 1(%4)'inde hipospadias, 2 (%8)'sinde sol diz deformitesi, 2(%8)'sinde hidronefroz, (1) %4 dış kulak yolu atrezisi atrezisi, 2 (%8)'sinde analatrezi veskrotalherni, 4 (%16)'ünde konjenital rikets, 2 (%8) pes ekinovarus+kalça çıkığı ve 1 (%4) İntrauterin femur fraktürü görülmüştür.



Şekil 4.15. NTD'nin ekokardiyografi bulguları

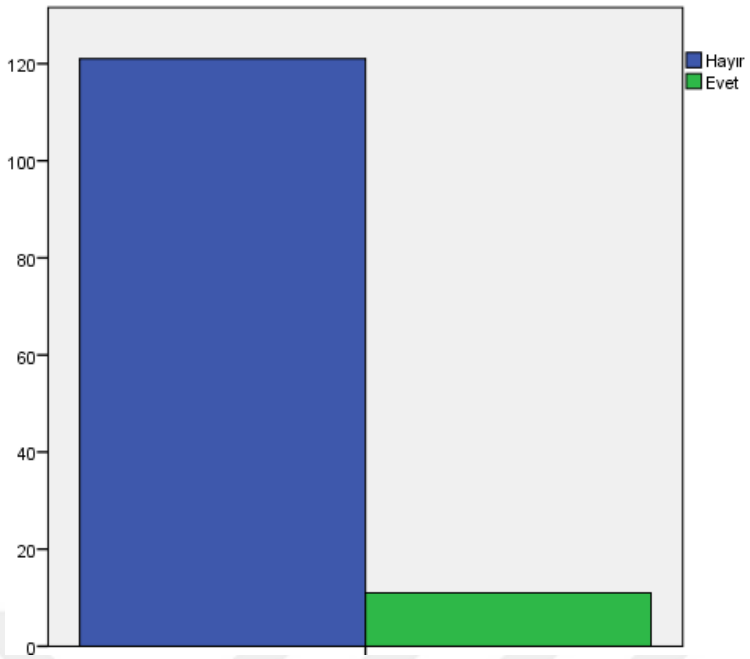
Şekil 4.15'da verilen değerlere göre 107 NTD'li hastanın transtorasik ekokardiyografi bulguları dağılımına baktığımızda 7 (%6,5) hastanın ekokardiyografi bulgusu yenidoğan döneminde hemodinamik açıdan anlamlı patolojiler içeriyordu.Bunlardan 1 hastadainlet VSD+küçük sekundum,ASD+hafif MY+PH olup enalapril ve furosemid başlandı.1 hasta pulmoner hipertansiyon(KKH yok)ileri merkeze ayaktan sevk edildi. 1 hasta aort koarktasyonu+istmik hipoplazi+LV sistolik disfonksiyonu+duktus açıklığı+hafif MY+PH+apikal müsküler VSD+küçük sekundum ASD olup kateter için sevk edildi.1 hasta orta-ağır PH+sekundum ASD olup PH tedavisi yapıldı.5 aylıkken yaplılan kontolde küçük sekundum ASD tespit edildi.3 hastada fallot tetralojisi tespit edildi.Kalan 100 hastanın(%93,5) transtorasik ekokardiyografi bulguları ise küçük sekundum asd,PFO,ASA,ince duktus,küçük midmuskuler VSD,PDA,hafif PH,hafif

periferik PS,multipl sekundum ASD idi.Bunlar yenidoğan döneminde hemodinamik önemi olmayan ancak kontrol yapılması gereken hastalardı.

Olguların laboratuvar bulguları değerlendirildi.

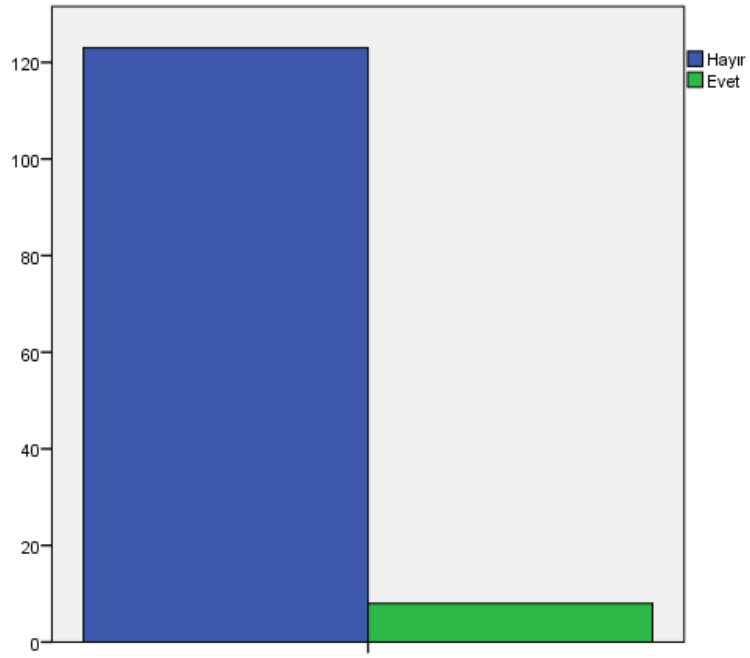
Tablo 4.2. Olguların Laboratuvar sonuçları

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
ASTIU/L	135	12	88	33,94	12,81
ALTIU/L	135	7	67	26,30	10,60
Sodyum mmol/L	135	133	148	140,30	3,03
Potasyummmol/L	135	3,7	6,41	4,66	0,53
BUN mg/dL	135	4,4	54,4	16,88	6,51
Kreatininmg/dL	135	0,1	2,38	0,49	0,22
Beyaz küre değeri (adet/m3)	135	4660	36200	14515,15	3241,03
Hb, gr/dL	135	3,95	23	14,59	2,32
Htc, %	135	23,4	67	45,13	5,80
Trombosit(adet/mm3)	135	156000	724000	363267,42	111157,20
Serbest T4ng/dl	79	0,4	2,24	1,25	0,35
TSHmU/L	79	0,18	114	13,16	22,90
2. Serbest T4 ng/dl	16	0,75	3,45	1,6	0,70
2. TSH mU/L	16	0,68	36,94	5,96	8,57



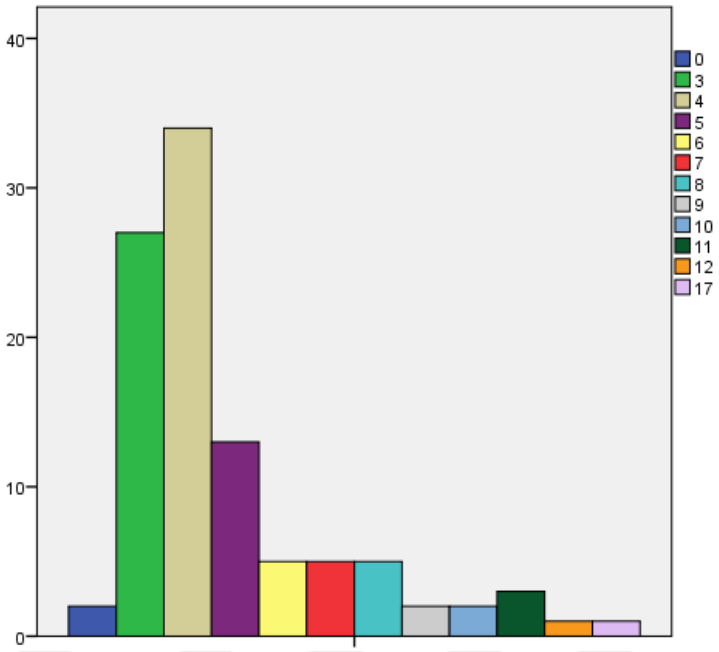
Şekil 4.16. Tiroid replasman tedavisine başlanıp başlanmadığına ait dağılımlar

Olguların 11(%8,3)'ündetiroid replasman tedavisine başlandığı, 124(%91,7)'inde ise başlamadığı belirlenmiştir.



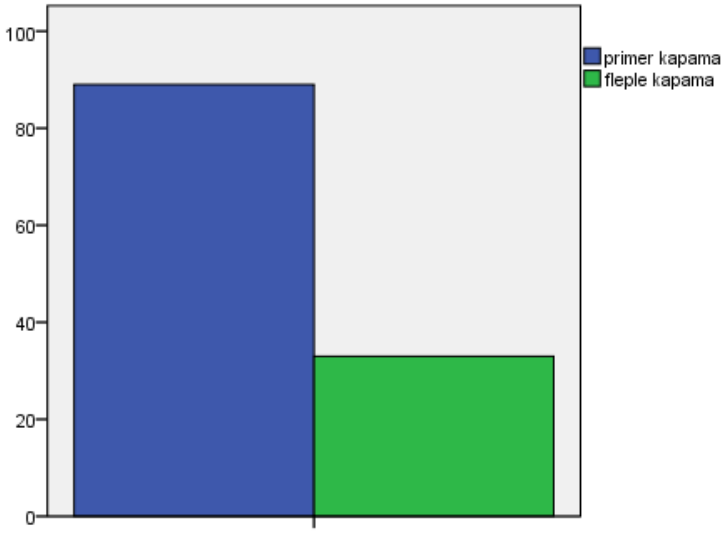
Şekil 4.17. İnoperabl olma durumuna ait dağılımlar

Olguların 8 (%5,9)'sıinoperabl olup , 127(%94,1)'si ise opere edilmiştir.



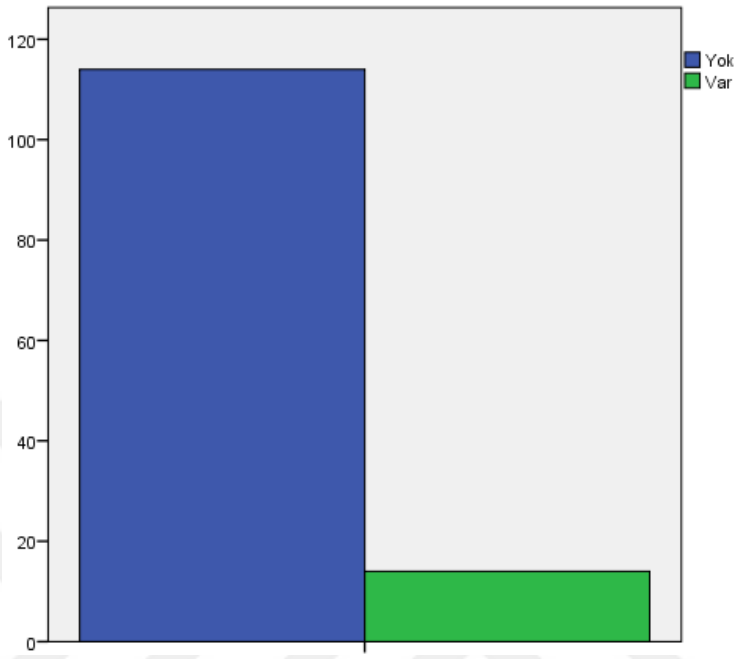
Şekil 4.18. Hasta yattıktan kaç gün sonra ilk ameliyatını olduğuna ilişkin dağılımlar

Şekil 4.18'deki değerlere göre, hastaların 2 (%2)'si hayatının ilk günü, 27 (%27)'si 3. günü, 34(%34)'ü 4 .günü, 13 (%13)'ü 5. günü, 5 (%5)'i 6. günü, 5 (%5)'i 7. günü, 5 (%5)'i 8. günü, 2 (%2)'si 9. günü, 2 (%2)'si 10. günü, 3 (%3)'ü 11. günü, 1(%1)'i 12. gün ve 1 (%1)'i 13. gün ilk ameliyatlarını olmuşlardır.



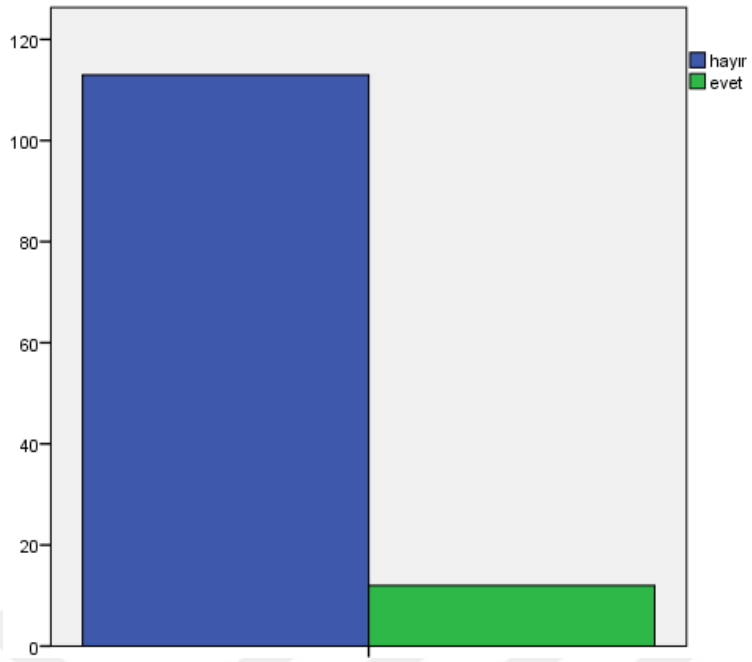
Şekil 4.19. Ameliyatın nasıl gerçekleştiğine ait dağılımlar

Şekil 4.19'daki verilere göre hastaların 94(%69)'ü Primer kapama ve 33 (%31)'ü ise fleple kapama tipi ameliyat olmuşlardır.



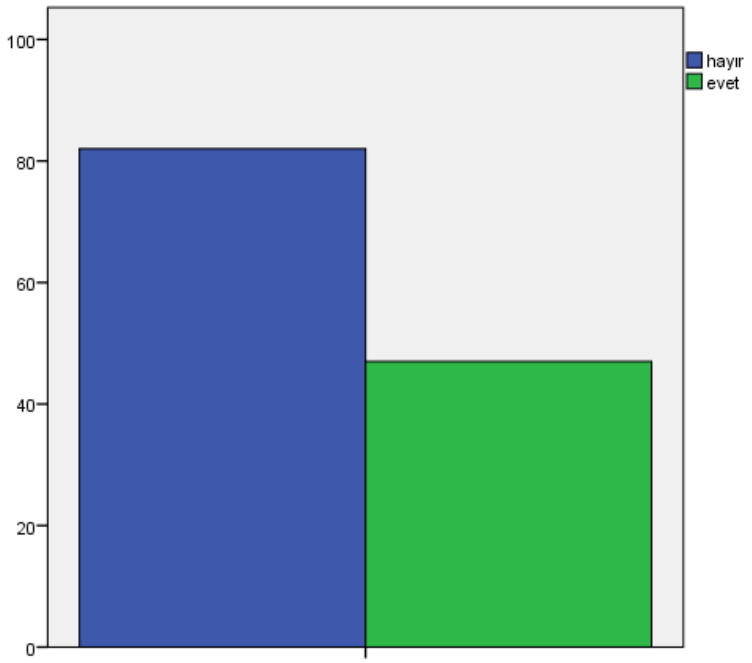
Şekil 4.20. Preoperatif nörojenik mesanenin olup olmadığına ilişkin dağılımlar

Şekil 4.20'deki veriler ışığında olguların 14 (%10,3)'ünde preoperatif nörojenik mesanenin olduğu, 113 (%89,1)'ünde ise nörojenik mesane bulunmadığı görülmektedir.



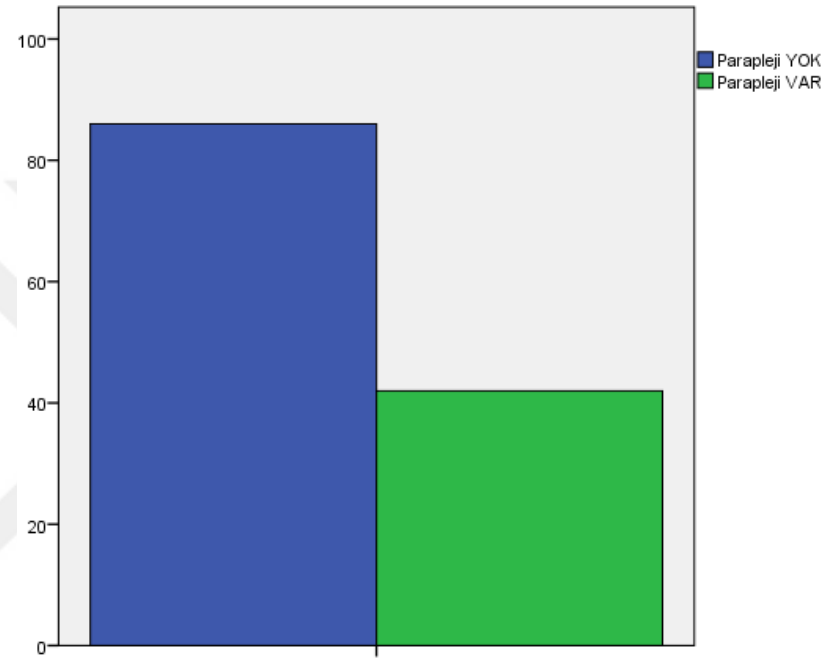
Şekil 4.21. Operasyon sonrası nörojen mesanenin gelişip gelişmediğine ait dağılımlar

Şekil 4.21'de verilen değerlere göre olguların 12 (%9,4)'sinde operasyon sonrası nörojen mesane gelişirken, 115(%90,6)'ünde ise gelişmemiştir.



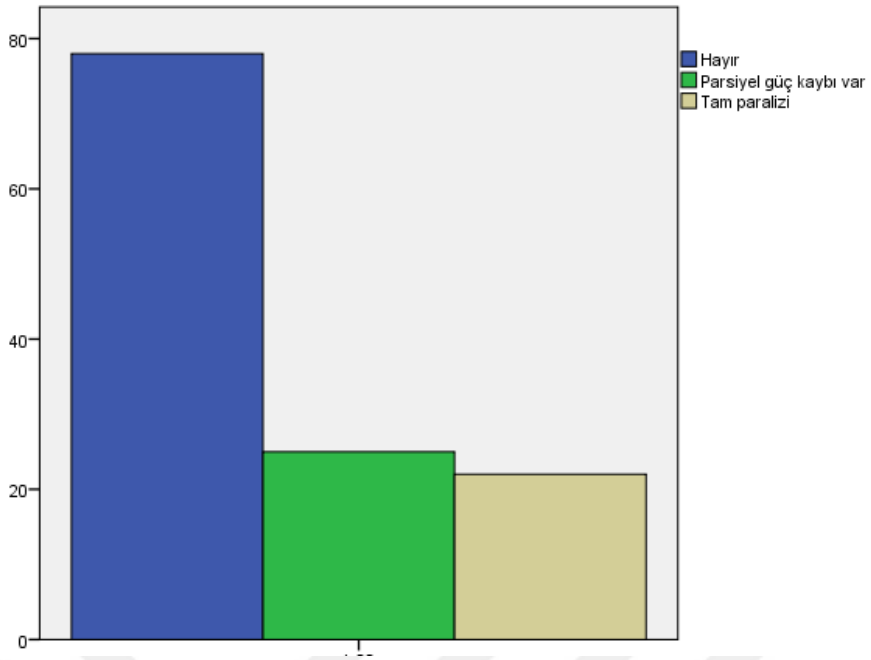
Şekil 4.22. Hastaya ventriküloperitoneal şant konulup konulmadığına ait dağılımlar

Şekil 4.22’de verilen değerlere göre hastaların 47 (%37)’sindeventrikülоperitoneal şant konulurken, 80(%63)’sinde konulmamıştır.hastalara konulan V/P şantın 33 (%70,2)’sinin antibiyotikli olduğu, 14 (%29,8)’inin ise antibiyotikli olmadığı tespit edilmiştir.



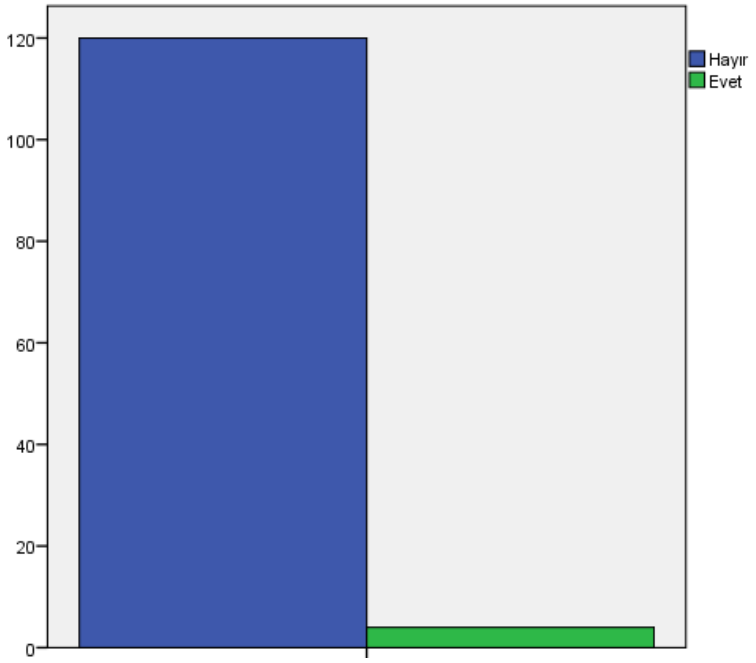
Şekil 4.23. Ameliyat öncesi alt ekstremitenin nörolojik durumuna ilişkin dağılımlar

Şekil 4.23’de verilen değerlere göre ameliyat öncesi alt ekstremitenin nörolojik durumuna bakıldığında olguların 42 (%32,8)’inde parapleji olduğu, 85(%67,2)’sında ise parapleji bulunmadığı görülmüştür.



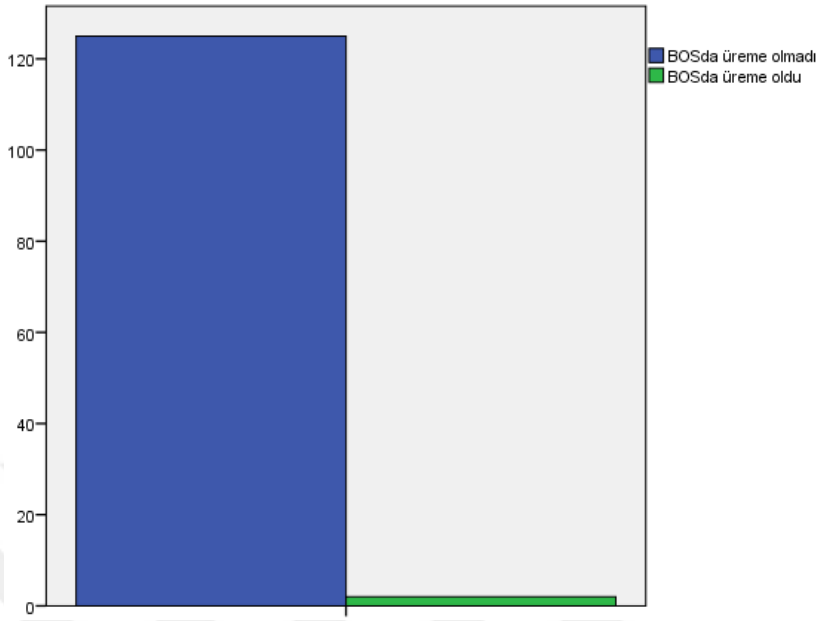
Şekil 4.24. Postop alt ekstremite de güç kaybı veya parapleji olup olmadığına ait dağılımlar

Şekil 4.24'de verilen değerlere göre olguların 80(%63)'inde postoperatif alt ekstremite de güç kaybı veya parapleji olmadığı, 25 (%19,6)'sinde parsiyel güç kaybı geliştiği ve 22 (%17,3)'sinde ise tam paralizi olduğu görülmüştür.



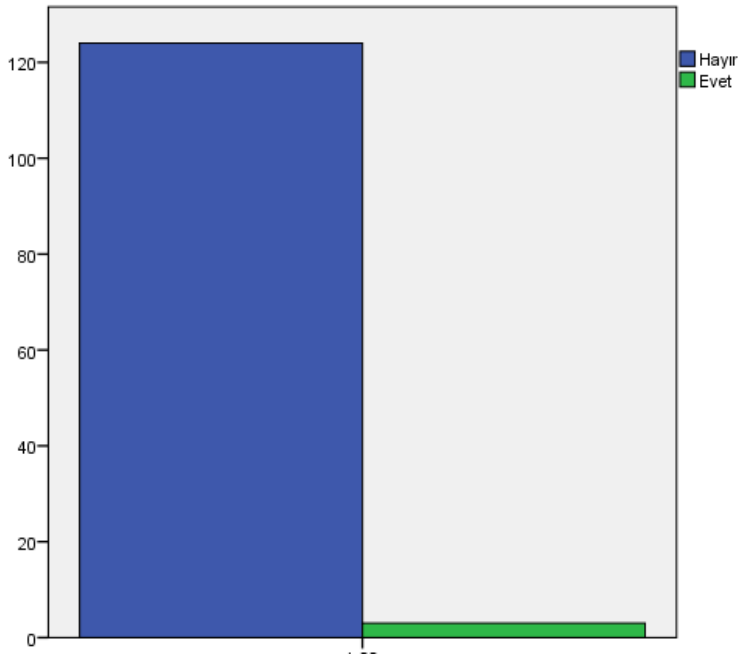
Şekil 4.25. Postoperatif sant enfeksiyonunun gelişip gelişmediğine ait dağılımlar

Şekil 4.25’de yer alan değerler ışığında olguların 4 (%3,1)’ünde postoperatif sant enfeksiyonunun geliştiği, 123(%96,9)’sinde ise gelişmediği belirlenmiştir.



Şekil 4.26. BOS’da mikroorganizmaların üreyip üremediğine ilişkin dağılımlar

Şekil 4.26’da verilen değerlere göre olguların 2 (%1,5)’sında BOS’da üreme olduğu, 123(%98,5)’ünde ise üreme olmadığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.27. Hastanede eks olan hastalar

Şekil 4.27’de verilen değerler göz önüne alındığında olguların 3 (%2,2)’ünde hastanede eks olduğu, 132(%97,8)’ünde ise olmadığı belirlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Nöral tüp defektleri günümüzde azalmakla birlikte halen yenidoğanın en sık görülen konjenital anomalileri arasındadır. Disabilite, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, iskelet bozukulukları, böbrek anomalileri, beslenme intolaransları yaşam kalitesini olumsuz etkileyen faktörler arasındadır. Ebeveynlerinde nöral tüp defekti olanlar, önceki çocukta nöral tüp defekti olanlar, folik asit eksikliği olanlar, MTHFR gen defekti olanlar, homosisteinemisi olanlar, sosyoekonomik düzeyi düşük olanlar, annenin kullandığı karbemezepin, valproat gibi antiepileptikler, izotretionin, aminopterin, thalidomid, metotreksat gibi ilaçlar, annede kötü kontrollü diyabetes mellitus, gestasyonel hipertermi, ateş, sosyoekonomik durumun düşük olması nöral tüp defektinin sıklığını etkilemektedir. Nöral tüp defektlerinde çalışmalarda kız cinsiyet hafif baskın görülmektedir.Deak ve arkadaşlarının [70] çalışmasında erkek-kız oranı oranı 0, 82 olarak bulunmuştur.Çalışmamızda erkek-kız oranı 1.18 olarak bulundu.

Mutlu ve ark.'nın [71]çalışmasında nöral tüp defektleri içinde en sık %84, 8 ilemeningomiyelosel görülmüştür.Çalışmamızda en sık görülen nöral tüp defekti meningomiyelosel (%87,4) idi.Bunu ensefalosel (%3,7) ve anensefali (%2,2) izlemiştir.

Çalışmamızda folik asit desteği kullanan hasta yoktu.Her 3 kadından 1'inden azı USPHS tarafından önerilen folik asit miktarını kullandığından, Akademi NTD'lerin önlenmesinin bu açığı kapatılmasının acil ve etkili bir kampanyaya bağlı olduğunu belirtmektedir [73].

Türkiye'de yapılan bir çalışmadaÖner ve arkadaşları [75], Edirne'de adölesan kızlarda biyokimyasal folik asit düzeylerini incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda incelenen adolesan kızların %37, 6'sında folik asit düzeylerinin yeterli olduğu (≥6ng/ml),

%46'sında sınırda olduğu (3-5,9 ng/ml) tespit edilmiş, adolesan kızların %16,3'ünde ise folik asit düzeyleri yetersiz bulunmuştur.

Aydınlı ve ark.[75], yaptıkları bir çalışmada daha önceden NTD'li çocuk doğurma öyküsü olan 190 olguya 5 mg folik asit ve multivitamin preparatı en geç gebelikten 2 ay önce başlanmış ve en az gebeliğin ilk 2 ayı boyunca verilmiştir. Kontrol grubu olarak ise NTD'li çocuk doğurma öyküsü olan gebelik öncesi folik asit ve multivitamin kullanma öyküsü olmayan 173 olgu belirlenmiştir. Prekonsepsiyonel folik asit ve multivitamin tedavisi verilen 190 olguda NTD tekrarı görülmez iken kontrol grubunda %4 oranında (7 olgu) NTD tekrarı görülmüştür. Çalışma sonucunda yazarlar, NTD'li gebelik öyküsü olan kadınların takip eden gebeliklerinden en geç 8 hafta önce en az 5 mg folik asit kullanımına başlamaları ve folik asit kullanımını en erken 8.gebelik haftasına kadar devam ettirmeleri gerektiği önerisinde bulunmuşlardır[76].

Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı'nın yayınladığı Riskli Gebelikler Yönetim Rehberi'nde, ''Gebe kalmadan 3 ay önce bebekte oluşabilecek malformasyonları en aza indirgemek için günde 400 mcg folik asit desteği başlanmalı ve gebeliğin 10. haftasının sonuna kadar sürdürülmelidir''şeklinde belirtilmiştir.Uluslararası çalışmalarda perikonsepsiyonel folik asit kullanımının nöral tüp defektlerini %50 veya daha fazla azalttığı bildirilmiştir[74].

Baykan ve arkadaşlarının[77] , 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada, 1083 kadına folik asit ve NTD ile ilgili bilgi düzeyini ölçmek amaçlı sorular sorulmuştu. Bu çalışmada kadınların %46,3'nün folik asit ile ilgili bilgi sahibi olduğu ancak daha azının folik asit ve NTD ilişkisi hakkında bilgi sahibi olduğu, ana bilgi kaynaklarının sağlık personeli ve medya olduğu, gebe olmayan kadınların ancak %3,5'nin günlük folik asit desteği aldığı, ileri yaş ve düşük eğitim seviyesi ile bilgi düzeyinin azaldığı bulunmuştur.

Çalışmamızda şant enfeksiyonu hastaların %3,2 sinde görülmüştür. Lee ve ark. çalışmasında %10,5 olarak saptanmıştır [79]. Topikal vankomisinin şant enfeksiyonunu riskini azalttığı öne sürülmüştür [80]. Demir ve ark.[81] açık NTD tanısı konmuş 30 yenidoğandan oluşmuş topikal rifampisin (10 mg/kg/gün) ve sefotaksim (50 mg/kg/gün, iki doz, iv) uygulayıp yine açık NTD tanısı konmuş kontrol grubuna sadecesefotaksim (50 mg/kg/gün, iki doz) uygulamış ve açık NTD'li yenidoğanlarda preoperatif mesh üzerine uygulanan profilaktik topikal rifampisinin ameliyat sonrası SSI(cerrahi bölge enfeksiyonu) ve menenjit / ventrikülоperitoneal şant enfeksiyonu oranlarını azalttığını tespit etmişlerdir.

Anne yaşı ortalaması çalışmamızda 27,10 bulunmuştur. Yayınlanan bir çalışmada bulunan veriler 40 yaş ve üstü anneler için NTD'li bebek doğurma riskinin arttığı hipotezini desteklemektedir. Bununla birlikte, bu etki spina bifidada anensefaliye göre daha güçlü bulunmuştur.Ayrıca, 19 yaşında veya daha küçük olan annelerin spina bifidalı bir çocuk sahibi olma riskinin daha yüksek olduğuna dair kanıtlar vardır[82].

Çalışmamızda kliniğe gelen bebeklerin %52,6'sı normal spontan vajinal yolla doğmuştu.Literatür çalışmalarında makat gelişli nöral tüp defekti olan bebekler sezaryenden fayda görmektedir, ancak sezaryenin verteks gelişlerde sonucu iyileştirdiğine dair net bir kanıt yoktur. Kesenin boyutu 6 cm'yi aştığında, sezaryen, rüptür riskini azaltmak için gerekli olabilir. Maternal morbiditeyi azaltmak için diğer tüm durumlarda vajinal doğum uygundur[82].

Çalışmamızdaki bebeklerin ortalama ağırlığı 1425 ile 4600 gram ağırlığında olup ortalama3049, 9 gramdı.Nöral tüp defektinin intrauterin gelişme geriliğini arttırdığı ileri sürülmektedir[83].Yine gebelik öncesi[84] vegebelikte annenin kilo almasının nöral tüp defektleriniarttırdığı ileri sürülmüştür[85]. Kadmiyum kaynaklı nöral tüp defektlerinin

fetal büyüme kısıtlamasına neden olduğu bildirilmiştir. Bu durum plasentaya folat taşınımı bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir[86].

Yapılan bir çalışmada fetüslerin %8-11'inde malformasyon tespit edilmiştir[87].Çalışmamızda %18,5 oranında eşlik eden somatik anomali tespit edilmiş olup, en çok %5, 2 ilepes ekinovarus tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki olgularda saptanan ek anomalilerin literatürde bildirilenlere göre daha fazla olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda nöral tüp defektinin en sık görüldüğü yer %51,1 ile lumbosakral, %33,3 ile lomber ve %5 ile sakral, %4,4 ile torakolomber bölgedir.Aygün ve ark[88]. Çalışmasında ise %36 lumbosakral, %30 lomber, %18 torakolomber,%6 torakal bölge olarak tespit edilmiştir.

Eseoğlu ve arkadaşlarını [89]çalışmasında meningomiyelosel kesesinin ortalama büyüklüğü 4.7 cm x 5.8 cm (aralık, 1 cm x 1 cm - 10 cm x 8 cm) olarak ölçülmüştür[90].Çalışmamızda ise kese büyüklüğü 1-12 cm arasında değişmekte olup ortalama çap 4, 8 ± 1,9 cm olarak tespit edilmiştir.Defektin büyüklüğünün nörolojik prognoz açısından önemli olduğu saptanmıştır.

Hastalarımızın %6,5'inde hemodinamik açıdan önemli kardiyak patoloji tespit edilmiştir.Nöral tüp defektlerinde kardiyak patoloji riski artmaktadır [91].

Hastaların %8,3'üne hipotiroidi tanısıyla tiroid replasman tedavisi başlanmış olup doğum defektlerinde ve nöral tüp defektlerinde hipotiroidi görülme oranının arttığı bildirilmiştir [92].

Hemogram ve biyokimya parametrelerinde normal popülasyona göre anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Aygün ve arkadaşlarının [88] çalışmasında hastaların % 43'ünde ilk 24 saat, hastaların % 80'inde hayatın ilk 72 saatinde ameliyat yapılmıştır. Operasyon süresi 8 ± 21,2 (1-120) gün olarak bildirilmiştir.İlhan ve ark.[93], ilk 72 saatte opere edilen grupta yaşamın 72. saatinden sonra opere edilen gruba göre hastanede yatış süresi daha kısa olsa da gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadığını bildirmişlerdir.Oncel ve ark.[94] erken cerrahi girişimin (5 gün ve altı) hastanede kalış süresi ve antibiyotik tedavisi süresini ve komplikasyon oranını düşürdüğünü belirtmekle birliktedüzeltici ameliyatın mümkün olan en kısa sürede yapılmasını önermişlerdir.

Çalışmamızda ise operasyon süresi 0-17 gün arasında değişmekle birlikte median operasyon süresi 4,25 gün± 2,6 gün olarak tespit edildi.

Ortalama yatış süresi 22,4±14,4 gün olarak tespit edildi. Bebeklerin ortalama 1,3 kez yattığı saptandı.İlhan ve ark.[93] çalışmasında ise ortalama yatış süresi 27,3 ± 13,8 gün olarak bulunmuştur. Myelomeningosel kapatılmasının, doğumdan 1 günden fazla geciktiğinde, artmış enfeksiyon oranı ve kalış süresi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.. Yüksek hacimli defektleri onarmada geç kalınmmalıdır.Yapılan bir kohort çalışmasında erken myelomeningosel onarımının enfeksiyon oranını azalttığını göstermektedir[86].

Çalışmamızda antibiyotik alım süresi 14,7 ±8,1 gündü.Bülbül ve ark.nın[95] nöral tüp defektli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada antibiyotik kullanım süresi 7.2±3.2 gün olarak tespit edilmiştir.

95(%73,4) hastamıza primer cerrahi kapatma, 32(%26,6)'sine flep uygulanmıştır. Patterson'un [96] çalışmasında, miyelomeningosel defektlerinin yaklaşık% 75'i doğrudan onarımla kapatılmış, geri kalan% 25'i ise diğer rekonstrüktif seçenekleri gerektirmiştir.

Matuszczak ve ark. (97) çalışmasında postoperatif en sık görülen komplikasyon olarak hidrosefali (%60,6) görülmüştür.Çalışmamızda ise hidrosefali oranı %49,6 olarak tespit edildi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Yüzotuzbeş nöral tüp defekti olgusunun 74 (%54,2')'ü erkek, 61 (%45,8)'i kızdı.Nöral tüp defektlerinde bir cinsiyetin baskınlığı gözlenmemiştir.
2. Annelerin sosyodemografik özelliklerine bakıldığında anne yaşlarının 17 ila 46 arasında olduğu, gebelik sayılarının 1 ile 10 doğum ve ortalama 2,7 ± 1,9 doğum olduğu, annelerin düşük yapma sayıları 0 ile 6 aralığında ortalama 0,4 ± 0,9 olduğu, doğum ağırlığı 1425 ile 4500 gram arasında ortalama 3949, 8496 gram ± 475,6 gram olduğu, doğum baş çevresinin 28-45 cm arasında ortalama 36,3 ± 2,3 cm aralığında olduğu, doğum boyunun 42-51 cm aralığında ortalama 47,7 ± 1,8 cm arasında olduğu bulundu.Geç doğum nöral tüp defektlerinde riski arttırmaktadır.Hidrosefali gelişen hastalarda baş çevresi artmaktdır.
3. Doğum şekillerine bakıldığında olguların 71 (% 52,6)'nin normal spontan yol ile 64 (%47,4) 'ünün C/S ile doğduğu tespit edildi. Nöral tüp defektlerinde makat geliş gibi kesin endikasyonlar dışında normal spontan yol tercih edilmelidir. Sezaryen doğumun normal doğuma nöral tüp defektlerinde üstünlüğü yoktur.
4. Beş hastanın (%3,6) kardeşinde nöral tüp defekti öyküsü vardı.Ailesinde nöral tüp defekti olan hastalarda nöral tüp defekti riski artmıştır ve öncelikli olarak folik asid replasmanı başlanmalıdır.
5. Antenatal folik asit desteği kullanan anne yoktu.Folik asit replasmanı nöral tüp defeklerinin yüzde 50 oranında azalttığı gösterilmiştir.
6. 17 hasta (%12,6) hastanın anne ve babası arasında akrabalık bulunmaktaydı.Akrabalık nöral tüp defektlerinde riski artırmaktadır ve gebelikten önce folik asit desteği ve gebeliğin yakın takibi gereklidir.
7. Nöral tüp kesesinin çapı 1-12 cm (ortalama 4,8 cm ±1,9 cm) arasında idi. Nöral tüp defektlerinnin büyüklüğü prognozla ilişkilidir.

8. Nöral tüp defektlerinin 69 (%51,1)'u lumbosakral, 45(%33,3)'i lomber, 6(%4, 4)'sı torakolomber, 5(%3, 7)'i sakral, 4(%3)'ü torakal, 3(%2,2)'ü oksipital, 2(%1, 5)'si servikal, 1(%0, 7)'i sakrokoksigeal yerleşimli idi.
9. Nöral tüp defekli 135 hastanmızın 118 (%87,4)'i meningomiyelosel, 5(%3,7)'i ensefalosel, 3(%2,2)'ü anensefali, 2(%1,5)'si miyelosel, 2(%1,5)'si ensefalomiyelosel, 2(%1,5)'i spina bifida okülta, 2(%1, 5)'si spina bifida + dermal sinüs, 1(%0,7)'si meningosel olarak tespit edildi.
10. Olguların yaklaşık yarısına hidrosefali eşlik ediyordu. Bu 67 olgunun 44 (%65,7)'ünde kese operasyonu sonrası hidrosefali devam ediyordu.Yapılan çalışmalarda da konjenital hidrosefali, benzer sıklıklarda bulunmuştur. Hidrosefalisi olan hastalar komplikasyonlar açısından genel pediatri, pediatrik yan dallar, çocuk ürolojisi, ortopedi, fizik tedavi ve rehabilitasyon, çocuk ve ergen psikiyatrisi ve beyin cerrahisi klinikleri tarafından çok yakından takip edilmelidir.
11. 5 olguda (%3,7) hastada doğumsal kalça displazisi vardı.gelişimsel kalça displazisi riski nöral tüp defektlerinde artmıştır.
12. Nöral tüp defektine en sık eşlik eden anomali pes ekinoverus 7(%5,2) idi. Diğer anomaliler sırasıyla konjenital rikets 4(%3), Arnold chiari malformasonu 2 (%1,5), sol diz deformitesi 2 (%1,5), hidronefroz 2 (%1,5), 2 olguda pes ekinoverus ve kalça çıkığı birlikte (%1,5), 1 olguda (%0,7) kalça çıkığı, 1 olguda (%0,7) hipospadias, 1 olguda (%0,7) dış kulak yolu atrezisi, 1 olguda (%0,7) intrauterin femur fraktürü mevcuttu.
13. Olgularımızdan ekokardiyografik değerlendirme yapılan 107 hastanın 7 (%6,5)'sinde hemodinamik önemi olan kardiyak patolojiler saptanmıştır.En sık kardiyak patoloji 3 vaka ile ile fallot tetralojisi idi.

14. Biyokimya parametrelerinin ortalaması normal değerlerde bulundu.alfa feto-protein dışında nöral tüp defekti riskini arttıran kanıtlanmış bir laboratuvar bulgusu yoktur.
15. Hemogram değerlerinde normal popülasyona göre anlamlı değişiklik saptanmadı.Hemogram parametrelerinin nöral tüp defektlerine özgü bir bulgusu yoktur.
16. Tiroid fonksiyon testlerinde tiroid stimülan hormon(TSH) değeri ilk ölçüm 0,18 ile 114 mU/L aralığında, olup ortalama ise 13,15 ± 22,89 mU/L, ilk serbest T4 değeri 0, 40 ile 2, 24 ng/dL aralığında, ortalama ise 1,24 ± 0,35 ng/dL, ikinci TSH değeri 16 ile 119 aralığında ortalama 5,95 ± 8,56 mU/L; ikinci serbest T4 ölçüm değeri 1, 58 ± 0,32 ng/dL bulundu.11 hastaya tiroid replasman tedavisi başlandı. Hipotiroidi nöral tüp defektlerinde normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Bu nedenle bu hastalara tiroid hormon tetkikleri mutlak yapılmalı ve tiroid hormon replasman tedavisi, endikasyon halinde, gecikmeden başlanmalıdır.
17. 8 hasta inoperabl idi.İnoperabl hastalarda komplikasyonları ve morbiditenin arttığı bilinmektedir.
18. İlk ameliyatı olma günü 0-17 gün aralığında ortalama 4,25 gün ± 2,63 gündü.,lk ameliyatın mümkün olduğunca erken yapılması prognoz açısından olumludur.
19. Ameliyatların 32(%26,6)'sı fleple kapama ile 88(%73,4)'ü primer kapama ile gerçekleştirildi.Fleble kapatılan defektlerin bakımı daha uzun sürmektedir.
20. 14 hastada operasyon öncesi nörojenik mesane vardı.Operasyon sonrası da 12 hastada nörojenik mesane vardı.Nörojen mesane sıklığı nöral tüp defektlerinde artmıştır ve gerektiğinde hastalar temiz aralıklı kateterizasyonla takip edilmeli ve üriner sistem enfeksiyonları açısından dikkatli olunmalıdır.
21. 47 hastaya operasyonda ventrikülоperitoneal şant konuldu. Bu şantların 33'ü antibiyotikli idi.Antibiyotikli şantlar enfeksiyon riskini azaltmaktadır.

22. Ameliyat öncesi 48 hastada parapleji vardı. Postoperatif 25 hastada parsiyel güç kaybı, 22 hastada tam paralizi vardı.Paraliz gelişen hastaların disabilite açısından yakın izlenmesi ve nöroloji fizik tedavi,ortopedi klinikleri tarafından değerlendirilmesi gereklidir.
23. 4 hastada şant enfeksiyonu gelişti.Şant enfeksiyonları şant şantın çıkarılmasını gerektirmekte.Antibitotik kullanım süresini arttırmaktadır.
24. 2 hastada beyin omurilik sıvısı (BOS)'ta bakteriyel üreme oldu.Bakteriyel enfeksiyonlar hastanede kalış süresini arttırmaktadır.
25. Ortalama antibiyotik alma süresi 14,7 gün ± 8,1 gün idi. Hastaneye yatış ortalama 1,3 ± 0,4 kez gerçekleşti. Toplam yatış süresi ortalama 22,5 ± 14,4 gün idi. Üç hasta hastanede kaybedildi.Antibiyotik kullanımında doğal floranın korunmasına dikkat edilmelidir. Yatış süresinin uzaması nazokomiyal enfeksiyonları arttırabilir.
26. Nöral tüp defektleri multidisipliner yaklaşım gerektiren, morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan, toplum ve devlete maliyeti yüksek olan ve tedavisi ömür boyu devam eden bir hastalık grubudur.
27. Önlenmesinde dengeli beslenme, vitamin ve mineral alımı önemlidir.Bebek sahibi olmak isteyen anneleremutlaka perikonsepsiyonel folik asit desteği önerilmeli, bu konuda annelerin bilinci arttrılmalı, kadın doğum ve perinatoloji uzmanları daha fazla gayret sarf etmelidir.Yineperikonsepsiyonel dönemde folik asitten zengin gıdalarla beslenmesi önerilmelidir.
28. Daha önce nöral tüp defektli bebek dünyaya getiren annelerin sonraki gebeliklerinde nöral tüp defektli gebeliğin önlenmesi için aileye danışmanlık verilmeli, folik asid proflaksisi uygun dozda başlanmalıdır.

29. Nöral tüp defekti cerrahisi endikasyonu olan hastalarda zaman kaybetmeden yapılmalıdır. Çünkü geciktirilen operasyonlar hastanın morbiditesini ve mortalitesini arttırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Detrait, E.R., T.M. George, H.C. Etchevers, ark., *Human neural tube defects: developmental biology, epidemiology, and genetics.* Neurotoxicology and teratology, 2005. **27**(3): p. 515-524.
2. Mitchell, L.E. *Epidemiology of neural tube defects*. in *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2005. Wiley Online Library.
3. Brock, D.J., J.B. Scrimgeour, ve M.M. Nelson, *Amniotic fluid alphafetoprotein measurements in the early prenatal diagnosis of central nervous system disorders.* Clin Genet, 1975. **7**(2): p. 163-9.
4. Steinbok, P., B. Irvine, D.D. Cochrane, ark., *Long-term outcome and complications of children born with meningomyelocele.* Childs Nerv Syst, 1992. **8**(2): p. 92-6.
5. Klusmann, A., B. Heinrich, H. Stopler, ark., *A decreasing rate of neural tube defects following the recommendations for periconceptional folic acid supplementation.* Acta Paediatr, 2005. **94**(11): p. 1538-42.
6. Greene, N.D.E. ve A.J. Copp, *Neural tube defects.* Annual review of neuroscience, 2014. **37**: p. 221-242.
7. DURU, S., *Spinal Embriyoloji.* Turkiye Klinikleri Journal of NeuroSurgery Special Topics, 2011. **4**(1): p. 1-7.
8. Nikolopoulou, E., G.L. Galea, A. Rolo, ark., *Neural tube closure: cellular, molecular and biomechanical mechanisms.* Development (Cambridge, England), 2017. **144**(4): p. 552-566.
9. Salih, M.A., W.R. Murshid, ve M.Z. Seidahmed, *Classification, clinical features, and genetics of neural tube defects.* Saudi medical journal, 2014. **35 Suppl 1**(Suppl 1): p. S5-S14.
10. Mitchell, L.E., N.S. Adzick, J. Melchionne, ark., *Spina bifida.* Lancet, 2004. **364**(9448): p. 1885-95.
11. Atabay, H. ve C.Iplikçioðlu, *Spina Bifida and Myelomeningocele.* Tepecik Eðit Hast Derg, 1994. **4**(1): p. 14-19.
12. Kýna, H., S. Baydýn, H. Canaz, ark., *Tethered Cord Syndrome and Surgical Approach.* Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi, 2014. **4**(2): p. 78-81.
13. Ackerman, L.L. ve A.H. Menezes, *Spinal congenital dermal sinuses: a 30-year experience.* Pediatrics, 2003. **112**(3 Pt 1): p. 641-7.
14. Singh, S.K., R.D. Singh, ve A. Sharma, *Caudal regression syndrome--case report and review of literature.* Pediatr Surg Int, 2005. **21**(7): p. 578-81.
15. Negrete, L.M., M. Chung, S.R. Carr, ark., *In utero diagnosis of caudal regression syndrome.* Radiology case reports, 2015. **10**(1): p. 1049-1049.
16. Gole, R.A., P.M. Meshram, ve S.S. Hattangdi, *Anencephaly and its associated malformations.* J Clin Diagn Res, 2014. **8**(9): p. Ac07-9.
17. Hans, J., M. Bekker, W.O. Renier, ark., *Neurulation and neural tube defects*, in *Clinical Neuroembryology*. 2014, Springer. p. 165-217.
18. Mohd-Zin, S.W., A.I. Marwan, M.K. Abou Chaar, ark., *Spina Bifida: Pathogenesis, Mechanisms, and Genes in Mice and Humans.* Scientifica, 2017. **2017**: p. 5364827-5364827.
19. Bering Jr, E.A., *Circulation of the cerebrospinal fluid: demonstration of the choroid plexuses as the generator of the force for flow of fluid and ventricular enlargement.* Journal of neurosurgery, 1962. **19**(5): p. 405-413.

20. Sakka, L., G. Coll, ve J. Chazal, *Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid.* Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2011. **128**(6): p. 309-16.
21. Canaz, H., Ý. Alataþ, O.E. Batçýk, ark., *Hydrocephalus in Early Childhood.* Kafkas J Med Sci, 2013. **3**(2): p. 88-95.
22. Hilton, E.L. ve L.J. Henderson, *Neurosurgical considerations in posttraumatic syringomyelia.* AORN journal, 2003. **77**(1): p. 135-150.
23. Walid, M.S., M. Sanoufa, ve J. Salvatierra, *Syringomyelia: a complication of an underlying pathology.* Journal of clinical medicine research, 2010. **2**(2): p. 102-104.
24. Martin, B.A. ve F. Loth, *The influence of coughing on cerebrospinal fluid pressure in an in vitro syringomyelia model with spinal subarachnoid space stenosis.* Cerebrospinal fluid research, 2009. **6**: p. 17-17.
25. Agrawal, A., M.S. Shetty, L. Pandit, ark., *Post-traumatic syringomyelia.* Indian journal of orthopaedics, 2007. **41**(4): p. 398-400.
26. Dyste, G.N. ve A.H. Menezes, *Presentation and management of pediatric Chiari malformations without myelodysplasia.* Neurosurgery, 1988. **23**(5): p. 589-597.
27. Hirsch, J.F., A. Pierre-Kahn, D. Renier, ark., *The Dandy-Walker malformation. A review of 40 cases.* J Neurosurg, 1984. **61**(3): p. 515-22.
28. Tunçbilek, E., *Türkiye'deki yüksek nöral tüp defekti sıklığı ve önlemek için yapılabilecekler.*
29. Main, D.M. ve M.T. Mennuti, *Neural tube defects: issues in prenatal diagnosis and counselling.* Obstet Gynecol, 1986. **67**(1): p. 1-16.
30. Zaganjor, I., A. Sekkarie, B.L. Tsang, ark., *Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review.* PLoS One, 2016. **11**(4): p. e0151586.
31. Molloy, A.M., P.N. Kirke, J.F. Troendle, ark., *Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic Acid fortification.* Pediatrics, 2009. **123**(3): p. 917-923.
32. Blom, H.J. ve Y. Smulders, *Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects.* Journal of inherited metabolic disease, 2011. **34**(1): p. 75-81.
33. Turhan, E., F.G. Varol, H. Gurkan, ark., *Complex Nature of Neural Tube Defects: A Regional Experience.* Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine, 2016: p. 1-5.
34. Cabrera, R.M., G.M. Shaw, J.L. Ballard, ark., *Autoantibodies to folate receptor during pregnancy and neural tube defect risk.* Journal of reproductive immunology, 2008. **79**(1): p. 85-92.
35. Molloy, A.M., E.V. Quadros, J.M. Sequeira, ark., *Lack of association between folate-receptor autoantibodies and neural-tube defects.* The New England journal of medicine, 2009. **361**(2): p. 152-160.
36. DİKMEN, M., *Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Enziminin Moleküler Biyolojisi ve Hastalıklarla İlişkisi.* Kocatepe Tıp Dergisi, 2004. **5**(2).
37. Yaliwal, L.V. ve R.M. Desai, *Methylenetetrahydrofolate reductase mutations, a genetic cause for familial recurrent neural tube defects.* Indian journal of human genetics, 2012. **18**(1): p. 122-124.
38. Donnai, D. ve P.A. Farndon, *Walker-Warburg syndrome (Warburg syndrome, HARD +/- E syndrome).* Journal of medical genetics, 1986. **23**(3): p. 200-203.
39. Chen, C.P., *Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (III).* Taiwan J Obstet Gynecol, 2008. **47**(2): p. 131-40.

40. Salbaum, J.M. ve C. Kappen, *Neural tube defect genes and maternal diabetes during pregnancy.* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2010. **88**(8): p. 601-11.
41. Wertelecki, W., L. Yevtushok, I. Kuznietsov, ark., *Chornobyl, radiation, neural tube defects, and microcephaly.* Eur J Med Genet, 2018. **61**(9): p. 556-563.
42. Nau, H. *Valproic acid-induced neural tube defects*.
43. Källén, A.B., *Maternal carbamazepine and infant spina bifida.* Reproductive Toxicology, 1994. **8**(3): p. 203-205.
44. Rasmussen, S.A., S.Y. Chu, S.Y. Kim, ark., *Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis.* Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(6): p. 611-9.
45. Moretti, M.E., B. Bar-Oz, S. Fried, ark., *Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis.* Epidemiology, 2005. **16**(2): p. 216-9.
46. Shiota, K., *Neural tube defects and maternal hyperthermia in early pregnancy: epidemiology in a human embryo population.* Am J Med Genet, 1982. **12**(3): p. 281-8.
47. Felkner, M., K. Hendricks, L. Suarez, ark., *Diarrhea: a new risk factor for neural tube defects?* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2003. **67**(7): p. 504-8.
48. Brender, J.D., M. Felkner, L. Suarez, ark., *Maternal pesticide exposure and neural tube defects in Mexican Americans.* Annals of epidemiology, 2010. **20**(1): p. 16-22.
49. Lennon, C.A. ve D.L. Gray, *Sensitivity and specificity of ultrasound for the detection of neural tube and ventral wall defects in a high-risk population.* Obstetrics & Gynecology, 1999. **94**(4): p. 562-566.
50. Clayton, D.B., J.W. Brock, 3rd, ve D.B. Joseph, *Urologic management of spina bifida.* Dev Disabil Res Rev, 2010. **16**(1): p. 88-95.
51. Alatas, I., H. Demirci, H. Canaz, ark., *The role of urodynamic studies in the diagnosis and treatment of patients with spina bifida.* Asian journal of neurosurgery, 2015. **10**(2): p. 83-86.
52. Fletcher, J.M. ve T.J. Brei, *Introduction: Spina bifida--a multidisciplinary perspective.* Developmental disabilities research reviews, 2010. **16**(1): p. 1-5.
53. Meuli, M., C. Meuli-Simmen, G.M. Hutchins, ark., *In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida.* Nat Med, 1995. **1**(4): p. 342-7.
54. Sutton, L.N., *Fetal surgery for neural tube defects.* Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology, 2008. **22**(1): p. 175-188.
55. Adzick, N.S., E.A. Thom, C.Y. Spong, ark., *A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele.* N Engl J Med, 2011. **364**(11): p. 993-1004.
56. McDowell, M.M., P.S. Lee, K.A. Foster, ark., *The Use of External Ventricular Drainage to Reduce the Frequency of Wound Complications in Myelomeningocele Closure.* Pediatr Neurosurg, 2018. **53**(2): p. 100-107.
57. Aygun, C., S. Kurucu, F. Cakmak-Celik, ark., *Experience of a tertiary care center on 100 newborns with neural tube defects.* Turk J Pediatr, 2013. **55**(4): p. 359-64.
58. Ozaras, N., *spina bifida*. 2016.
59. Joseph, D.B., S.B. Bauer, A.H. Colodny, ark., *Clean, intermittent catheterization of infants with neurogenic bladder.* Pediatrics, 1989. **84**(1): p. 78-82.
60. Adzick, N.S., *Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention.* Seminars in fetal & neonatal medicine, 2010. **15**(1): p. 9-14.
61. Zacharin, M., *Endocrine problems in children and adolescents who have disabilities.* Hormone research in paediatrics, 2013. **80**(4): p. 221-228.

62. Norkett, W., D.G. McLone, ve R. Bowman, *Current Management Strategies of Hydrocephalus in the Child With Open Spina Bifida.* Topics in spinal cord injury rehabilitation, 2016. **22**(4): p. 241-246.
63. Ulker, K., *Kafkas Journal of Medical Sciences 2013; 3 (2): 55-108. Full Issue*. Vol. 3. 2013. 55-108.
64. Kenwrick, S., M. Jouet, ve D. Donnai, *X linked hydrocephalus and MASA syndrome*. Vol. 33. 1996. 59-65.
65. Köksal, V., *Shunt Infections*. Vol. 23. 2013. 208-215.
66. Vinchon, M., H. Rekate, ve A.V. Kulkarni, *Pediatric hydrocephalus outcomes: a review.* Fluids and barriers of the CNS, 2012. **9**(1): p. 18-18.
67. Cinalli, G., P. Spennato, A. Nastro, ark., *Hydrocephalus in aqueductal stenosis.* Childs Nerv Syst, 2011. **27**(10): p. 1621-42.
68. Johnson, D., H. M. Frankel, ve H. Kazemi, *Effect of furosemide on cerebrospinal fluid composition*. Vol. 56. 1984. 301-308.
69. Sgouros, S., A.V. Kulkharni, ve S. Constantini, *The International Infant Hydrocephalus Study: concept and rational*. Vol. 22. 2006. 338-45.
70. Deak, K.L., D.G. Siegel, T.M. George, ark., *Further evidence for a maternal genetic effect and a sex-influenced effect contributing to risk for human neural tube defects.* Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology, 2008. **82**(10): p. 662-669.
71. Mutlu, M., Y. Aslan, Ş. Kader, ark., *Evaluation of Newborns With Open Neural Tube Defect Retrospectively*. Vol. 27. 2018.
72. Parker, S.E., C.T. Mai, M.A. Canfield, ark., *Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006.* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2010. **88**(12): p. 1008-16.
73. Desposito, F., C. Cunniff, J. Frias, ark., *Folic acid for the prevention of neural tube defects.* Pediatrics, 1999. **104**(2 I): p. 325-327.
74. *Folic acid for the prevention of neural tube defects. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics.* Pediatrics, 1999. **104**(2 Pt 1): p. 325-7.
75. Öner, N., Ü. Vatansever, S. Karasalihoğlu, ark., *The prevalence of folic acid deficiency among adolescent girls living in Edirne, Turkey.* Journal of adolescent health, 2006. **38**(5): p. 599-606.
76. AydInlI, K., A. Çağdaş, H. Kayserİlİ, ark., *Prekonsepsiyonel Folik Asit ve Multivitamin Tedavisinin Nonsendromik Nöral TüpDefektlerinin Yineleme Riski Üzerine Etkisi.* Turkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics, 1999. **9**(3): p. 183-189.
77. Avşar, A.F., S. Kaya, ve B. Kaya, *Türkiye'de Folik Asit Perikonsepsiyonel Olarak Kullanılmalı Mıdır?* Ankara Medical Journal, 2012. **12**(4).
78. Sanchez, H., M.B. Hossain, L. Lera, ark., *High levels of circulating folate concentrations are associated with DNA methylation of tumor suppressor and repair genes p16, MLH1, and MGMT in elderly Chileans.* Clinical epigenetics, 2017. **9**: p. 74-74.
79. Lee, J.K., J.Y. Seok, J.H. Lee, ark., *Incidence and risk factors of ventriculoperitoneal shunt infections in children: a study of 333 consecutive shunts in 6 years.* J Korean Med Sci, 2012. **27**(12): p. 1563-8.
80. van Lindert, E.J., M.V. Bilsen, M.V. Flier, ark., *Topical vancomycin reduces the cerebrospinal fluid shunt infection rate: A retrospective cohort study.* PLoS One, 2018. **13**(1): p. e0190249.
81. Demir, N., E. Peker, I. Gülşen, ark., *Powder Topical Rifampicin on Reducing Infections after Neural Tube Defect (NTD) Surgery in Infants*. Vol. 95. 2016.

82. Vieira, A.R. ve S. Castillo Taucher, *[Maternal age and neural tube defects: evidence for a greater effect in spina bifida than in anencephaly]*. Rev Med Chil, 2005. **133**(1): p. 62-70.
83. Norman, S.M., A.O. Odibo, R.E. Longman, ark., *Neural tube defects and associated low birth weight.* Am J Perinatol, 2012. **29**(6): p. 473-6.
84. Li, Z., J. Liu, R. Ye, ark., *Maternal prepregnancy body mass index and risk of neural tube defects: A population-based case-control study in Shanxi province, China.* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2010. **88**(7): p. 570-4.
85. Yang, W., S.L. Carmichael, S.C. Tinker, ark., *Association between weight gain during pregnancy and neural tube defects and gastroschisis in offspring.* Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology, 2012. **94**(12): p. 1019-1025.
86. J. Attenello, F., A. Tuchman, E. A. Christian, ark., *Infection rate correlated with time to repair of open neural tube defects (myelomeningoceles): an institutional and national study*. Vol. 32. 2016.
87. Schoner, K., R. Axt-Fliedner, R. Bald, ark., *Fetal Pathology of Neural Tube Defects - An Overview of 68 Cases.* Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2017. **77**(5): p. 495-507.
88. Aygün, C., S. Vurucu, F. Çakmak-Çelik, ark., *Experience of a tertiary care center on 100 newborns with neural tube defects.* The Turkish journal of pediatrics, 2013. **55**(4): p. 359.
89. Musluman, A.M., S. Karsidag, D.O. Sucu, ark., *Clinical outcomes of myelomeningocele defect closure over 10 years.* J Clin Neurosci, 2012. **19**(7): p. 984-90.
90. Eseoğlu, M., A. Eroğlu, S. Kemer, ark., *Determination of the Effect of Diameter of the Sac on Prognosis in 64 Cases Operated for Meningomyelocele.* Korean Journal of Spine, 2017. **14**(1): p. 7-10.
91. Podgórski, R., M. Stompor, T. Kubrak, ark., *Neural tube defects: risk factors and prevention*. Vol. 15. 2017. 151-156.
92. Reddy, P.A., G. Rajagopal, C.V. Harinarayan, ark., *High prevalence of associated birth defects in congenital hypothyroidism.* International journal of pediatric endocrinology, 2010. **2010**: p. 940980-940980.
93. Ilhan, O., S. alkan ozdemir, N. Özdemir, ark., *Meningomyelosel Olgularında Prognozu Etkileyen Faktörler ve Eşlik Eden Anomaliler: 40 Olguluk Deneyim*. 2018.
94. Oncel, M.Y., R. Ozdemir, G. Kahilogulları, ark., *The effect of surgery time on prognosis in newborns with meningomyelocele.* Journal of Korean Neurosurgical Society, 2012. **51**(6): p. 359-362.
95. Bülbül, A., E. Can, S. Uslu, ark., *Effect of operation time on prognosis and defined additional anomalies among neonatal meningomyelocele cases.* Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital, 2010. **44**(2): p. 61-65.
96. Patterson, T.J., *The use of rotation flaps following excision of lumbar myelo-meningoceles: an aid to the closure of large defects.* Br J Surg, 1959. **46**: p. 606-8.
97. Matuszczak, E., T. Lenkiewicz, ve W. Debek, *Complications associated with myelomeningocele*. Vol. 82. 2007. 802-807.