

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NÖRAL TÜP DEFEKTLİ BEBEKLERİN KISA VE UZUN DÖNEM İZLEMİ

DR. KÜBRA TAŞAR

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NÖRAL TÜP DEFEKLİ BEBEKLERİN KISA VE UZUN DÖNEM İZLEMİ

DR. KÜBRA TAŞAR
ORCID: 0000-0002-8965-2907

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. HÜSEYİN ALTUNHAN

KONYA, 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bana destek olan, pek çok konuda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, titiz ve özverili çalışmasından çok şey öğrendiğim değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hüseyin Altunhan'a,

Eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen, yetişmemde emekleri olan, bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran, her sabah düzenlediği toplantı ile klinik tecrübelerini bizlerle paylaşan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hüseyin Çaksen olmak üzere, tüm hocalarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum pek çok şey paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca benden desteğini esirgemeyen aileme,

Birlikte çalışmaktan hep mutluluk duyduğum, tez hazırlığı süresince desteğini esirgemeyen Dr. Mahmut Ziya Ünsaçar'a

Her zaman tecrübesi ve gösterdiği yollarla yardımcım olan tez verilerimi istatistiksel olarak analiz etmeme yardım eden sayın Doç. Dr. Aladdin Yorulmaz'a sonsuz teşekkür ederim.

Aralık 2022

Dr. Kübra TAŞAR

ÖZET

NÖRAL TÜP DEFEKTLİ BEBEKLERİN KISA VE UZUN DÖNEM İZLEMİ

DR. KÜBRA TAŞAR

UZMANLIK TEZİ, 2022

Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde 1 Ocak 2010 – 30 Haziran 2022 tarihleri arasında takip edilmiş olan nöral tüp defekti (NTD) olan olgular (meningosel, meningomiyelosele, anensefali, ensefalosel, spina bifida okkulta) retrospektif olarak incelendi. Olguların yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışı boyunca klinik takibini, NTD etiyojisindeki muhtemel faktörleri, demografik özelliklerini ve taburculuk sonrası yapılan klinik takiplerini inceledik. İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 programı kullanıldı ve $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

Çalışmamızda incelemiş olduğumuz 121 hastanın %46,3'ü erkek ($n = 56$) ve %53,7'si kız ($n = 65$) idi. Hastaların ortalama doğum ağırlığı $2843,1 \pm 522,5$ gr idi. Ortalama gebelik haftası $36,9 \pm 1,8$ hafta olarak saptandı ve 11 (%9,1) hasta normal spontan vajinal yol ile, 110 (%90,9) hasta ise sezaryenle doğmuştu. Bu vakaların 68'inde (%56,2) prematür doğum, 53'ünde (%43,8) miad doğum öyküsü vardı. Annelerdeki folik asit kullanımı sorgulandığında 48'i (%39,66) folik asit desteği almıştı. Çalışmamızda üç (%2,47) annenin antiepileptik ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Hastalarımızda meningomiyelosele %69,4 ($n=84$) en sık görülen NTD tipi idi. Lezyonun anatomik yerleşimine göre en sık %24,8 ($n=30$) lumbosakral bölge olduğu görüldü. NTD'li hastaların nörolojik anomalileri incelendiğinde; en sık bulgu olan hidrosefali %64,4 ($n=78$) hastada saptandı. Hastalarda nörolojik komplikasyonların meningosel ve meningomiyelosele ile doğan hastalarda daha sık olduğu görüldü. Ortopedik anomaliler hastaların %61,2'sinde ($n=74$) saptandı ve en sık skolyoz %47,1 ($n=57$) saptandı. Üriner sistem anomalileri incelendiğinde %57 ($n=69$) anomali saptanmış olup en sık nörojenik mesane %38 ($n=46$) tespit edildi. Spina bifida aperta ile doğan hastalarda da üriner sistem komplikasyonları daha fazla görüldü. NTD olan olgulardan %83,5'i ($n=101$) ameliyat edildi. Hastaların opere edilme zamanı $2,77 \pm 4,52$ gün olarak belirlendi. İlk 72 saat içinde hastaların %65,2'sine ($n=79$) cerrahi onarım yapıldı. Hidrosefalisi olan hastaların %44,6'sı ($n=54$) aynı

seans veya farklı seansta ventrikülo-peritoneal şant (VPŞ) için opere edildi. VPŞ takılmış olan 20 (%37) olguda şant revizyonları yapıldı. VPŞ operasyonundan sonra 15 (%27,7) hastada şant menenjiti gelişti. İzlemimizde kalan hastaların en sık üriner sistem enfeksiyonları nedeniyle hastane yatışları oldu. Takip edilen hastalarımızın mortalite oranı %23 olarak saptandı.

Bu çalışmada bulunduğumuz bölgede hastaların demografik özelliklerini, mortalitesi ve morbiditesini değerlendirdik. NTD tüm konjenital anomaliler içinde ikinci sıklıkta görülmekte olup, folik asit desteği ile azaltılabildiği için önemli bir yere sahiptir. Çalışmamızda nörolojik ve ürolojik komplikasyonların spina bifida aperta tanılı hastalarımızda daha sık görüldüğünü saptadık. Prenatal tanı ile NTD olduğu saptanan bebeklerin, üçüncü basamak merkezlerde dünyaya gelmesi ve defektlerin erken onarımının sağlanmasıyla komplikasyonların azalabileceğini düşünüyoruz. Bununla birlikte postnatal dönemde bakım olanakları iyi olan yenidoğan ünitesinde takip edilmesi ve çocukluk döneminde multidisipliner bir yönetim benimsenmesi ile nörolojik, ürolojik ve ortopedik komplikasyonların etkisi azaltılabilir.

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

ABSTRACT

SHORT AND LONG TERM FOLLOW-UP OF NEWBORN WITH NEURAL TUBE DEFECTS

DR. KÜBRA TAŞAR

SPECIALTY THESIS, 2022

In this study, we included patients who were hospitalized in the neonatal intensive care unit due to neural tube defects (NTD) (meningocele, myelomeningocele, anencephaly, encephalocele, spina bifida occulta), between January 2010 to June 2022, at Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty, were analyzed retrospectively. Clinical follow-up, etiology of NTD, demographic characteristics, follow-up after discharge were retrospectively scanned. SPSS 22.0 program was used for statistical analysis. A $p < 0.05$ was considered significant.

This research study examined 121 patients; 46.3% male ($n = 56$) and 53.7% female ($n = 65$). The mean birth weight of the patients was 2843.14 ± 522.59 grams. The mean gestational week was 36.91 ± 1.8 . The patients who had normal spontaneous vaginal delivery 11 (9.1%), and 110 (90.9%) patients had a cesarean delivery. Premature birth occurred in 68 (56.2%) along with term delivery birth was 53 (43.8%) of the cases. The number of mothers who received folic acid supplementation is 48 (39.66%). A total of three mothers (2.47%) were taking antiepileptic drugs. Myelomeningocele was the major type of NTD in 69.4% ($n=84$) of the patients. The most common anatomical location of the lesion, 24.8% ($n=30$) was the lumbosacral region. When the neurological anomalies of the patients with NTD were examined, the most commonly detected finding was hydrocephalus in a total of 64.4% ($n=78$) patients. Neurological complications of the patients were frequent in patients born with meningocele and meningomyelocele. Orthopedic anomalies were detected in 61.2% ($n=74$) of the patients, and scoliosis was the most common type in a total of 47.1% ($n=57$). As part of urinary system anomalies, 57% ($n=69$) of patients had anomalies, and frequently neurogenic bladder was found in 38% ($n=46$). Urinary system complications were also

prevalent in patients born with spina bifida aperta. Patients who had NTD cases, 83.5% (n=101) were operated on. The range of the operation time of the patients was determined as 2.77 ± 4.52 days. Surgical repair was performed in 65.2% (n=79) of the patients within the first 72 hours. The patients with hydrocephalus 44.6% (n=54) were operated on for ventriculoperitoneal (VP) shunt in the same or different sessions. Shunt revisions were performed in 20 (37%) cases with a VP shunt. Shunt meningitis developed in 15 (27.7%) patients after the VP shunt operation. In the follow-up of the patients, the most frequent hospitalizations were due to urinary system infections. The mortality rate of the patients who were followed up during the was 23%.

This study evaluated the demographic characteristics, mortality, and morbidity of the patients in the Konya region of Turkey. NTD is the second most common among all congenital anomalies which has an important position since it can be reduced with folic acid supplementation. In this research, neurological and urological complications were more common in the patients with spina bifida aperta has been found. The result of this study shows that the complications can be reduced by the delivery of babies who have NTD with prenatal diagnosis in tertiary care centers and early treatments of defects. The effects of complications can be reduced by observing the babies in the neonatal unit with good care facilities in the postnatal period along with adopting multidisciplinary management of neurological, urological, and orthopedic during childhood.

Keywords: Neural tube defect, meningomyelocele, hydrocephalus, folic acid

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Nöral Tüp Defektlerinin Tanım ve Sınıflaması.....	2
2.2 Nöral Tüpün Normal Gelişimi ve Nöral Tüp Defekti Oluşumu.....	2
2.3 Nöral Tüp Defektlerinin Etiyolojisi.....	4
2.3.1 Nöral Tüp Defekti Etiyolojisinde Genetik Faktörler	4
2.3.2 Nöral Tüp Defekti Etiyolojisinde Çevresel Faktörler	5
2.4 Nöral Tüp Defektlerinin Epidemiyolojisi ve Sıklığı.....	9
2.5 Nöral tüp defektlerinin Klinik Tipleri	10
2.5.1 Kranioraşizis	10
2.5.2 Anensefali	10
2.5.3 Ensefalosel	11
2.5.4 Spina bifida okkulta	13
2.5.5 Tethered Kord Sendromu.....	14
2.5.6 Diastematomiyeli.....	15
2.5.7 Dermal Sinüs	16
2.5.8 Nöroenterik Kist.....	16
2.5.9 Spinal Lipom	17
2.5.10 Siringomiyeli.....	17
2.5.11 Meningosel.....	17
2.5.12 Meningomiyelosel.....	18

2.6 Nöral Tüp Defektli Hastaların Tedavisi ve Yönetimi.....	20
2.7 Nöral Tüp Defektlerinin Önlenmesi.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1 Çalışma Grubunun Seçimi	23
3.2 Vaka Seçimi.....	23
3.3 Vaka Takibi.....	24
3.4 İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	62
7. KAYNAKLAR.....	66



TABLULAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 4.1 Hastaların doğum ağırlığı ve gebelik haftalarının dağılımı.....	26
Tablo 4.2 Hastaların demografik özellikleri.....	27
Tablo 4. 3 Patoloji tanıların değerlendirilmesi	31
Tablo 4.4 Nöral tüp defekti tipi ve cinsiyet ilişkisi.....	31
Tablo 4.5 Nöral tüp defekli hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı	32
Tablo 4.6 Nöral tüp defekli hastaların gebelik haftasına göre dağılımı.....	32
Tablo 4.7 Nöral tüp defekli hastaların anne yaşlarının gruplara göre dağılımı.....	33
Tablo 4.8 Nöral tüp defekli hastaların anatomik yerleşim yerlerine göre dağılımı.....	34
Tablo 4. 9 Hastaların manyetik rezonans görüntüleme sonuçlarına göre nörolojik bulgular	35
Tablo 4.10 Hastaların nörolojik komplikasyon gelişme durumu demografik verilere göre karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.11 Hastaların nörolojik komplikasyon açısından nöral tüp defekti tiplerine karşılaştırılması.....	37
Tablo 4. 12 Nöral tüp defekli hastalarda ortopedik anomaliler.....	37
Tablo 4.13 Hastaların ortopedik komplikasyon gelişme durumu demografik verilere göre karşılaştırılması.....	38
Tablo 4. 14 Nöral tüp defekli hastaların ortopedik komplikasyon dağılımı	39
Tablo 4. 15 Nöral tüp defekli hastalarda üriner sistem anomalileri	39
Tablo 4. 16 Hastaların nefrolojik komplikasyon gelişme durumu demografik verilere göre karşılaştırılması.....	40
Tablo 4. 17 Nöral tüp defekli olan hastaların üriner sistem komplikasyonuna göre dağılımı	41
Tablo 4.18 Spina bifida aperta ve diğer tiplerde nöral tüp defekli hastaların doğum ağırlığı, gebelik hafta ve anne yaşı açısından karşılaştırılması	42
Tablo 4.19 Spina bifida aperta ve diğer nöral tüp defekli tipleri ile doğan hastaların demografik veriler, nörolojik, ürolojik ve ortopedik komplikasyonlarının karşılaştırılması	43
Tablo 4. 20 Spina bifida aperta ile doğan hastaların anatomik yerleşim yerlerine göre dağılımı	46
Tablo 4. 21 Nöral tüp defekli hastalarda doğuştan kalp hastalığı tipleri	46

Tablo 4. 22 Nöral tüp defektli hastalarda diğer sistemler ile ilgili anomaliler.....	47
Tablo 4. 23 Ölen hastalar ve komplikasyonlar	48
Tablo 4. 24 Mortalite ve komplikasyonların karşılaştırılması.....	49
Tablo 4. 25 Hastaların izlem süresi ve komplikasyonların karşılaştırılması.....	49



ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2. 1 Folik asit metabolizması ve nöral tüp defekti ilişkisi.....	8
Şekil 2.2 Anensefali olgusu.....	11
Şekil 2.3 Oksipital ensefalosel olgusu	12
Şekil 2.4 Meckel-Gruber sendromu olguları.....	13
Şekil 2.5 Sakral gamze görünümü	14
Şekil 2. 6 Konjenital orta hat lumbosakral kutanöz lezyonlar.....	14
Şekil 2.7 T2 sagittal manyetik rezonans görüntüleme ile Tethered kord sendrom	15
Şekil 2.8 Spinal lipom.....	17
Şekil 2.9 Meningosel ve meningomyeloselin şematik görünümü.....	19
Şekil 3. 1 Çalışmanın şeması.....	24
Şekil 4. 1 Çalışmaya katılan hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	26
Şekil 4. 2 Çalışmaya katılan hastaların anne yaşının dağılımı	28
Şekil 4. 3 Başvuru yıllarının dağılımı	28
Şekil 4. 4 Başvuru aylarının dağılımı	29
Şekil 4. 5 Klinik tanıların dağılımı	30
Şekil 4. 6 Radyolojik tanıların dağılımı	30
Şekil 4. 7 Spina bifida aperta ve diğer nöral tüp defekti tipleri ile doğan hastaların başvuru yıllarına göre dağılımı.....	45
Şekil 4. 8 Spina bifida aperta ve diğer nöral tüp defekti tipleri ile doğan hastaların başvuru aylarına göre dağılımı	45

ŞİMGELER ve KISALTMALAR

ASD: Atriyal septal defekt

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

C/S: Sezaryen

DNA: Deoksiribonukleik asit

GH: Gebelik hafta

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NSVY: Normal spontan vajinal yol

NTD: Nöral tüp defekti

SSS: Santral sinir sistemi

USG: Ultrasonografi

PNT: Primitif nöral tüp

SNT: Sekonder nöral tüp

TKS: Tethered kord sendromu

VSD: Ventriküler septal defect

VPŞ: Ventriküloperitoneal şant

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöral tüp defektleri (NTD), in utero gelişimin üçüncü ve dördüncü haftası arasında nöral tüpün kendiliğinden kapanmaması sonucu meydana gelir. NTD, konjenital kalp defektlerinden sonra en sık görülen ikinci konjenital anomaliler olup tüm santral sinir sistemi anomalilerinin ise yaklaşık %60'ını oluşturur (Padmanabhan 2006).

Dünya çapında NTD tüm klinik tipleriyle, sıklığının yaklaşık olarak 1000 canlı doğumda 1,4-2 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Abortus ve ölü doğumlardaki oran düşünülürse bu oran daha yüksektir (Cunningham ve ark. 2005). Türkiye'de insidansı bölgelere göre 1000'de 3 ile 5,8 arasında değişmekle birlikte ortalama 1000'de 3 olarak kabul edilmektedir. NTD sıklığının Kuzey ve Doğu Anadolu'da en yüksek; Batı Anadolu'da ise en düşük oranda olduğu bildirilmektedir (Tunçbilek ve ark. 1999).

NTD için etiyolojik faktörler; genetik faktörler başta olmak üzere, ırk, etnik köken, coğrafi konum ve sosyoekonomik duruma bağlı olarak değişim göstermekle birlikte henüz nedeni tam olarak bilinmemektedir. Annenin gebelikte düşük folik asit seviyeleri, yetersiz beslenmesi, ilaç kullanımı, hipertermi, çeşitli kimyasallarla maruziyet, annede diyabet varlığı veya obez oluşu ve folik asit metabolizmasıyla ilgili genetik belirleyiciler dahil olmak üzere birçok faktörün NTD gelişimine yol açabileceği bildirilmektedir (Padmanabhan 2006).

NTD ile doğan bebeklerin cerrahi onarımı mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. NTD olan hastaların nörolojik kusurlarının yanında bağırsak ve mesane disfonksiyonu, mental retardasyon, ortopedik sorunlar gibi diğer problemler eşlik ettiği için tedavi başarısı sınırlı kalabilmektedir. Bu hastalar yaşam boyu nörolojik, ortopedik, ürolojik komplikasyonlardan kaynaklı sorunlar ile birlikte psikososyal problemler yaşamaktadırlar. NTD pediatristlerin çok sık karşılaştığı bir hasta grubudur ve uzun süreli bakım gerektirmektedirler. Bu bağlamda sağlık giderlerinde ciddi mali yüke neden olmaktadır. Günümüzde prenatal tanı imkanının artması, cerrahi onarım tekniklerinin gelişmesi, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bakım sağlama olanaklarının artması, fizik tedavi ve rehabilitasyon tekniklerindeki ilerlemeler ile birlikte NTD olan hastaların hayatta kalma oranını ve kaliteli yaşam beklentilerini arttırmaktadır (Copp ve ark. 2013).

NTD'li çocukların nörolojik fonksiyonlarını koruyabilmek, ortopedik ve üriner komplikasyonları tedavi etmek ya da oluşmasını engellemek için, doğumdan itibaren multidisipliner yaklaşım ile yakın takip etmek gerekmektedir (Bowman 2022).

Çalışmamızda, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde NTD tanısı ile takip edilen bebeklerin, yenidoğan dönemindeki izlemi ve taburculuk sonrası multidisipliner takiplerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Nöral Tüp Defektlerinin Tanım ve Sınıflaması

NTD terimi, çeşitli klinik belirtilerle birlikte seyreden nöral tüp gelişimi sırasında oluşan konjenital anomalileri ifade eder. NTD, in utero gelişimin üçüncü ve dördüncü haftası arasında nöral tüpün kendiliğinden kapanmaması sonucu meydana gelir. NTD, konjenital kalp defektlerinden sonra en sık görülen ikinci konjenital anomalidir (Detrait ve ark. 2005).

NTD; kranial defektler, açık ve kapalı nöral tüp defektleri şeklinde sınıflandırılabilir. Kranial defektler içinde; ensefalosel, anensefali, ekzensefali, iniensefali, kranioraşizis sayılabilir. Açık NTD, spina bifida aperta olarak da bilinir, sadece meninkslerin veya spinal kordun meninksler ile birlikte kolumna vertebraliste oluşan yarıktan fıtıklaşması ile meydana gelir. Kapalı NTD "kapalı spinal disrafizm" veya "spina bifida okkulta" olarak da adlandırılır, vertebral kolonda karşılık gelen bölgede epitel kusuru olmayan bir defekt ile karakterizedir ve nöral doku açığa çıkmaz (Khoury 2021).

Başlıca NTD arasında spina bifida okkulta, meningosel, meningomiyelosel, ensefalosel, anensefali, kaudal regresyon sendromu, dermal sinüs, tethered kord, siringomiyeli, diastematomiyeli ve konus medullaris ve/veya filum terminaleyi içeren lipom ve nadir durum olan iniensefali vardır (Kinsman ve ark 2020).

2.2 Nöral Tüpün Normal Gelişimi ve Nöral Tüp Defekti Oluşumu

Nöral tüp gelişiminin embriyolojisi, birçok klinik bulguyu açıklamaya yardımcı olur, ancak bu kusurların çoğunun gelişiminin altında yatan kesin mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. İnsan sinir sisteminin gelişiminin ilk aşaması, gebeliğin 17. gününde notokord oluşumuyla başlar. Notokord daha sonra, üstteki ektodermi nöroektoderm olarak farklılaşmaya teşvik eden Sonic Hedgehog proteini gibi sinyal moleküllerini salgılar (Lobjois ve ark. 2004). Nöroektoderm, gelişmekte olan embriyodaki tüm nöral yapıların öncü hücrelerini üretirken, notokord gelişen vertebral kolonun eksenine haline gelir ve ayrıca intervertebral diskte nükleus pulposus oluşumuna katkıda bulunur (Donnan ve ark. 2017). Endodermal kökenli yolk kesesi, primitif nöroenterik kanal yoluyla ektodermal kökenli amniyon ile başlangıçta bağlantılıdır. Primitif nöroenterik kanal geçici olarak bulunur ve normal embriyonik gelişimin devam etmesi için ortadan kalkar. Bununla birlikte, bazı tetikleyici olaylar, aksesuar nöroenterik kanal olarak bilinen endoderm ve ektoderm arasındaki yapışıklıkların kalıcılığına yol açabilir (Schijman 2003). Aksesuar nöroenterik kanalın gerilemeyen bölümüne bağlı olarak, vertebra ve omuriliğin anormal gelişimi, malrotasyon ve nöroenterik fistül gibi gastrointestinal sistem anomalileri ve genitoüriner malformasyonlar dahil olmak üzere bir kaç farklı klinik anomali ortaya çıkabilir. Spinal

disrafik lezyonlar; bölünmüş notokord sendromu, nörenterik kistler, dorsal dermal sinüs yolları ve sakral meningeal kistleri içerir (Khoury 2021).

Birincil nörolasyonda, nöroektodermal dokudan bir tüp oluşturulur (Saito ve ark. 2004). Nöroektodermin yan uçları yükselir ve düz nöral plakalar primitif nöral tüpü (PNT) oluşturmak üzere bir araya gelir. Füzyon, gebeliğin 21. gününde ve nöral plakanın ortasında başlar (Michelson ve Ashwal 2004). Daha sonra PNT'yi oluşturmak için hem rostral hem de kaudal olarak ilerler. PNT'nin başlangıçta her iki ucunda kraniyal (ön) ve kaudal (arka) nöroporlar olarak bilinen açıklıklar bulunur. Ön nöropor yaklaşık 25. günde, arka nöropor yaklaşık 27. günde kapanır. Nöral tüp kapanırken, mezenkimal hücreler gelişmekte olan nöral tüpten göç eder ve onu örten ektodermden ayırır. Bu mezenkimal hücreler meninkleri, vertebral arkları, paraspinal kasları ve dermisi oluşturur. Ek olarak, bazı hücreler kendilerini nöral plakanın kapandığı kenarlardan ayırır ve pluripotent potansiyele sahip nöral krest hücrelerini oluşturur (Ikenouchi ve ark. 2002). Posterior nöropor kapanırken, birincil nörolasyon süreci tamamlanır. Kaudal nöroporun kapanmaması, en sık görülen NTD olan meningomyelose ve spina bifida okkültaya neden olur (Khoury 2021).

İkincil nörolasyon süreci, PNT'nin kaudal ucuna bir terminal segment eklenmesiyle başlar. İki segment yaklaşık ikinci sakral segment seviyesinde birleşir (Müller ve O'Rahilly 1987). Terminal segment, farklılaşmamış mezodermal hücrelerden meydana gelir. Omuriliğin kaudal uçları, notokord ve gastrointestinal trakt, kaudal somitler, kaudal nöral krest hücresi türevleri ve tüm bu yapıları besleyen kan damarları bu terminal segmentten oluşur. Sekonder nöral tüpün (SNT) boşluğu iki farklı süreçle oluşur. PNT ve SNT'nin birleşiminde, PNT'nin boşluğu büyür ve SNT'ye dönüşür. Bununla birlikte, daha distalde, SNT içinde bağımsız olarak çoklu küçük boşluklar oluşur ve hem PNT'yi hem de SNT'yi kapsayan bir boşluk oluşturmak için büyüyen PNT boşluğu ile birleşir (Saito ve ark. 2004). Kaudal SNT'nin yapıları, SNT içindeki boşluğu oluşturmak için hücrelerde apoptoz olurken, PNT'ye bağlı ince bir lifli tabaka kalır. Bu, filum terminale olarak bilinen pia mater ve dura mater'in devamıdır. Spinal kordun filum terminale'nin bağlı olduğu en kaudal ucu konus medullaris olarak bilinir ve boşluğu ventrikulus terminale olarak bilinir (Economides ve ark. 2003). Ventrikül terminale genellikle dönem itibarıyla geriler, ancak bazen asemptomatik olarak erişkinliğe kadar devam edebilir (Ikenouchi ve ark. 2002).

Sekonder nörolasyonun bozulması, kapalı spinal disrafizme yol açar; tethered kord sendromu (TKS), terminal diplomiyeli, sakrokoksigeal teratomlar ve sakral agenezi içerir (Khoury 2021).

2.3 Nöral Tüp Defektlerinin Etiyolojisi

Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalara rağmen günümüzde NTD etiyojisi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. NTD, nöral tüpün kapanması için gerekli yollardan bir veya daha fazlasının altında yatan anormallikten kaynaklanır. Bazen altta yatan yol sağlam olsa bile kapanma sürecini bozan genetik bir varyanttan ya da çevresel faktörlerden kaynaklanabilir (Greene ve Copp 2014).

2.3.1 Nöral Tüp Defekti Etiyolojisinde Genetik Faktörler

Spesifik bir gen tanımlanmamış olmasına rağmen, NTD patogeneğinde genetik faktörler rol oynamaktadır, NTD dizigotik ikizlere kıyasla monozigotik ikizlerde daha yüksek oranda görülmesi genetik faktörlerin etkili olduğunu gösterir (Greene ve Copp 2014). Aile içinde etkilenen bir çocuktan sonra tekrarlama riski %3–4'tür; daha önce etkilenen iki çocuk varsa bu oran %10'a yükselir (Kinsman ve ark 2020). Etkilenen infantların ikinci derece akrabalarında da NTD insidansı genel popülasyona göre anlamlı olarak yüksektir (Padmanabhan 2006).

NTD oluşumunda birçok genin nöral tüp gelişimi üzerine etkisi olduğu düşünülmekle birlikte, hücresel düzeydeki etkisini gösteren az sayıda gen ortaya konabilmiştir. NTD gelişiminde etkisi olduğu düşünülen ve halen araştırılmakta olan genlerden *Sonic hedgehog* geninin nöral plağın gelişiminde etkili olduğunu ve prozensefalonun mediyal ve ventral büyümesini indüklediği gösterilmiştir. *Notch-1* geni hücre kohezyonu ile ilgili bir transmembran reseptörünü kodlamakla ilişkili olup somitler ve segmentasyonun koordinasyonu için gerekli olduğu düşünülmektedir (Wisniak ve ark.2019). *Zinc* gen ailesinin, notch sinyalleri aktivasyonu yoluyla NTD oluşumuna neden olduğu ve *Hox* gen ailesinin de insanda ve diğer vertebralılarda somitlerin farklılaşmasında etkisi olduğu düşünülmektedir (Yu ve ark. 2019).

Pax-3, *Pax-7* ve *Pax-1* düzenleyici genlerin segmentasyondaki rolleri netleştirilememiş olup presomitik mezoderimde ya da somit sınırlarında ifade olması nedeniyle NTD etiyojisindeki rolü araştırılmaktadır. NTD ile ilişkili olduklarına dair kanıtlar bulunan *PDGFRA* ve *BRCA1* genlerinin, Pax-1 transkripsiyon faktör tarafından aktive edilmektedir. Aktin bağlayıcı bir protein olan Shroom proteininin ise nöralasyonun apikal oluşumunda aktif rolü olduğu gösterilmiştir (Mitchell ve ark. 2004).

Etiyolojide genetik faktörlerin etkili olduğunu gösteren bir diğer kanıt, spontan abortus olan NTD olan olguların kromozomal aberasyonlarla anlamlı ilişkisidir. İnsanda NTD oluşumundan sorumlu tek gen bilinmiyor ancak serebrokostomandibular sendrom, Fraser sendromu, Meckel-Gruber sendromu, Waardenburg sendromu, akrokallosal sendrom, Fankoni sendromu, hidroletalus sendromu, Jarcho-Levin sendromu gibi pek çok tek gen

hastalığı NTD komponentini içerir (Van Donselaar ve ark. 2007). Trizomi 9, 13, 18 ve triploidi gibi kromozom anomalilerinde çeşitli malformasyonlara ek olarak NTD görülebilmektedir (Rothman ve ark. 1995).

2.3.2 Nöral Tüp Defekti Etiyolojisinde Çevresel Faktörler

İzole NTD etiolojisinde birçok çevresel faktörün etkili olduğu kabul edilmektedir. Bunlar; coğrafi faktörler, teratojen ilaç kullanımı ve benzeri çevresel ajanlara maruziyet, anne yaşı, annede diyabet, hipertansiyon gibi hastalıkların olması, annede obezite varlığı, gebelikte hipertermi öyküsü, ailenin sosyoekonomik durumu, diyetle alınan folik asit ve B12 vitamin eksiklikleri olarak sayılabilir (Padmanabhan 2006).

2.3.2.1 Coğrafi faktörler

Coğrafi faktörlerin NTD görülme sıklığında etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda bu farklar ortaya konmuş olup örneğin; anensefali ve NTD oranı İngiltere’de Avrupa’dan daha sıktır. İngiltere’nin de kuzeybatı kesimlerinde saptanan NTD vakaları güneyine göre daha fazladır. Kanada’nın ise doğu kesiminde batı kesimine göre sık görülmektedir. Çin’in kuzey kesimlerinde güneyine göre risk altı kat artmıştır (Frey ve Hauser 2003).

Ayrıca farklı coğrafi bölgelere göç eden topluluklarda NTD insidansı da değişmektedir. Örneğin İskoçya’da anensefali 1000’de 2,6-3,3 iken, Kanada’ya göç etmiş olan İskoç toplumunda 1000’de 1,9, İrlanda’lılarda 1000’de 2,1-4,7 iken, Boston’a göç etmiş İrlanda’lılarda ise 1000’de 1,2 olarak saptanmıştır (Rhoads ve Mills 1986).

Başka bir çalışmada İran’ın kuzeyinde 1998-2005 yılları arasında doğan 49.534 çocuk NTD açısından taranmış, sıklığının Avrupa’dan daha yüksek olduğu ve anensefali vakalarının en sık kış aylarında görüldüğü saptanmıştır (Golalipour ve ark. 2010).

Ülkemizde yapılan çalışmalara göre NTD görülme oranı Batı Anadolu’da 1000 canlı doğumda 2,1 oranı ile en düşük, Kuzey ve Doğu Anadolu’da 1000 canlı doğumda 4,3 ve 4,5 oranıyla en yüksektir (Tunçbilek ve ark. 1999).

2.3.2.2 Teratojen faktörler

Hamilelik döneminde özellikle nöral tüpün kapanma sürecinin olduğu ilk ay içinde kullanılan çeşitli ilaçlar, maruz kalınan çeşitli teratojen çevresel ajanlar NTD olgularına sebep olabilirler. Annenin kullandığı antikonvülzan ilaçların (fenitoin, klonazepam, etosüksimit, fenobarbital, primidon, valproik asit ve karbamazepin) çeşitli çalışmalarda risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Cabrera ve ark. 2004). Gebelikte valproik asit kullananların %1-2’sinde NTD’nin yanı sıra ürogenital, kraniyofasiyal ve kardiyak malformasyonlarla arasında ilişki bulunmuştur. Valproik asitin 1000 mg/gün üzerindeki dozlarda kullanılması malformasyon riskini artırır. Antikonvülzanların folik asit eksikliğini arttırdığı ve doza

duyarlı bir şekilde folat reseptör geninin aktivitesini azalttığı belirlenmiştir. Erken gebelikte sülfonamid kullanımının anensefali ile ilişkili olduğu belirlenmiş olup folatla ilişkili metabolizmayı bozan ilaçların (metotreksat, trimetoprim, trimetreksat) kullanımının da NTD için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Salih ve ark. 2014).

Antimalaryal ilaçlar, A vitamini kullanımı doğrudan ya da metabolitleri ile oluşturdukları serbest radikallerin nöral tüp gelişimini etkilediği düşünülmektedir (Kondo ve ark. 2017). Çevresel teratojenler incelendiğinde ise annenin pestisitlere maruz kalması, özellikle evde pestisit kullanımı ve pestisit ekili alanların 0,25 mil yakınında perikonsepsiyonel dönemde ikamet etmesi NTD gelişimi için risk faktörüdür. Hamileliğin erken döneminde fumonisine kontamine olmuş mısırın tüketimi de NTD artışıyla ilişkilendirilmiştir (Salih ve ark. 2014). Havada bulunan polivinil klorid solunması, atık çöp alanlarına yakın yerleşim yerlerinde kirlenmiş hava ve suya maruziyet, suların klorlanması sonucu klor ile tepkimeye giren organik maddelerin teratojen ajanlara dönüşmesi, elektromanyetik alanlara veya tehlikeli atıklara maruziyet de diğer risk faktörleri arasında sayılabilir (Padmanabhan 2006).

2.3.2.2 Maternal Kaynaklı Faktörler

Annede Diyabet ve Obezite: Annede obezite ve diyabet varlığı NTD gelişimi için risk faktörleri arasında yer alır. Yapılan bazı çalışmalarda yüksek maternal kan glukoz düzeyleri ilk 7 haftada pankreatik fonksiyonları oluşmamış fetuslarda nöral tüpün kapanmasını engellediği tespit edilmiş (Cabrera ve ark. 2004).

Pregestasyonel diyabeti olan gebelerde Hb A1c bakılarak spina bifida dahil santral sinir sistemi malformasyonları görülme riskinin, normal popülasyona göre 2-10 kat arttığı tespit edilmiştir. Fare modellerinde yüksek glukozun embriyonik gelişimi sağlayan genlerin ekspresyonunu değiştirebileceği ve glukozun direkt toksik olabileceği belirtilmektedir (Mitchell ve ark. 2004). Teksas'da yaşayan İspanyollarda yapılan çalışmada hiperinsülinemisi olan olguların NTD gelişimi için daha riskli bir grubu oluşturdukları belirlenmiştir (Frey ve Hauser 2003).

Annede obezite ve hiperlipidemi varlığı da NTD görülme sıklığında artış olduğunu göstermiştir (Cabrera ve ark. 2004). Obeziteye yol açan mekanizmalar ve yanlış beslenme, bazı eser element ve vitamin eksikliklerinin etkileri metabolik süreçte değişikliklere yol açması sonucu NTD oluşma riskini artırmaktadır (Lowdermilk ve ark. 2019). Ayrıca NTD'li bebeği olan gebeler ile olmayanlar arasında serum kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunduğu, dislipidemilerden özellikle hipertrigliseridemi olması NTD gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Annenin vücut ağırlığı ile NTD gelişimi arasında doğru orantılı bir artış olduğu görülmektedir. Vücut ağırlığı göz önüne alınırsa tahmin edilen risk artışı 50-

59 kg aralığındaki kadınlara göre, 80-89 kg civarında olanlarda risk iki kat, 110 kg üstünde ise riskin dört kat arttığı düşünülmektedir (Gupta ve ark. 2009).

Anne Yaşı ve Gebelik Sayısının Etkisi: Anne yaşı ile NTD gelişimi üzerine yapılan çalışmalar az sayıda olmakla birlikte 40 yaş üzerinde ve 19 yaşın altındaki annelerde risk arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca anne yaşının NTD türleri arasında spina bifida görülme oranının anensefaliye göre daha sık olduğu gözlenmiştir (Vieira ve Castillo Taucher 2005).

Annenin gebelik sayısının da NTD oluşumunda etkili olabileceği, pirimiparlarda ve üç ya da daha fazla gebeliği olanlarda hafif bir yatkınlık olduğu tespit edilmiştir (Frey ve Hauser 2003).

Ateş/hipertermi: Hiperterminin insan embriyosu için nöroterojen olduğu düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarında nöral tüpün ısı etkisine duyarlılığı gösterilmiştir. Vücut ısısının artmasıyla, hücre migrasyonu, diferansiyasyonu, proliferasyonu ve apoptozu etkilenir. Yüksek ısıya verilen yanıt türe, embriyonik gelişim safhasına, doza ve etkilenimin süresine bağlıdır. Nörülasyonun kritik periyodu sırasında fizyolojik seviyelerin üzerindeki yüksek ısı maruziyeti, sauna-hamam maruziyeti gibi, NTD için artmış risk olarak bulunmuştur (Moretti ve ark. 2005).

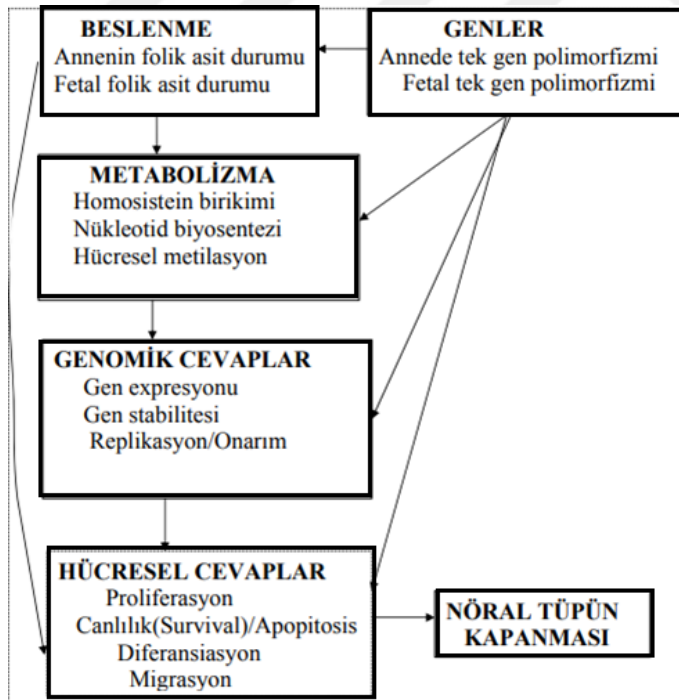
Sosyoekonomik Düzey ve Beslenme: NTD gelişiminde anne ve babanın eğitim düzeyi, gelir durumu, sosyoekonomik düzeyleri, beslenme alışkanlıkları hem birbiriyle ilişkilidir hem de ayrı olarak NTD görülme sıklığını etkilemektedir. Aynı çevrede yaşayan kadınları kapsayan bir çalışmada eğitim düzeyi yüksek olan annelerde NTD oranı daha düşük olarak saptanmıştır. Bu durum eğitim düzeyi yüksek olan kesimde perikonsepsiyonel folik asit kullanımına daha çok önem verilmesiyle ilişkili düşünülmüştür (Brough ve ark. 2009).

Folik Asit Eksikliği: Nöral tüp kapanmasının tamamlanması hücre proliferasyonunun, canlılığının, diferansiyasyon ve migrasyon olaylarının hassas koordinasyonunu gerektirmektedir. Bu olaylardan herhangi biri folik asit metabolizmasındaki bir yetersizlikten dolayı aksayabilir. 1950'lerde ortaya atılan görüşlerle folik asit eksikliğinin NTD gelişimine neden olduğu düşünülmüştür. Folik asitin hücre metabolizmasında önemli bir role sahip olduğunun anlaşılmasıyla, NTD üzerine etkilerini araştıran çalışmalar hızlanmıştır. 1976 yılında yapılan bir çalışmada folik asit eksikliğinin NTD gelişimine yol açtığı kesin olarak bildirilmiştir (Smithells ve ark. 1976).

Folat eksikliği, yetersiz oral alım, yetersiz bağırsak emilimi, folik asit antagonistlerinin kullanımı veya anormal folat metabolizmasına neden olan genetik faktörlerle ilişkili olabilir (Dukhovny ve Wilkins-Haug 2022)

Nöral tüpün kapanmasında yetersizliğe neden olabilecek, spesifik hücresel olaylara işaret eden, folik asit metabolizmasındaki yetersizlikle ilişkili durumlara ait direkt deliller günümüzde mevcut olmamakla birlikte bir takım muhtemel mekanizmalar mevcuttur. (Şekil 2.1)

Folik asit özellikle tek karbon birimlerinin aktarılmasında önemli role sahiptir. Folik asit metabolizmasını etkileyen genlerdeki tek nükleotit polimorfizmleri veya folik asit alımının yetersiz olması folik asit aracılı tek karbon metabolizmasında bozulmaya neden olur. Hücresel homosistein artışının oksidatif stres cevabına yol açtığı ve sitotoksik olabileceği gösterilmiştir. Homosistein düzeyinin belirgin artışı nöronal gelişim ve migrasyonla ilgili N-methyl-D-aspartat reseptörlerini aşırı uyararak glutamat toksisitesine yol açmaktadır. DNA replikasyonunda nükleotid biyosentezinin yetersizliği kritik morfogenetik dönemde mitoz oranını azaltır veya mutasyon oranlarını artırıp nöral tüpün kapanmasında defekte yol açabilir. Nöral tüpün kapanması esnasında nöroepitelyumun hızlı büyümesi ve hücre bölünme hızının devamı için de novo nükleotid biyosentezinin artırılması gerekir. Ayrıca hücre metilasyonunda yetersizlik de nöral tüpün kapanmasını engelleyen metabolik mekanizmalardan biridir (Hernández-Díaz ve ark. 2000).



Şekil 2. 1 Folik asit metabolizması ve nöral tüp defekti ilişkisi (Beaudin ve Stover 2007)

Folik asit ihtiyacı yaşlara ve çeşitli durumlara göre değişiklik gösterebilir. Günlük alınması gereken folat ihtiyacı; doğumdan altı aya kadar günde 65 mcg, çocuklar ve

adölesanlarda günlük 400 mcg olarak belirlenmiştir. Gebelikte 600 mcg ve laktasyon döneminde 500 mcg dozlarında folat ihtiyacında artış olur (Means ve Fairfield 2022).

Randomize araştırmalar, folik asit takviyesinin NTD insidansını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. Standart olarak uygulanan folik asit takviyesinde, gebe kalmadan en az bir ay önce, günde bir kez 0,4 mg olarak başlanması ve gebelik boyunca devam etmesi önermektedir. Bu doz, öncelikle ilk trimesterde organogenez sırasında anne ve fetüsün gelişimi için yeterli folat düzeylerini sağlamalıdır (Bibbins-Domingo ve ark. 2017).

NTD öyküsü olmayan kadınlarda, günlük folik asit takviyesi NTD gelişimini %93 oranında azaltmıştır (De-Regil ve ark. 2015). Daha önce NTD'li bebek sahibi olan kadınlarda ise perikonsepsiyonel ya da ilk trimesterde yüksek doz dört mg folik asit takviyesi tekrarlayan NTD riskini yaklaşık %70 oranında azaltmıştır (Wald 1991).

B12 vitamini NTD gelişiminin önlenmesinde ön plana çıkan bir başka vitamindir. B12 vitaminin metil kobalamin formu metilasyon için gereklidir ve eksikliğinde metionin sentezi yetersiz olur. B12 vitamini eksikliğinde plazma metilmalonik asit ve homosistein düzeyi yükselir. Metilasyon döngüsünde folik asitle birlikte yer alan vitamin B12 eksikliğinin de folik asit eksikliğinden bağımsız olarak NTD riskini artırdığına dair çalışmalar vardır (Groenen ve ark. 2004).

2.4 Nöral Tüp Defektlerinin Epidemiyolojisi ve Sıklığı

Epidemiyolojik çalışmalar NTD görülme sıklığının farklı coğrafi bölgelerde ve farklı ırklarda değişim gösterdiğini ortaya koymuştur (Padmanabhan 2006).

Dünya çapında NTD'nin tüm klinik tipleri açısından sıklığının yaklaşık olarak 1000 canlı doğumda 1,4-2 civarında olduğu tahmin edilmektedir (Cunningham ve ark. 2005). Abortus ve ölü doğumlardaki oran ise çok daha yüksek olarak tahmin edilmektedir (Padmanabhan 2006). Görülme sıklığı diğer ırklara kıyaslandığında beyaz ırklarda daha yüksek oranda tespit edilmiştir (Boyadjiev ve Jabs 2000). Etkilenen fetuslarda kız cinsiyetin baskın olduğu literatürde belirtilmiştir (Deak ve ark 2008). Tekrarlama riski sonraki gebeliklerde yaklaşık %2-3 oranıyla genel popülasyondaki oranın yaklaşık 20 katı fazladır (Papp ve ark. 1997). Yapılan bir incelemede, NTD prevalansı; Doğu Akdeniz'de 10.000 doğumda 21,9, Güneydoğu Asya'da 10.000 doğumda 15,8, Afrika'da 10.000 doğumda 11,7, Amerika Kıtası'nda 10.000 doğumda 11,5, Avrupa'da 10.000 doğumda 9 ve Batı Pasifik'te 10.000 doğumda 6,9 olarak saptanmıştır (Zaganjor ve ark. 2016). Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut en son verilere göre prevalans 2009'dan 2011'e kadar her 10.000 canlı doğumda 5,5 ile 6,5 olarak belirlenmiş (Williams ve ark. 2015). NTD sıklığı en düşük olan ülke %0,58 oranıyla İsviçre olmuştur (Nikkilä ve ark. 2006). Türkiye'de insidansı bölgelere göre 1000'de 3 ile 5,8 arasında değişmekle birlikte ortalama 1000'de 3 olarak kabul

edilmektedir. NTD sıklığının Kuzey ve Doğu Anadolu'da en yüksek; Batı Anadolu'da ise en düşük oranda olduğu bildirilmektedir (Tunçbilek ve ark. 1999). Sınır komşularımız İran'da %2,87 Yunanistan'da %1,45 oranında görülmektedir (Lekea ve ark. 1988; Golalipour ve ark. 2007).

2.5 Nöral tüp defektlerinin Klinik Tipleri

2.5.1 Kranioraşizis

Nöral tüpün kranial ve kaudal uçlarında ikisinin birden kapanmasında meydana gelen defekt sonucu izlenen en ağır NTD tablosudur. Bu defektin patogenezi açıklayan en iyi hipotez nöral tüp füzyonunun multiple bölge başlangıçlı olmasıdır. Hem kalvariyum hem de vertebralarda meydana gelen kapanma defektine bağlı olarak sinir dokusu daha fazla etkilenmekte ve destrüksiyona uğramaktadır (Van Allen ve ark. 1993).

2.5.2 Anensefali

Anensefali, ön beyin ve beyin sapının gelişemediği veya olmadığı ciddi nöral gelişim kusurudur. Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezinden elde edilen verilere göre, 2001 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde anensefali prevalansı 100.000 canlı doğumda 9,40 olarak saptanmıştır (Mathews ve ark. 2002). Anensefali kızlarda daha sık görülür ve beyaz ırkta siyahilerden daha yaygındır (Volpe 2001). Anensefali için tekrarlamaya riski %2-4 olarak tespit edilmiştir (Tomita ve Ogiwara 2021).

Gebeliğin yaklaşık 25. gününde rostral nöroporun kapanmaması, kafatası, meninksler ve kasların oluşmasını engeller (O'rahilly ve Müller 1996). Daha sonra, fetal beyin dışarı doğru çıkıntı yapar ve amniyotik sıvıya maruz kalarak eksensefaliye neden olur. Bu süreç beyin yıkımına ve dejenerasyonuna yol açar. Merkezi sinir sisteminin büyük bölümü yoktur veya hatalı oluşmuştur. Hipotalamus tipik olarak gelişmemiştir. Serebellum, beyin sapı, optik sinirler ve omurilik deformasyona uğramıştır (Mazzitelli ve ark. 2002). Oksipital kemiklerin bir kısmı, en sık da frontal, parietal kemikler etkilenir. Eksik kranial kubbe, şişkin gözlerin ve boynun olmaması karakteristik yüz görünümüne neden olur (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Anensefali olgusu (Meram tıp fakültesi yenidoğan yoğun bakım ünitesi)

2.5.3 Ensefalosel

Ensefalosel, leptomeninkslerin, BOS ekstrakraniyal herniasyonu ile birlikte kalvarial ve dural defektlerin olduğu bir tür malformasyondur (Tomita ve Ogiwara 2021).

Ensefalosel sınıflandırması, malformasyonun nedenine ve anatomik konumuna dayanmaktadır. Sinsipital ensefalosel, bazal ensefalosel, oksipital ve parietal ensefalosel olarak sınıflandırılır (Tomita ve Ogiwara 2021).

Ensefalosel, diğer nöral tüp defektlerine göre daha az görülür. Prevalansının 10.000 canlı doğumda 0,8 ile 5 olduğu tahmin edilmektedir (Siffel ve ark. 2003).

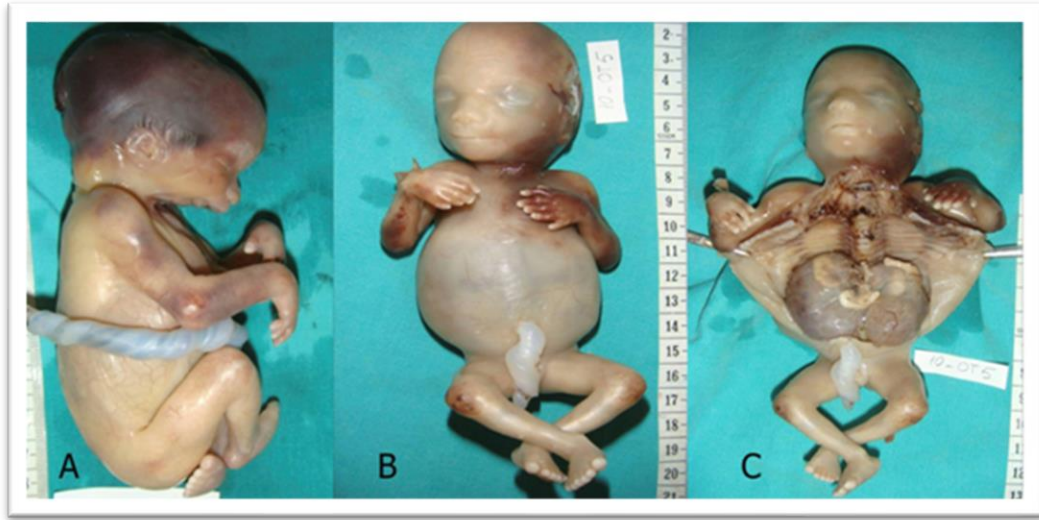
Sinsipital (fronto-etmoidal) ensefaloseller, kraniyofasiyal deformitelerle, hipertelorizm, telekantus, orbital distopi veya tek taraflı mikro/anoftalmi ile ortaya çıkabilen gizli lezyonlar olabilir. Bazal ensefaloseller inspeksiyonda belirgin olmayabilir, ancak genişlemiş bir burun köprüsü, hipertelorizm veya diğer orta yüz anomalileri olabilir. Epifaringeal kitle, nefes almada zorluk, tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, burun akıntıları, tekrarlayan menenjit veya BOS sızıntısı ile hastalar tanı alabilir (Jimenez ve Barone 2008).

Oksipital ensefaloseller, ensefalosellerin yaklaşık %85'ini oluşturur. Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da en sık görülen tiptir. Oksipital ensefaloseller genellikle doğum öncesi bilinir ve çoğuna ultrasonografi ile prenatal teşhis konur. Nöral doku genellikle deri ile kaplıdır (Şekil 2.3). Nispeten büyük boyutta olanlar, kraniyal sinir defektleri, zayıf emme ve beslenme zorluğu, spastisite, körlük, nöbetler veya gelişimsel gecikme ile ilişkili olabilir. Doğumdan sonra hidrosefali gelişirse nörolojik defisitler ilerleyebilir. Oksipital ensefalosel çeşitli dokuları içerebilir. Yapılan bir çalışmada oksipital ensefaloselde, %32'si serebral doku, %21'i serebral ve serebellar doku, %5'i serebellar doku ve %37'si glial nodüller veya

displastik nöral doku içerdiği bildirilmiş (Simpson ve ark. 1984). Ensefalosel ile ilişkili serebral malformasyonlar vardır. Bunlar arasında tentoryum deformiteleri, korpus kallozumun tam veya kısmi agenezisi ve meningomiyelosel bulunur. Oksipital ensefaloselli bireylerde hidrosefali %30- 50, korpus kallosum anormallikleri %18 ve serebral disgenezi %13 oranlarında görülür (Lo ve ark. 2008). Oksipital ensefalosel, herniye olan oksipital lobun ya da serebellar dokuların posterior fossa yapılarını bozduğu arka beyin anomalisi Chiari tip III malformasyonu ile ilişkili olabilir (David 1993). İlişkili sendromların en yaygını, oksipital ensefalosel, mikrosefali, mikroftalmi, polikistik böbrekler, ambigu genitale, polidaktili, yarı dudak-damak ve diğer malformasyonları içeren Meckel-Gruber sendromudur. (Şekil 2.4)



Şekil 2.3 Oksipital ensefalosel olgusu (Meram tıp fakültesi yenidoğan yoğun bakım ünitesi)



Şekil 2.4 Meckel-Gruber sendromu olguları, A) Meckel-Gruber sendromu, polidaktili, mikrognati, ensefalosel, karnında distansiyon, B) Meckel-Gruber sendromu, polidaktili, karnında distansiyon, C) İki taraflı büyümüş, genişlemiş böbrekler. (Hakverdi ve ark. 2010)

2.5.4 Spina bifida okkulta

Spina bifida okkulta, kapalı spinal disrafizm veya gizli spinal disrafizm olarak da bilinir. Posterior nöral arkusların, inkomplet veya hatalı bir şekilde kapanması ile karakterize olan kusurun üzerindeki cilt sağlamdır. İzole vertebral defektler, kapalı spinal disrafizmin en yaygın şeklidir. Omuriliğin dorsalindeki vertebral cisimlerin füzyonunun başarısızlığı ile karakterizedir ve en az şiddetli formlarıdır. Bununla birlikte, vertebral defektler, omurilik ve sakral yapıların diğer daha ciddi anomalileri, örneğin bölünmüş omurilik malformasyonu veya omuriliğin çeşitli kaviter defektleri ile birlikte ortaya çıkabilir (Khoury 2021).

Deri eklentisi (skin tag), dermal sinüs yolları, sakral gamze ve çukur (Şekil 2.5), hipertrikoz, hiperkeratoz, hemanjiyomlar, pigmenter nevüs, kılcal malformasyonlar (porto şarabı lekeleri), deri altı lipomlar ve daha az yaygın olarak hamartomlar, kaudal uzantılar (gerçek kuyruk veya yalancı kuyruk) ve izole intergluteal yarıktaki sapma, hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon alanları dahil olmak üzere bir dizi sakrokoksigeal kutanöz lezyon, spina bifida okkulta ile ilişkilidir (Şekil 2.6) (Hall ve ark. 1981). Bu bulgu tek başına ortaya çıktığında, genellikle tesadüfidir ve klinik olarak asemptomatiktir. Spina bifida okkultanın klinik belirtileri çok değişkendir. Semptomatik hastada nörolojik, genitouriner, gastrointestinal veya kas-iskelet anomalileri dahil olmak üzere ciddi bulgular görülebilir. Erişkinlik döneminde de spondiloz, dejeneratif disk hastalığı, konjenital ve/veya spinal stenoz ile ortaya çıkabilirler (Nabizadeh ve Dimar 2022). Tanı, spinal disrafik lezyonun radyolojik olarak gösterilmesiyle doğrulanır.



Şekil 2.5 Sakral gamze görünümü



Şekil 2. 6 Konjenital orta hat lumbosakral kutanöz lezyonlar, A) Orta hatta sakral hemanjiomu olan okkült lipomeningomiyeloselli hasta, B) Dermal sinüsü olan hastada kapiller malformasyonla birlikte ince hipertrikozis bölgesi C) Lipomeningomiyeloseli olan infantta alttaki lipomla birlikte insan kuyruğu D) Orta hatta hiperpigmentasyon alanını örten hipertrikozis (faun kuyruğu) (Kinsman ve ark 2020)

2.5.5 Tethered Kord Sendromu

TKS filum terminalenin elastik olmayan yapılara kaudal olarak bağlanmasından kaynaklanan, omuriliğin gerilmeye bağlı oluşan disfonksiyonudur (Şekil 2.8). Filum terminale viskoelastik yapıya sahiptir. Fleksiyon ve ekstansiyon sırasında omuriliğe aşırı gerilme uygulamadan, omurganın hareketlerini azaltmayı sağlar (Tubbs ve Oakes 2004). TKS'da omurilik; tümör, meningomiyelosel, skar, septa, filumda fibröz veya yağ doku infiltrasyonu gibi anormal derecede elastik olmayan yapılara kaudal olarak bağlanır. TKS ile ilişkili semptomlar, sırt ağrısı, mesane disfonksiyonu, bacaklarda zayıflık, baldır kası

atrofisi, derin tendon reflekslerinde azalma veya yokluk ve dermatomal duyu kaybıdır (Drake 2006). Yeni yürümeye başlayan bebeklerde ve çocuklarda, TKS için tipik olarak, yürüme anormallikleri ve mesane kontrolünün kaybı gibi ilerleyici motor ve duyu işlev bozukluğu olabilir (Hertzler ve ark. 2010). Daha büyük çocuklar ve ergenlerde lumbosakral bölge, perine ve bacak ağrısı ile kendini gösterir. Kas-iskelet sistemi semptomları ise düşük ayak ve ilerleyici skolyozdur (Michelson ve Ashwal 2004).



Şekil 2.7 T2 sagittal manyetik rezonans görüntüleme ile Tethered kord sendrom. Kalınlaşmış filum (ok) ve alçak konus (yıldız) görülebilir (Khoury 2021)

2.5.6 Diastematomiyeli

Diastematomiyeli spinal kord veya kauda equinanın kemik, kartilaj veya fibröz dokudan oluşan ve dural bir kılıf ile çevrili bir septum aracılığıyla iki farklı kompartmana bölünmesiyle karakterize, nadir görülen bir NTD formudur. Genellikle 10. torakal seviyesinde veya daha aşağıda saptanır (Gökalp 1988). Bu malformasyonun iki tipi vardır. Tip 1 defekt, kemik çıkıntının, iki dural kılıf içine yerleştirilmiş omuriliği ikiye ayırdığı patolojiyi tanımlar. Semptomlar tip 1 de genellikle daha şiddetlidir. İlerleyici nörolojik defisit, bağırsak veya mesane disfonksiyonu, skolyoz ve diğer spinal deformitelerin yanı sıra sırt ve bacak ağrısına neden olabilir. Bölünmüş kord malformasyonu tip 2 ise, orta hatta fibröz ve kemikli olmayan bir bandın iki kordu tek bir dural kese içinde ayırmıştır ve daha az semptomlarla ilişkilidir. Bazı vakalarda tesadüfen saptanabilir (Kobets ve ark. 2021). Ağır formunda infant veya erken çocuklukta tanı konulursa cerrahi ile fibröz veya kemik

septumun rezeksiyonu yapılır. Erken cerrahi girişim, olası nörolojik sekelleri önler (Gökalp 1988).

2.5.7 Dermal Sinüs

Nöroektodermin kendi üzerinde uzanan epitelial ektodermden hatalı bir şekilde ayrılması sonucu meydana geldiği düşünülen skuamöz epitel ile döşeli traktusun cilt yüzeyinden dorsal orta hat boyunca içeri doğru uzanması ile karakterize olan konjenital bir anomalidir (Şekil 2.8 C, 2.8 D). Sıklıkla kütanöz lezyonlar ile de ilişkilidir. Dorsal dermal sinüsler 2500 canlı doğumda bir sıklıkta görülür ve en yaygın olarak lumbosakral bölgede bulunur; yaklaşık %10 torasik bölgede ve %1 servikal bölgelerde oluşur (Ackerman ve ark. 2002).

Yumuşak doku içinde kör bir cep olarak sonlanabildiği gibi intraspinal veya intrakranial bölge içinde uzun bir traktus ile de seyredebilir. Enfeksiyon için giriş noktası oluşturarak yineleyen menenjit ataklarına sebep olur. Dermal sinüs genellikle sonlanma yerinde olmak üzere traktusun uzunluğu boyunca bir veya daha fazla noktada epidermoid veya dermoid kist içine açılabilir. Konjenital dermal sinüsler sıklıkla birden fazladır ve diğer dermal sinüsleri tespit etmek için dikkatli bir fizik muayene yapmak gerekir. Dermal sinüs tespit edildiğinde koruyucu cerrahi ile eksplorasyon ve eksizyon yapılır. Prognoz iyidir (Gökalp 1988).

2.5.8 Nöroenterik Kist

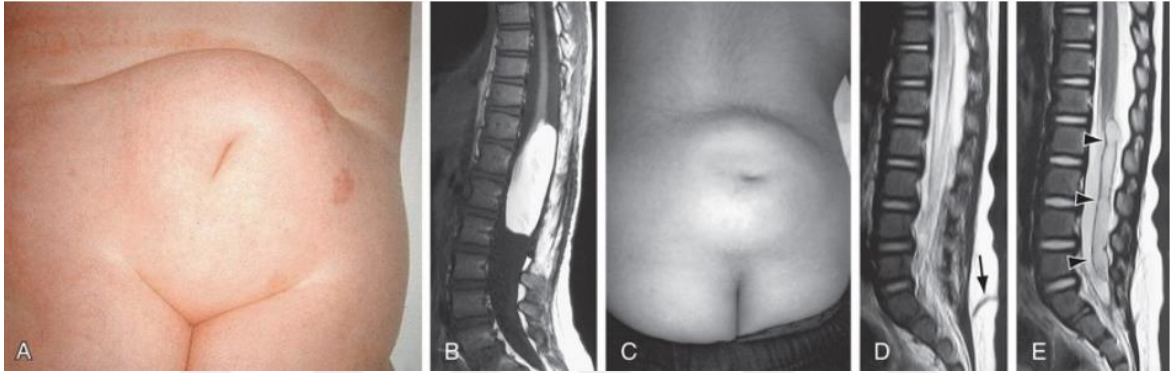
Embriyolojik gelişim sırasında endodermal dokunun, vertebra korpuslarını meydana getiren mesodermal tabaka boyunca, nöral doku içine girmesi ile spinal kanala uzanan kuboidal veya kolumnar epitelle kaplı kanal veya kistlerdir. Çoğunlukla C5 ve T2 segmentleri arasında bulunur (Gökalp 1988). Kistin büyümesine bağlı spinal kanala bası semptomları, bası etkisine bağlı oluşan solunum yollarında tıkanıklık ve solunum sıkıntısı, deformasyon, dorsal ve radiküler ağrı, duyu bozukluklar, bel ağrısı, his kaybı, motor kayıp ve meningeal irritasyon bulguları sık görülen şikayetlerdendir (Lippman ve ark. 2001).

Direkt vertebra grafileri ve tomografide posterior mediastinal kitle ile birlikte vertebra korpusunun ön yüzünde sirküler bir defekt, hemivertebra veya vertebral füzyon gibi diğer anomaliler görülebilir. Bu lezyonların tedavisi intraspinal kistin cerrahi ile total olarak çıkarılmasıdır (Gökalp 1988).

2.5.9 Spinal Lipom

Nöral plağın dorsal yüzeyine bağlı, subkutan bir yağ dokusu ile devam eden, spina bifida içine uzanan lipomlardır. (Şekil 2.8 A, B, C) Birincil nörolasyon evresinde perinöral mezenşim, nöral oluk ve ependimal örtüye ulaşır yağ dokuya farklılaşarak nöral tüpün tam kapanmasını engeller. Yaklaşık 4000 canlı doğumda bir görülür (Khoury 2021). Kızlarda erkeklerden daha sık rastlanır. En sık lumbosakral bölgede izlenir (Pierre-Kahn ve ark. 1997).

Lipomatöz malformasyon, kolumna vertebralisin uzamasıyla oluşan sağlıklı kord yükselişini engelleyerek gergin filum terminale oluşumuna neden olabilir. Tedavi cerrahidir ve cerrahide lipom eksize edilir (Snell 2010).



Şekil 2.8 Spinal lipom A) Lumbosakral lipom. B) Conus medullarisin üzerinde birleşen geniş intradural lipomun, sagittal T1 ağırlıklı görüntüsü C) Lipoma ve santral dermal sinüs. D) Dermal sinüs.hafif parasagittal T2 ağırlıklı görüntü, subcutan yağda oblik seyreden sakral dermal sinüs görüntüsü (D'deki ok). E) Midsagittal T2 ağırlıklı görüntü, konus medullarisin ucuna kadar uzanan, tekal kesede büyük dermoid (ok başları) (Kinsman ve ark 2020)

2.5.10 Siringomiyeli

Siringomiyeli, omurilik içinde BOS ile dolu, gliozis kaplı bir boşluktur. Çoğu lezyon ikinci servikal ve dokuzuncu torakal segment arasındadır; bununla birlikte, daha aşağıda veya beyin sapına doğru (syringobulbia) uzanabilirler (Milhorat 2000). Siringomiyeli en yaygın olarak Chiari malformasyon tip I ile birlikte görülür (Brickell ve ark. 2006).

Asemptomatik olabilir bazen tesadüfen saptanır. Siringomiyeli olan olgularda kas atrofisi, güçsüzlük, hiperrefleksi, denge bozukluğu, parestezi, dizestezi ve duyu kaybı gibi semptomlar da görülebilir (Bannister 1992).

2.5.11 Meningosel

Meninks kesesinin, nöral eleman içermeyen, vertebradaki defektten herniye olmasıdır (Şekil 2.10-A). Lezyon herhangi bir spinal seviyede olabilir ancak sıklıkla lumbosakral ve lomber bölgelerdedir. Meningosel açık NTD'lerin %10'unu oluşturur.

Genellikle nörolojik muayene bulgusu normale yakındır. Yürüme bozuklukları, ayak deformiteleri (pes ekinovarus gibi), mesane disfonksiyonu gibi nörolojik bozukluklar nadir görülür (Kinsman ve ark 2020).

Gergin filum terminale, diastometamiyeli ya da siringomiyeli gibi anomaliler meningosele eşlik edebilir. Nörolojik muayene ve kraniyal ultrasonografi (USG), kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) ile ek anomali varlığı araştırılmalıdır. Kist üzerindeki epidermis inceyse veya BOS sızıntısı gözleniyorsa, kesenin rüptüre olma riski yüksek ise cerrahi en kısa sürede yapılmalıdır (Gökalp 1988).

2.5.12 Meningomiyelosele

Meningomiyelosele, gebeliğin üçüncü ve dördüncü haftasında meydana gelen embriyonik nöral plakanın katlanması ve kaynaşması süreci olan birincil nöralasyonun başarısızlığından kaynaklanır. Meningomiyelosele, vertebral kolonda yarı ve deride buna karşılık gelen bir defekt ile meninksler ve spinal kordun açığa çıkması ile karakterizedir. Nöral doku açığa çıktığı için "açık spinal disrafizm" veya "spina bifida aperta" olarak da bilinir (Şekil 2.9.B) (Bowman 2022).

NTD içinde en sık görülen meningomiyelosedir. Sıklık 1000 canlı doğumda bir ile yedi olarak bildirilmektedir. Vakaların yaklaşık %80'inde vertebral kusur, torakolomber veya lumbosakral alan da dahil olmak üzere lomber ve sakral bölgeyi içerir. Bununla birlikte, vertebral kolonun herhangi bir segmentini tutulabilir (Blencowe ve ark. 2018).

Nörolojik kusurlar genellikle lezyonun seviyesine bağlıdır ve tipik olarak gövdeyi, bacakları etkiler. Mesane ve bağırsak disfonksiyonuna yol açarak idrar ve gaita inkontinansına neden olabilir. Meningomiyeloseledeki nörolojik kusurlar doğumda mevcuttur, ancak hidrosefali veya tethered kord sendromu gibi komplikasyonlar gelişirse klinik ilerleyebilir (Bowman 2022).

Chiari II malformasyonu, Arnold-Chiari malformasyonu olarak da adlandırılır, meningomiyelosele ile birlikte serebellar tonsillerin ve medullanın aşağı doğru yer değiştirmesi ile karakterizedir. Meningomiyeloseleli olan hastaların çoğunluğunda Chiari II malformasyonu vardır ve sıklıkla hidrosefali ile birlikte. Malformasyon, arka fossadan BOS çıkışını engelleyerek hidrosefaliye neden olur. Sakral lezyonu olan bebeklerde şant gerektiren hidrosefali gelişme riski, vertebral tutulum düzeyi daha yüksek olanlarla karşılaştırıldığında daha düşüktür (Rintoul ve ark. 2002).

Chiari II malformasyonu ile ilişkili olabilecek ek bulgular ise serebral hemisferlerin anormal girusları, serebellar displazi, kolposefali, korpus kallozumun disgenezisi veya yokluğu, alt serebellar vermis ve tonsillerin foramen magnumdan üst servikal kanala aşağı

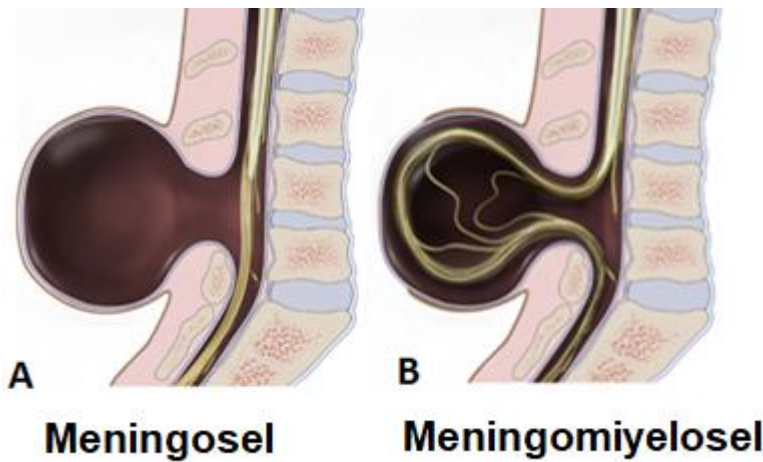
doğru yer değiştirmesi sayılabilir. Forniks ve fetal beyindeki diğer yapıların ilişkili anormallikleri, meningomiyeloselli bireylerde sıklıkla görülen bilişsel işlevdeki anormalliklerden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Naidich ve ark. 1983).

Meningomiyeloselli hastaların çoğunda Chiari malformasyonuna bağlı beyin sapı disfonksiyonu vardır. Bu, yutma güçlüğü, stridora neden olan vokal kord parezi ve apne atakları gibi sorunlara neden olur. şaşılık ve yüz zayıflığı da oluşabilir (Holinger ve ark. 1978).

Meningomiyeloselde lezyon seviyesine göre L1-5 ile S1-2 seviyelerindeki lezyonlarda pes ekino varus ve doğumsal kalça displazisi gibi değişken ortopedik problemler görülürken; T12 seviyesindeki lezyonlarda flask pareziler saptanır. Meningomiyeloselli hastaların aksiyal lezyon seviyesi ile engellilik derecesi ve mortalite oranları arasında güçlü bir ilişki vardır (Oakeshott ve ark. 2012). Sakral lokalizasyondaki defektlerde üriner inkontinans riski artar (Baskin 2022).

Meningomiyeloselli hastaların neredeyse tamamında mesane disfonksiyonu vardır. Bu durum üriner kontinans ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir ve ayrıca st üriner sistemin ilerleyici bozulmasına ve kronik böbrek hastalığına yol açabilir. Meningomiyeloselli ocukların %30 ile 40'ında böbrek fonksiyon bozukluğu gelişir (Müller ve ark. 2002). Meningomiyeloselli olgularda atnalı böbrek gibi üriner anomaliler de siktir (Fletcher ve ark. 2005).

Meningomiyeloseli olan hastaların tedavisinin yönetimi multidisipliner yaklaşım ile yapılması gerekir. İdeal cerrahi yaklaşım ilk 24 saat içerisinde meningomiyelosel kesesinin kapatılması ve hidrosefali gibi eşlik eden defektlerin cerrahi olarak tedavisidir. Meningomiyelosel tanısı konulan bebeklerde erken ve agresif cerrahi yaklaşımın erken morbidite ve mortalite oranları düşürdüğü gösterilmiştir (Bowman ve McLone 2010).



şekil 2.9 Meningosel ve meningomiyeloselin şematik görünümü (Center for diseases control and prevention, 2022)

2.6 Nöral Tüp Defektli Hastaların Tedavisi ve Yönetimi

NTD olan bebeklerin doğum salonu yönetimlerinde, doğumdan hemen sonra lezyon yerini, boyutunu ve BOS sızdırıp sızdırmadığı kontrol edilmelidir (Akalan 2011). Defekt steril, salinle ıslatılmış bir pansumanla kapatılmalıdır. Isı kaybını önlemek için büyük lezyonlar da plastik sargı ile kapatılmalıdır. Lezyon üzerinde uzun süreli baskı oluşmasını önlemek için bebek yüzüstü veya yan pozisyonda yatırılmalıdır (McLone 1998).

Spontan aktivitesi, kas zayıflığı ve paralizi derecesi, duyuya tepki, derin tendon refleksleri, anokutanöz refleks varlığı muayene edilmelidir (Bowman 2022).

Kalp, toraks, gastrointestinal sistem ve böbreklerin yapısal anomalileri (örneğin, hidronefrozun ultrason kanıtı, böbrek yokluğu veya pelvik böbrek) ve kalçanın gelişimsel displazisi dahil olmak üzere diğer konjenital anormallikler de muayenede değerlendirilmelidir (Bowman 2022).

NTD lezyonu doğumdan sonraki ilk 72 saat içinde cerrahi olarak kapatılmalıdır. Bu müdahale SSS enfeksiyonu riskini daha da azaltır (Burke ve Liptak 2011). Önerilen teknik, bir nöral tüp oluşturmak için orta hatta açık nöral plağın yan kenarlarının yaklaştırılmasını içerir ve omuriliğin kaudal ucunu bir pia mater tabakasıyla kaplar (McLone 1980). Bunun, TKS insidansını azaltıp azaltmadığı belirsizdir. Kapatmanın komplikasyonları arasında BOS kaçağı, enfeksiyon ve dermoid tümörler yer alır (McLone ve Dias 1991). Meningomiyeloselin onarımını takiben, birçok bebekte hidrosefali gelişir. Bebeğin VPŞ yerleştirilmesinin gerekip gerekmediğini belirlemek için onarımdan sonraki haftalarda baş çevresinin ve ventrikül boyutunun düzenli takip edilmesi gerekir. Ventrikül boyutu doğumdan hemen sonra USG, kranial BT veya MRG ile değerlendirilmelidir (Burke ve Liptak 2011). Yapılan bir çalışmada fetal cerrahi ile NTD onarımı yapılan bebeklerin yaşamının ilk yılında, %44'ünde hidrosefali için VPŞ ihtiyacı saptanmış ve bu oranın doğum sonrası cerrahi onarım grubunda %84 oranında daha yüksek bulunmuş (Tulipan ve ark. 2015).

Chiari II malformasyonu, meningomiyeloselli hemen hemen tüm hastalarda başlangıç MRG'sinde mevcuttur; ancak hastaların küçük bir kısmında beyin sapı kompresyonu ile ilgili semptomlar gelişir ve hastaların sadece %5 ile 10'unda cerrahi dekompresyon gerekir (Messing-Jünger ve Röhrig 2013). Fetal cerrahi ile onarım yapılan bebeklerde arka beyin herniasyonunun radyografik görünümü iyileştiği tespit edilmiş (Adzick ve ark. 2011).

Geniş spektrumlu antibiyotiklerle profilaksi, merkezi sinir sistemi enfeksiyon riskini azaltmak için lezyon kapatılana kadar verilmelidir. Bu önlem ve uygun yara bakımı ile erken merkezi sinir sistemi enfeksiyonu önlenebilir. Postnatal 48 saatten sonra cerrahi onarım

yapılan, antibiyotik profilaksisi verilen bebeklerde, verilmeyenlere göre daha az sıklıkta ventrikülit gelişmiştir (Charney ve ark. 1991).

NTD'li çocukların nörolojik ve fiziksel işlevleri genellikle zamanla bozulur. Gerilemenin en yaygın nedenleri şant komplikasyonları ve tethered kordtur (Bowman ve McLone 2010).

NTD'li hastalarda özellikle meningomiyeloselli hastaların çoğunluğunda nörojen mesane vardır ve bazılarında üst üriner sistemde ilerleyen fonksiyon bozukluğu ve kronik böbrek hastalığı gelişebilir (Sawin ve ark. 2015). Mesane basınçlarını azaltmak ve idrar stazını en aza indirmek için yapılan tedavi genellikle bu önemli komplikasyonu önler veya hafifletir (Baskin 2022).

Üriner sistem komplikasyonlarının yönetiminde, temiz aralıklı kateterizasyonun erken başlatılmasını ve mesane fonksiyonundaki değişikliklerin yakından izlenmesini içerir. Çoğu hasta aynı zamanda antikolinergik ilaçlardan da yarar görür. Bu müdahaleler, üriner kontinansı da iyileştirebilir (Baskin 2022).

Hastaların çoğunluğunda, barsak ve anüsün innervasyonu etkilenir, bu da barsak motilitesinin azalmasına ve zayıf sfinkter kontrolüne ve sıklıkla fekal inkontinansa yol açar (Burke ve Liptak 2011). Bağırsak komplikasyonlarının yönetim hedefleri, dışkıyı düzenli olarak atılmasını sağlamak ve dışkı sıkışmasını önleyerek fekal inkontinansı engellemektir. Bu genellikle oral müshillerin, fitillerin ve lavmanların tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmasıyla elde edilebilir. Transanal irrigasyon ve antegrad kontinans lavmanı uygulanması diğer tedavi seçenekleri arasındadır (Bowman 2022).

NTD hastalarda en sık görülen ortopedik anormallik spinal deformitedir (Westcott ve ark. 1992). Omurga deformitesi doğuştan veya edinilmiş olabilir. Kifoza, skolyoz veya lordoz şeklinde kendini gösterebilir. Bu deformiteler, kas yorgunluğu veya kosto-pelvik sıkışma nedeniyle sırt ağrısına veya gövde dengesinin kaybı nedeniyle yürüme ve hareket etmede zorluklara neden olabilir. Ayak deformiteleri meningomiyeloselli hastaların %80 ila %95'inde mevcuttur (Westcott ve ark. 1992). Ayak deformitelerinde en sık pes ekinovarus, ekin, varus, valgus ve vertikal talusu içerir (Frawley ve ark. 1998). NTD'li bir hastanın ortopedik bakımının temel amacı, fonksiyonları düzenleyebilecek deformiteleri düzeltmektir. Bunun için ortezler kullanılır ya da gerektiğinde cerrahi operasyon yapılır (Swaroop ve Dias 2021).

Konvülsiyon, meningomiyeloselli çocukların %10 ile %25'inde meydana gelir ve zayıf bilişsel durumla ilişkili bulunmuştur. Yeni başlayan nöbetlerle başvuran hastalar ise şant komplikasyonları açısından değerlendirmeye tabi tutulmalıdır (Karakas ve ark. 2022).

2.7 Nöral Tüp Defektlerinin Önlenmesi

NTD'leri en sık rastlanan doğumsal anomalilerdendir ve nöroşirurijik, ürolojik, ortopedik ve dahili yaklaşımlar hastaların mortalite ve morbidite oranlarında belli derece azalma sağlamakla birlikte hastaların prognozlarında elde edilen olumlu sonuçlar oldukça sınırlıdır. Ayrıca NTD'li hastalar mali açıdan kamuya ciddi bir yük getirmektedir. Hasta yakınlarının tedavi sürecinde karşılaştıkları maddi ve psikolojik zorluklar da göz önüne alınırsa NTD'nin oldukça sık görüldüğü ülkemizde bu tür anomalilerden korunmanın önemi daha da artmaktadır (Çetin 2019).

Perikonsepsiyonel folik asit desteği, genetik danışma ve prenatal tanı NTD'lerin önlenmesinde üç önemli bileşendir (Manning ve ark. 2000)

Perikonsepsiyonel folik asit kullanımıyla, riskli gebeliklerde NTD sıklığı en az %50 oranda azalmaktadır. Folik asit takviyesi gebelik öncesi başlatılmalı ve en az 12. gebelik haftasına kadar devam edilmesi önerilmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan birçok ülkede doğurganlık çağındaki kadınların gebelikten üç ay önce başlayarak ve gebeliğin ilk üç ayı boyunca 400 mcg folik asit kullanımı sağlanmaktadır. Ayrıca, NTD için yüksek riskli kadınlar için gebelikten bir ay öncesinde başlayarak günlük dört mg folik asit desteği verilmesi önerilmektedir. Daha önce NTD'li fetus veya çocuk hikayesi olanlar veya birinci, ikinci ya da üçüncü derece yakınlarında NTD hikayesi olanlar, insülin bağımlı diyabeti olanlar, folat antagonisti ilaç kullanan kadınlar yüksek risk grubuna girmektedirler (Williams ve ark. 2006).

Genetik danışma, aileye NTD'lerin nedenlerinin, prognozunun, tekrarlama risklerinin, perikonsepsiyonel folik asit desteği gibi koruyucu tedavi ve prenatal tanı olanaklarının anlatılması şeklinde uygulanır (Giesel 2003).

Prenatal tanı ise günümüzde invaziv ve noninvaziv yöntemlerle yapılmaktadır. İnvaziv yaklaşımlar; koryon villus örnekleme, amniyosentez, kordosentez, fetal kan örnekleme ve diğer fetal dokuların elde edildiği yöntemlerdir. Prenatal tanıda anne serumunda veya amniyotik sıvıda alfa-feto protein ölçümü ve fetusun doğumsal anomali açısından USG ile incelenmesi kullanılan başlıca noninvaziv yöntemlerdir (Douglas ve ark. 2021).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

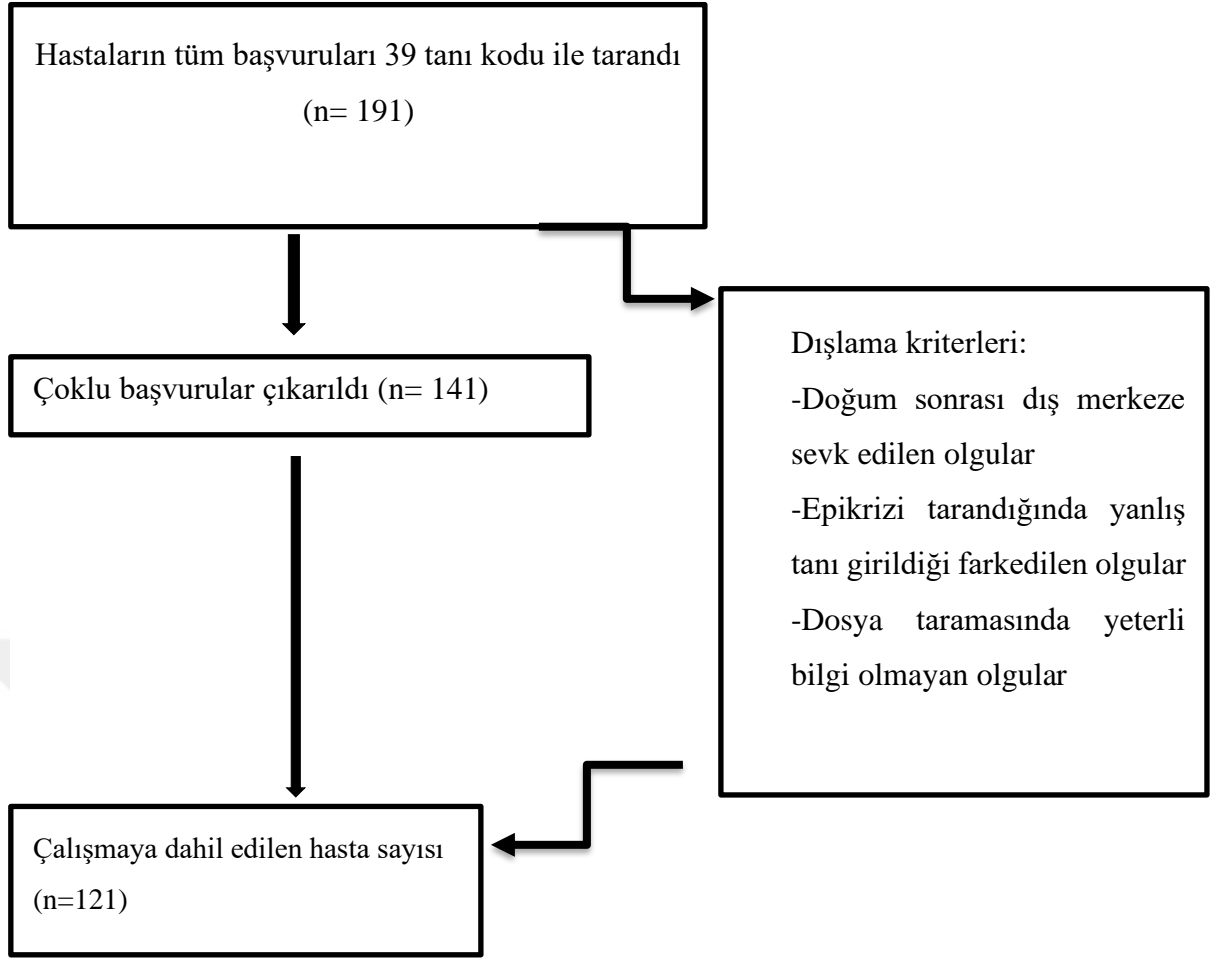
3.1 Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmamızda hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitemizde takip edilmiş olan nöral tüp defektli olguların yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışı boyunca prognozunu, klinik takibini, NTD etiolojisindeki muhtemel faktörleri, sosyodemografik özelliklerini ve taburculuk sonrası yapılan klinik takiplerini inceledik.

3.2 Vaka Seçimi

1 Ocak 2010-30 Haziran 2022 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemizde takip edilmiş olan NTD'li olgular (meningosel, meningomiyelosel, anensefali, ensefalosel ve spina bifida okkulta) çalışmamıza dahil edildi.

Hasta verileri, hastane bilgi sistemi hasta dosyalarından, poliklinik hasta dosyaları ve e-nabız sağlık sistemi üzerinden geriye dönük taranarak elde edildi. Çalışma grubunun tespiti için hastanemize başvuran uluslararası hastalık sınıflaması (ICD; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Proble) kodlarından G95.8, G95.9, G95, G95.0, Q06, Q06.2, Q06.3, Q06.4, Q06.8, Q06.9, Q05, Q05.0, Q05.1, Q05.2, Q05.3, Q05.4, Q05.5, Q05.6, Q05.7, Q05.9, Q05.8, Q76.0, Q76.4, Q76 (Spinal kord malformasyonları ve spina bifida alt grupları), Q03/3, Q03.9, Q07, Q07.8, Q07.9 (SSS konjenital malformasyonları ve konjenital hidrosefali alt grupları), Q00, Q00.0, Q00.1, Q00.2 (Anensefali ve alt grupları), Q01, Q01.0, Q01.1, Q01.2, Q01.8, Q01.9 (Ensefalosel ve alt grupları) olmak üzere toplam 39 tane tanı hastanemizdeki bilgi sistemi üzerinden geriye yönelik tarandı. Tarama sonucunda 39 tanı koduyla girilen toplam 191 tane hastane başvurusuna ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilen vakalar Şekil 3.1'de gösterilmektedir.



Şekil 3. 1 Çalışmanın şeması

3.3 Vaka Takibi

Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitemizde takip edilmiş olan olguların aşağıda tanımlanan demografik verileri ve klinik özellikleri hastane kayıtlarından ve hasta dosyalarından retrospektif olarak derlenerek kayıt altına alındı. Hastanın cinsiyeti, doğum kilosu, doğum haftası, yatış süresi, anne yaşı, anne-baba akrabalığı, düşük ya da ölü doğum varlığı, gebelik sırasında hipertermi, alkol, sigara maruziyeti kaydedildi.

Gebelik döneminde ve öncesinde folik asit kullanılıp kullanılmadığı, annede epilepsi tanısı olup olmadığı, antiepileptik kullanımı araştırıldı.

NTD'li olgularda lezyonunun tipi, anatomik seviyesi not edildi. Kraniyal MRG, spinal MRG, ekokardiyografi raporları incelendi. Anamnezlerde ek anomali olup olmadığı kaydedildi.

NTD olguların onarım zamanı, ventriküloperitoneal şant ihtiyacı, tekrarlayan operasyon varlığı, kanıtlanmış veya klinik şant enfeksiyonu, menenjit öyküsü, nörojenik mesane gelişip gelişmediği, taburculuk sonrası hastane yatışı gerektirecek enfeksiyon

varlığı, ilerleyen dönemde multidisipliner yaklaşıma uygun diğer bölümlerce takibinin yapılıp yapılmadığı incelendi.

Hastaların mortalitesi incelendi. Hastane bilgi sistemimizde kayıtlı olan ve hastanemizde ölen hastaların yaşam süresi bilinirken, ölüm zamanı bilinmeyen hastaların E-nabız üzerinden ölüm bilgilerine erişildiği için yaşam süreleri belirlenemedi.

Hastaların mortalitesi ile gelişen nörolojik,ürolojik ve ortopedik komplikasyonların ilişkisi değerlendirildi.

3.4 İstatistiksel Analiz

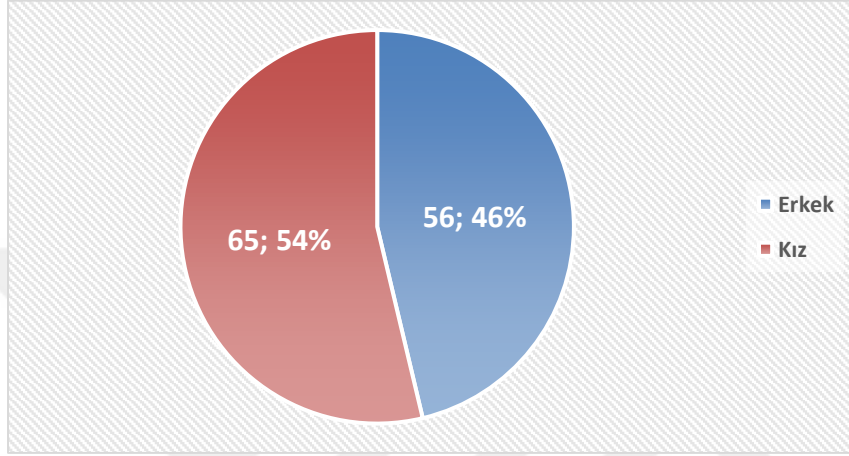
İstatistiksel analiz SPSS (IBM SPSS Statistics V22.0, SPSS Inc., USA) paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel analizde frekans, yüzdelik, minimum, maksimum ve ortalama \pm standart sapma değerleri belirlendi. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar chi-square testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Gruplar arasındaki farklılıklar normal dağılıma sahip sürekli değişkenler için Student's t testi ve normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann-Whitney *U* testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bonferroni düzeltmeli One-Way ANOVA testi kullanıldı. Varsayımların sağlanmaması durumunda Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu'ndan 01.07.2022 tarih ve 2022/3868 sayılı karar ile etik onay alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada ocak 2010-haziran 2022 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde NTD tanısıyla izlenen 121 yenidoğan bebek retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya alınan NTD'li hastaların 56'sı (%46,3) erkek, 65'i (%53,7) kız idi. Çalışmaya katılan hastaların cinsiyete göre dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4. 1 Çalışmaya katılan hastaların cinsiyete göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama doğum ağırlığı $2843,1 \pm 522,5$ gr idi. Ortalama gebelik haftası $36,9 \pm 1,8$ hafta olarak saptandı. Hastaların doğum ağırlığı ve doğum haftaları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Hastaların doğum ağırlığı ve gebelik haftalarının dağılımı

Özellikler	Mean±SD	Median (min-mak)
Doğum ağırlığı (gr)	$2843,1 \pm 522,5$	2880 (1110 - 4220)
Gebelik haftası	$36,9 \pm 1,8$	37 (31 - 40)

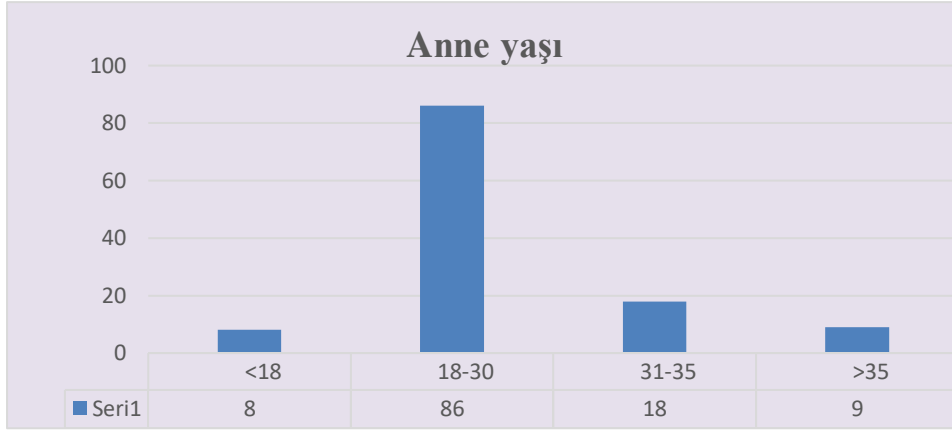
Hastaların doğum şekillerine bakıldığında 11 (%9,1) hasta NSVY, 110 (%90,9) hasta ise C/S ile doğmuştu. Bu vakaların 68'inde (%56,2) prematür doğum, 53'ünde (%43,8) miad doğum öyküsü vardı. Anne-baba arasındaki akrabalık durumu incelendiğinde 24 (%19,8) çift arasında akrabalık bulundu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2 Hastaların demografik özellikleri

Özellikler	n (%)
Doğum Şekli	
Normal spontan vajinal yol	11 (9,1)
Sezeryan	110 (90,9)
Gebelik haftası	
<32	3 (2,5)
32-37	65 (53,7)
>37	53 (43,8)
Doğum Ağırlık (gr)	
<2500	29 (24,1)
2500-4000	89 (73,6)
>4000	3 (2,5)
Akrabalık	
Var	24 (19,8)
Yok	97 (80,2)

Gebelik haftası incelendiğinde hastaların üçü (%2,5) 32 haftanın altında erken preterm iken, 65'i (%53,7) 32-37 haftalar arasında olduğu tespit edildi. Hastaların 53'ü (%43,8) ise 37 haftanın üzerinde termdi. Hastalardan 2500 gr altında doğan bebekler düşük doğum ağırlıklı, 2500-4000 gr doğan bebekler normal doğum ağırlıklı, 4000 gr bebekler ise yüksek doğum ağırlıklı kabul edildi. Hastaların 29'u (%24,0) düşük doğum ağırlıklı tespit edilirken 89'u (%73,6) normal doğum ağırlıklı saptandı. Hastaların üçününün (%2,4) yüksek doğum ağırlıklı olduğu görüldü.

Annelerin sekizinin (%6,6) 18 yaş altında, 86'sının (%71,1) 18-30 yaş arasında olduğu tespit edildi. Annelerden 18'i (%18) 31-35 yaş arasında, dokuzu (%7,4) ise 35 yaş üstünde olduğu görüldü. Annelerin yaşları 17 ile 48 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması 26,5±6 yıl idi. Çalışmaya katılan hastaların anne yaşının dağılımı Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

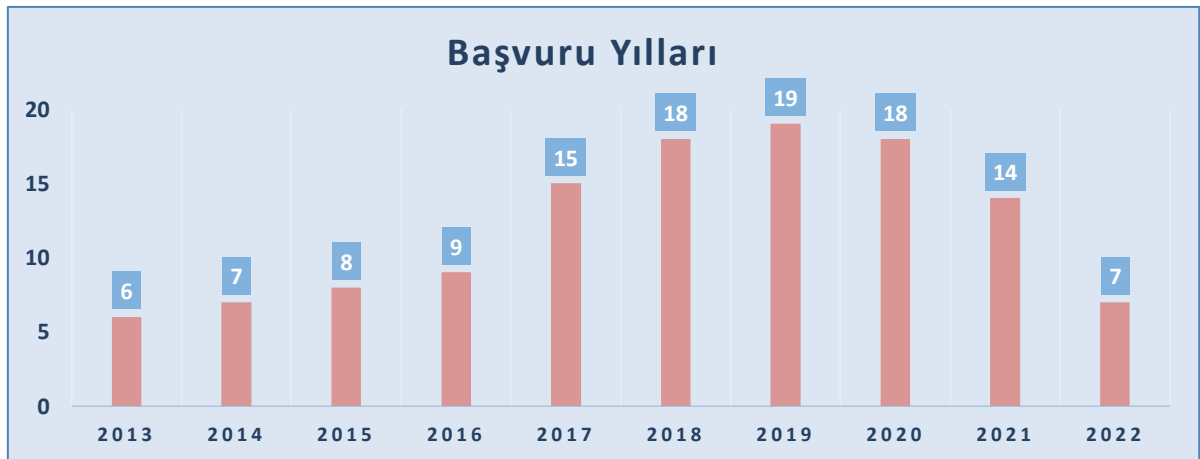


Şekil 4. 2 Çalışmaya katılan hastaların anne yaşının dağılımı

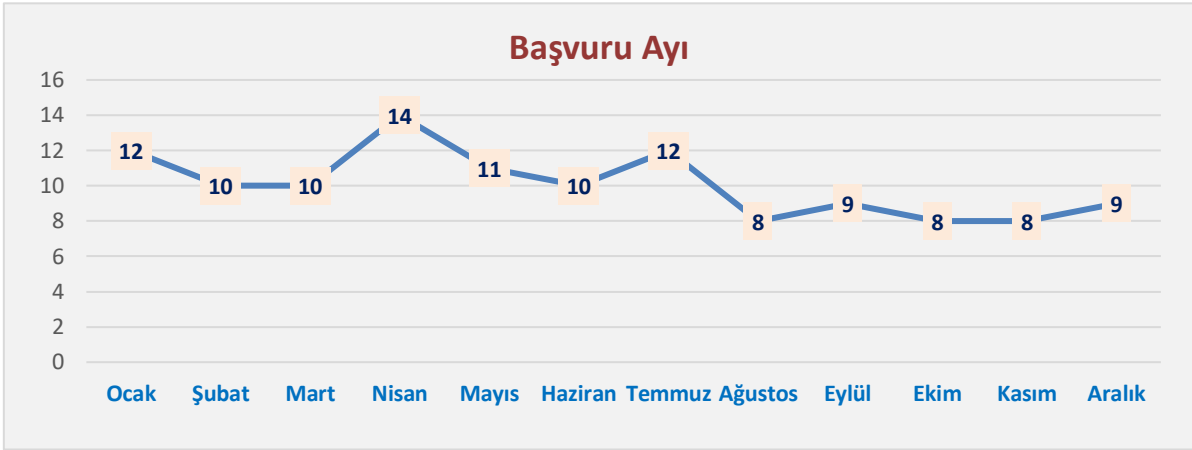
Annelerin gebelik sayıları karşılaştırıldığında ilk gebeliği olan 39 (%32,2), ikinci gebeliği olan 27 (%22,3), üçüncü gebeliği olan 20 (%20,7), dört ve daha fazla gebelik geçiren anne sayısı 30 (%24,7) olarak belirlendi. Annelerin prenatal kayıp sayısı ortalama $0,43 \pm 0,90$ olarak tespit edildi. Prenatal kaybın en az bir, en fazla altı olduğu görüldü. Ölü doğum öyküsü olan sekiz (%6,6) anne saptandı.

Hastaların ikamet ettikleri bölgeler değerlendirildiğinde kırsal kesimde yaşayan 63 (%52,0) aile, merkezde bulunanlar 58 (%47,9) aile olarak tespit edildi. Hastaların beşi (%4,1) Suriye uyruklu idi.

Başvuru yıllarına bakıldığında zaman en sık başvuru 2019 yılında 19 hasta, bunu takiben 2018 ve 2020 yıllarında 18 hasta tespit edildi. Hastaların başvuru ayı incelendiğinde en sık Nisan ayı olduğu görüldü. Bunu Temmuz ve Mayıs ayı izlemekteydi. Hastaların başvuru yılı ve başvuru ayı Şekil 4.3 ve 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. 3 Başvuru yıllarının dağılımı

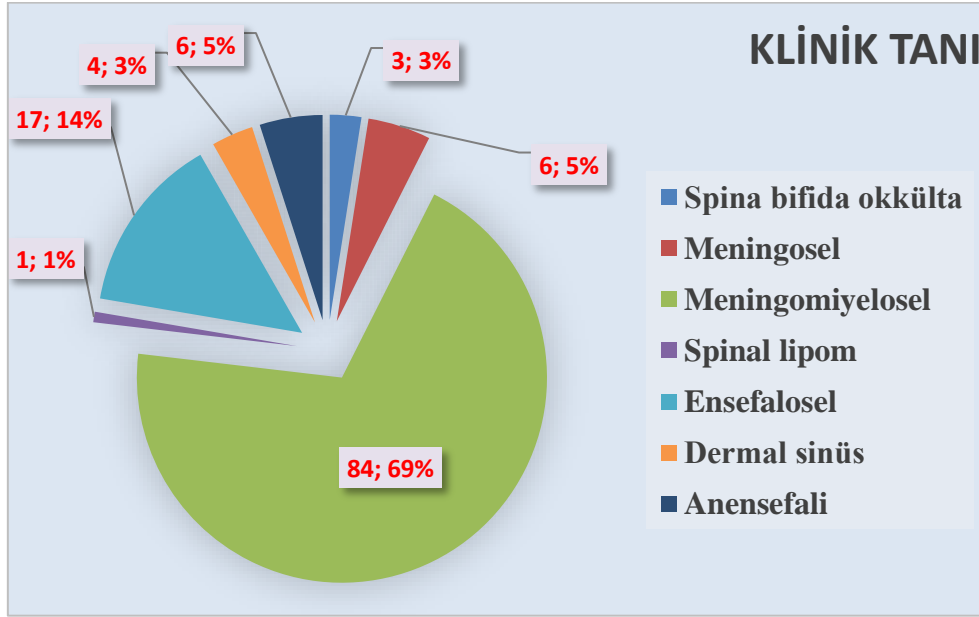


Şekil 4. 4 Başvuru aylarının dağılımı

121 hastanın dosya bilgilerinde folik asit kullanımı incelendiğinde 96 hastanın bilgilerine erişildi. Hastaların 25'inde folik asit kullanımıyla ilgili bilgi yoktu. Annelerin folik asit kullanımı sorgulandığında 48'inin (%39,66) kontrol için gitmiş olduğu aile hekimi veya kadın doğum uzmanı tarafından önerilen folik asit desteğini düzensiz de olsa kullanmış olduğu öğrenildi. Prekonsepsiyonel dönemde ise hastaların sadece ikisinin (%1,65) folik asit kullandığı öğrenildi. Gebelik döneminde 75 annenin (%61,98) demir ve vitamin D preparatları kullandığı öğrenildi. Annelerin 15'inin ise dosya bilgilerinde multivitamin kullanımına ilişkin bilgi saptanmadı.

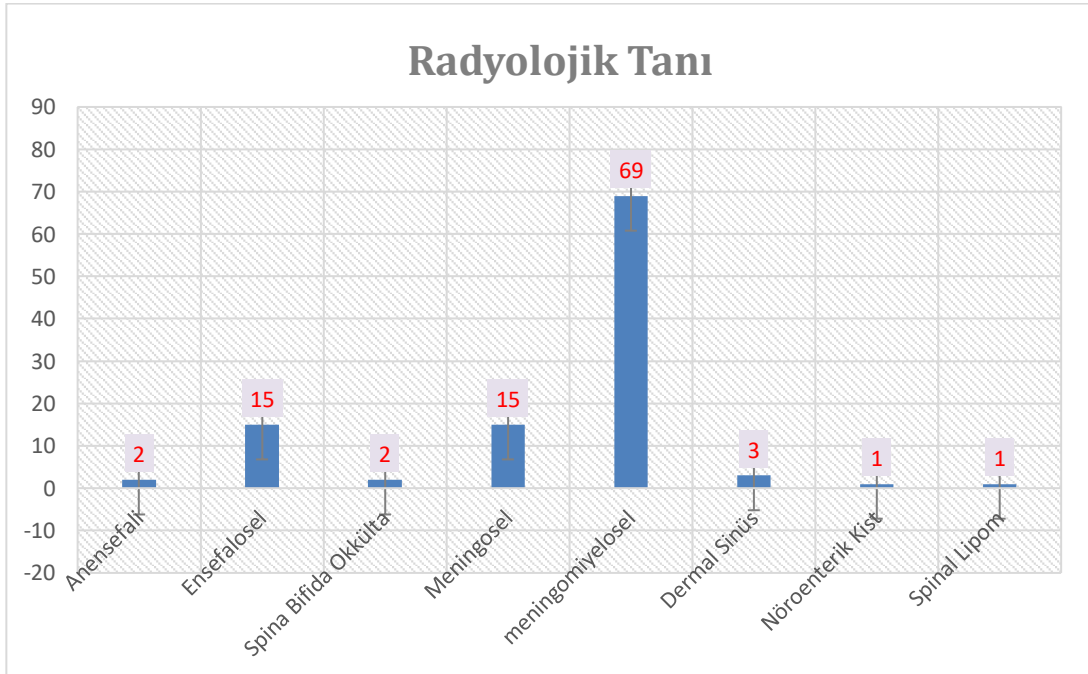
Gebelik boyunca hastaların 99'unun (%81,8) ayda bir kez düzenli olarak doktor kontrollerine gittikleri öğrenildi. Gebelikte geçirilen ateşli hastalık yönünden değerlendirildiğinde; annelerin dördünün (%3,30) prenatal dönemde ateşli hastalık geçirdiği saptandı. Çalışmamızda üç (%2,47) annenin antiepileptik ilaç (valproik asit) kullanım öyküsü mevcuttu. İlk üç ayda sigara kullanmış olan anne sayısı 11 (%9,09) olarak saptandı. Gebelik dönemde alkol kullanan yoktu. Annelerde bilinen radyasyon maruziyet öyküsü yoktu.

Tüm hastalara ayrıntılı nörolojik muayene yapıldı. Klinik tanılarda en sık meningo Miyelomal 84 (%69,4), ikinci sıklıkta ensefalomal 17 (%14) bulundu. Üçüncü sıklıkta meningo sel ve anensefali olan altı (%5) hasta, spina bifida okkulta olan dört (%3), dermal sinüs olan üç (%3), spinal lipomu olan bir (%1) hasta olarak tespit edildi. Klinik tanılarının dağılımı Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4. 5 Klinik tanıların dağılımı

Hastalara tanı sürecinde beyin ve spinal MRG yapıldı. Hastalardan beş tanesine (%4,1) doğum sonrası yaşam bulguları stabil olmaması nedeniyle görüntüleme yapılamamıştır. MRG yapılan hastalar değerlendirildiğinde; radyolojik olarak 71 (%61,2) hastada meningomyelose tanısı konuldu. Bu tanıyı 15 (%12,9) hasta ile ensefalose ve meningose izledi. Hastaların radyolojik tanıların dağılımı Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



Şekil 4. 6 Radyolojik tanıların dağılımı

Hastaların patolojik tanıları da klinik ve radyolojik tanılarıyla uyumluydu. En sık meningomyelose 70 (%76,9) hastaya, ikinci sıklıkta ise 10'ar (%8,3) hastaya ensefalose

ve meningoel tanısı konuldu. Hastaların patolojik tanılarının dağılımı Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 3 Patoloji tanılarının değerlendirilmesi

Patolojik Tanı	n (%)
Meningomiyelose	70 (76,9)
Ensefalose	10 (8,3)
Meningose	10 (8,3)
Dermal sinüs	1 (0,8)
Total	91 (75,2)

NTD tiplerine bakıldığında en sık görülen meningoel tanılı hastaların 47'sinin (%55,95) kız, 37'sinin (%44,05) erkek olduğu görüldü. Hastaların NTD tipleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p= 0,752). NTD tipi ve cinsiyet ilişkisi Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4 Nöral tüp defekti tipi ve cinsiyet ilişkisi

Nöral Tüp Defekti Tipi	Erkek n (%)	Kız n (%)	Toplam n (%)	p
Meningomiyelose	37 (44)	47 (55,9)	84 (69,4)	
Ensefalose	8 (47,1)	9 (52,9)	17 (14)	
Meningose	3 (50,0)	3 (50,0)	6 (4,9)	
Anensefali	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (4,9)	0,752
Spina bifida okkulta	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (2,4)	
Spinal lipom	0 (0)	1 (100)	1 (0,8)	
Dermal sinüs	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (3,3)	
Toplam	56 (46,3)	65 (53,7)	121	

NTD'li hastalar doğum ağırlıklarına göre karşılaştırıldığında; meningoeliteli olan hastaların 64'ünün (%76,2) normal doğum ağırlığında olduğu saptanırken 19'unun (%22,6) düşük doğum ağırlıklı doğduğu tespit edildi. Meningoeliteli bir (%1,2) hastanın yüksek doğum ağırlıklı doğduğu tespit edildi. Ensefalose ile doğan 10 (%58,8) hasta normal doğum ağırlıklı, beşi (%29,4) düşük doğum ağırlıklıydı. NTD tipi ve hastaların doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmadı (p= 0,147). NTD'li hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5 Nöral tüp defektli hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı

Nöral Tüp Defekti Tipi	Doğum Ağırlığı (Gr)			Toplam	p
	<2500	2500-4000	>4000		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Meningomiyelozel	19 (22,6)	64 (76,2)	1 (1,2)	84 (69,4)	
Ensefalozel	5 (29,4)	10 (58,8)	2 (11,8)	17 (14)	
Meningozel	0 (0)	6 (100)	0 (0)	6 (4,9)	
Anensefali	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0)	6 (4,9)	0,147
Spina bifida okkulta	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0)	4 (3,3)	
Dermal sinüs	0 (0)	3 (100)	0 (0)	3 (2,4)	
Spinal lipom	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (0,8)	
Toplam	29 (24)	89 (73,6)	3 (2,4)	121	

NTD'li hastalar gebelik haftasına göre incelendiğinde; meningomiyelozeli olan hastaların 47'sinin (%56) prematüre olduğu tespit edilirken 37'sinin (%44,0) term doğum olduğu saptandı. NTD tipi ve hastaların gebelik haftası istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0,255). NTD'li hastaların gebelik haftasına göre dağılımı Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6 Nöral tüp defektli hastaların gebelik haftasına göre dağılımı

Nöral Tüp Defekti Tipi	Gebelik Haftası			Toplam	p
	<32	32-37	>37		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Meningomiyelozel	1 (1,2)	46 (54,8)	37 (44)	84 (69,4)	
Ensefalozel	1 (5,9)	12 (70,6)	4 (23,5)	17 (14)	
Meningozel	0	1 (16,7)	5 (83,3)	6 (5)	
Anensefali	1 (16,7)	2 (33,3)	3 (50)	6 (5)	0,255
Spina bifida okkulta	0	2 (50)	2(50)	4 (3,3)	
Dermal sinüs	0	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (2,5)	
Spinal lipom	0	1 (100)	0	1 (0,8)	
Toplam	3 (2,5)	65 (53,7)	53 (43,8)	121	

NTD'li hastalar anne yaş gruplarına göre incelendiğinde; meningomiyelozelli hastaların 62'sinin (%73,80) anne yaşı 18-30 yaş arasında tespit edildi. On hastanın

(%11,90) annesi 31-35 yaş arasında tespit edilirken 35 yaşın üzerinde altı anne, 18 yaşın altında ise altı (%7,14) anne saptandı. Ensefalosel ile doğan hastaların dokuzunda (%53,0) anne yaşı 18-30 yaş arasında iken altısının (%35,2) 31-35 yaş arasında olduğu tespit edildi. Ensefalosel ile doğan hastaların ikisinde (%11,8) anne yaşı 35 yaşın üzerinde olduğu görüldü. NTD tipi ve hastaların anne yaşları istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı bir fark saptanmadı (p= 0,442). NTD'li hastaların anne yaşları gruplara göre dağılımı Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7 Nöral tüp defektli hastaların anne yaşlarının gruplara göre dağılımı

Nöral Tüp Defekti Tipi	Anne Yaşı				Total	p
	<18	18-30	31-35	>35		
Meningomiyelosel	6 (7,1)	62 (73,9)	10 (11,9)	6 (7,1)	84 (69,4)	
Ensefalosel	0	9 (53)	6 (35,2)	2 (11,8)	17 (14)	
Meningosel	1 (16,7)	4 (66,6)	1 (16,7)	0	6 (4,9)	
Anensefali	0	6(100)	0	0	6 (5)	0,442
Spina bifida okkulta	1 (25)	2 (50)	1 (25)	0	4 (3,3)	
Dermal sinüs	0	2 (66,7)	0	1 (33,3)	3 (2,5)	
Spinal lipom	0	1 (100)	0	0	1 (0,9)	
Toplam	8 (6,6)	86 (71)	18 (14,8)	9 (7,4)	121	

NTD'lerin anatomik yerleşim bölgesine göre inceleme yapıldığında, 30 (%24,8) hastada en sık lumbosakral bölge, 24 (%19,8) hastada lombar bölge ve 22 (%18,2) hastada torakolumbar bölgede yerleşim gösterdiği tespit edilmiştir. Ensefaloselli hastalarımızın hepsi oksipital yerleşimli idi. Anensefali olguların lokalizasyonu da frontal ve parietal bölge yerleşimliydi. NTD'li hastaların anatomik yerleşim yerlerine göre dağılımı Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8 Nöral tüp defektli hastaların anatomik yerleşim yerlerine göre dağılımı

Nöral Tüp Defekti Lokalizasyonu	n (%)
Lumbosakral	30 (24,8)
Lombar	24 (19,8)
Torakolumbar	22 (18,2)
Oksipital	18 (13,2)
Sakral	14 (11,6)
Torakal	6 (5)
Kranial (frontal-parietal)	5 (4,1)
Oksipitoservikal	3 (2,5)
Servikal	1 (0,8)
Toplam	121 (100)

Hastaların beyin MRG bulgularına göre, NTD'li hastaların nörolojik anomalileri incelendiğinde; en sık bulgu olan hidrocefali 78 (%64,4) hastada saptandı. Hastalarda ikinci sıklıkta kolposefali (%44,8) üçüncü sıklıkta ise Arnold Chiari malformasyonu (%38) görüldü. Arnold Chiari malformasyonu görülen olguların 35'inde (%30) Chiari II, beşinde (%4,3) Chiari I, üçünde (%2,5) Chiari III malformasyonu saptandı. Korpus kallozum anomalisi 41 (%35,3) hastada mevcuttu. Korpus callosum anomalisinde hastaların 28'inde (%24,1) total agenezi, 13'ünde (%11,2) parsiyel agenezi görüldü. Hastaların spinal MRG sonuçlarına göre 38'inde (%32,7) tethered kord, 13'ünde (%11,2) siringohidromyeli görüldü. Beş (%4,3) hastada sakral agenezi saptandı. Hastaların MRG sonuçlarına göre nörolojik anomalileri Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4. 9 Hastaların manyetik rezonans görüntüleme sonuçlarına göre nörolojik bulgular

Nörolojik anomaliler	n (%)
Hidrocefali	78 (67,2)
Kolposefali	52 (44,8)
Chiari malformation	43 (38)
Chiari malformation I	5 (4,3)
Chiari malformation II	35 (30)
Chiari malformation III	3 (2,5)
Corpus callosum	41 (35,3)
Total agenezi	28 (24,1)
Parsiyel agenezi	13 (11,2)
Tethered kord	38 (32,7)
Siringohidromyeli	13 (11,2)
İmmatür beyaz cevher	7 (6)
Serebellum displastik tonsiller	6 (5,3)
Beyin hipoplazi	5 (4,3)
Serebellum hipoplazi	5 (4,3)
Sakral agenezi	5 (4,3)
İnterhemisferik kist	3 (2,5)
Septum pellucidum yokluğu	2 (1,7)
Pakigri	2 (1,7)
Nöroenterik kist	2 (1,7)
Dismorfik tectum	2 (1,7)
Dandy Walker varyantı	1 (0,8)
Kolobom kisti	1 (0,8)

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 109'unda (%90) nörolojik komplikasyon (parapleji, konvülsiyon, Chiari malformasyonu, tethered kord sendromu) mevcuttu. Komplikasyon durumu cinsiyet, doğum ağırlığı, gebelik haftası, doğum şekli, anne yaşı açısından karşılaştırıldı. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların 58'i (%46,3) kız iken 51'i (%83,9) erkek idi. Nörolojik komplikasyon gelişen hastalar cinsiyete göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p= 0,490$). Hastalarda nörolojik komplikasyon gelişme durumu demografik verilere göre karşılaştırılması Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Nörolojik komplikasyon gelişme durumu doğum ağırlığı, gebelik hafta, doğum şekli, anne yaşına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark

saptanmadı. Hastaların nörolojik komplikasyonları anatomik lezyon seviyesine göre incelendiğinde; en sık lumbosakral bölgede lezyonu olan 30 hasta görülürken lomber bölgede lezyonu olan 23 hasta ikinci sıklıkta görülmekte idi.

Tablo 4.10 Hastaların nörolojik komplikasyon gelişme durumu demografik verilere göre karşılaştırılması

Özellikler	Nörolojik komplikasyon			p
	Yok n (%)	Var n (%)	Total n (%)	
Cinsiyet				
Erkek	5 (9)	51 (91)	56 (46,3)	0,490
Kız	17 (10,8)	58 (89,2)	65 (53,7)	
Doğum Ağırlığı (gr)				
<2500	1(3,4)	28 (96,6)	29 (24)	0,164
>2500	11 (12)	81(88)	92 (76)	
Gebelik Haftası	0	3 (100)	3 (2,5)	0,514
<32	5 (7,7)	60 (92,3)	65 (53,7)	
32-37				
>37	7 (13,2)	46 (86,8)	53 (43,8)	
Doğum Şekli				
Normal spontan vajinal yol	3 (27,2)	8 (72,8)	11 (9,1)	0,078
Sezeryan	9 (8,2)	101 (91,8)	110 (90,9)	
Anne Yaşı (yıl)				
<18	1 (12,5)	7 (87,5)	8 (6,6)	0,730
18-30	7 (8,1)	79 (91,9)	86 (71)	
31-35	3 (21,5)	11 (78,5)	14 (11,6)	
>35	1 (11,1)	8 (88,9)	9 (7,4)	
Toplam	20	109	121	

Hastalar nörolojik komplikasyon açısından NTD tiplerine göre karşılaştırıldığında meningesel ve meningomiyelosele ile doğan hastalarda daha sık olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = <0,001$). Hastaların nörolojik komplikasyon açısından NTD tiplerine karşılaştırılması Tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11 Hastaların nörolojik komplikasyon açısından nöral tüp defekti tiplerine karşılaştırılması

Nöral Tüp Defekti Tipi	Nörolojik komplikasyon			P
	Yok n (%)	Var n (%)	Total n (%)	
Meningomiyelose	4 (4,8)	80 (95,2)	84 (69,4)	
Ensefalose	1 (5,9)	16 (94,1)	17 (14)	
Meningose	1 (16,7)	5 (83,3)	6 (4,9)	
Anensefali	1 (16,7)	5 (83,3)	6 (4,9)	<0,001
Spina bifida okkulta	4 (80)	1 (20)	5 (4,1)	
Dermal sinüs	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (2,5)	
Toplam	12 (9,9)	109 (90,1)	121	

NTD'li hastaların 74'ünde (%61,1) ortopedik anomaliler saptandı. Hastalarda ortopedik deformitelerden en sık skolyoz (%42,9) görülmekteydi. İkinci sıklıkta pes ekinovarus (%19,8) tespit edildi. Gelişimsel kalça displazisi beş (%4,1) hastada tespit edildi. El ayak deformitesi dördünde (%3,3) görülürken vertebra anomalileri 6 (%5) hastada görüldü. Hastalarımızda görülen ortopedik anomaliler Tablo 4.12'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 12 Nöral tüp defektli hastalarda ortopedik anomaliler

Ortopedik anomaliler	n (%)
Skolyoz	52 (42,9)
Pes ekinovarus	24 (19,8)
Vertebra anomali	6 (5)
Lomber kifoz	6 (5)
Gelişimsel kalça displazisi	5 (4,1)
El ve ayak parmak deformitesi	4 (3,3)
Sindaktili	2 (1,7)
Polidaktili	2 (1,7)
Göğüs kosta deformitesi	1 (0,8)

Çalışmamızda ortopedik komplikasyonu olan hastalar cinsiyet, doğum ağırlığı, gebelik hafta, doğum şekli, anne yaşı ve akrabalık açısından karşılaştırıldı. Ortopedik komplikasyon gelişen hastaların 25'i (%38,5) kız iken 19'u (%34) erkek idi. Ortopedik komplikasyon gelişen hastalar cinsiyete göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı

bir ilişki saptanmadı ($p= 0,537$). Ortopedik komplikasyonlar doğum ağırlığı, gebelik hafta, doğum şekli, anne yaşı ve akrabalık durumuna göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında da anlamlı bulunmadı. Hastaların ortopedik komplikasyon gelişme durumu demografik verilere göre karşılaştırılması Tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.13 Hastaların ortopedik komplikasyon gelişme durumu demografik verilere göre karşılaştırılması

Özellikler	Ortopedik komplikasyon			p
	Yok n (%)	Var n (%)	Total n (%)	
Cinsiyet				
Erkek	22 (39,3)	34 (60,7)	56 (46,3)	0,537
Kız	25 (38,5)	40 (61,5)	65 (53,7)	
Doğum Ağırlık (gr)				
<2500	9 (31)	20 (69)	29 (24,8)	0,222
>2500	38 (41,3)	54 (58,7)	92 (75,2)	
Doğum hafta				
<32	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (2,5)	0,346
32-37	22 (33,8)	43 (66,2)	65 (53,8)	
>37	23(43,4)	30 (56,6)	53 (43,7)	
Doğum Şekli				
Normal spontan vajinal yol	8 (72,7)	3 (27,3)	11 (9,1)	0,163
Sezeryan	39 (35,5)	71 (64,5)	110 (90,9)	
Anne Yaşı (yıl)				
<18	4 (50)	4 (50)	8 (6,7)	0,224
18-30	32 (37,2)	54 (62,7)	86 (71,1)	
31-35	5 (27,8)	13 (72,2)	18 (14,9)	
>35	6 (66,7)	3 (33,3)	9 (7,3)	
Toplam	47 (38,9)	74 (61,9)	121	

NTD'li hastaların ortopedik komplikasyonları NTD tipine göre karşılaştırıldığında; meningoşizelloid hastaların 56'sında (%66,7) ortopedik komplikasyon görülmekteydi. Ortopedik komplikasyon görülme ile NTD tipi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,220$). NTD'li hastaların ortopedik komplikasyon dağılımı Tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 14 Nöral tüp defektli hastaların ortopedik komplikasyon dağılımı

Nöral Tüp Defekti Tipi	Ortopedik komplikasyon			p
	Yok n (%)	Var n (%)	Total n (%)	
Meningomiyelosele	28 (33,3)	56 (66,7)	84 (69,4)	0,220
Ensefalosele	7 (41,2)	10 (58,8)	17 (14)	
Meningosele	3 (50)	3 (50)	6 (4,9)	
Anensefali	3 (50)	3 (50)	6 (4,9)	
Spina bifida okkulta	3 (60)	2 (40)	5 (4,1)	
Dermal sinüs	3 (100)	0	3 (2,5)	
Toplam	47 (61,9)	74 (38,9)	121 (100)	

Üriner sistem anomalileri incelendiğinde olguların 69'unda (%57) anomali saptandı. En sık ürolojik komplikasyon nörojenik mesane 46 hastada (%38) tespit edildi. Hidronefroz ikinci sıklıkta 13 hastada (%10,7) görüldü. At nalı böbrek, multikistik displastik böbrek, polikistik böbrek, ureteropelvik darlık ikişer hastada izlenmekteydi. Ayrıca birer hastada nefrokalsinozis ve renal agenezi görüldü. NTD'li hastalarda üriner sistem anomalileri Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 15 Nöral tüp defektli hastalarda üriner sistem anomalileri

Üriner sistem anomalileri	n (%)
Nörojenik mesane	46 (38)
Hidronefroz	13 (10,7)
At nalı böbrek	2 (1,6)
Multikistik displastik böbrek	2 (1,6)
Ureteropelvik darlık	2 (1,6)
Polikistik böbrek	2 (1,6)
Nefrokalsinozis	1 (0,8)
Renal Agenezi	1 (0,8)

Çalışmamızda üriner sistem komplikasyonu olan hastalar cinsiyet, doğum ağırlığı, gebelik haftası, doğum şekli, anne yaşı ve akrabalık açısından karşılaştırıldı. Üriner sistem komplikasyonu gelişen hastaların 37'si (%57) kız iken 32'si (%57,2) erkek idi. Üriner sistem komplikasyonu olan hastalar cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,564$). Hastaların üriner sistem komplikasyonu gelişme durumu

demografik verilere göre karşılaştırılması Tablo 4.16’da gösterilmiştir. Üriner sistem komplikasyonları doğum ağırlığı, gebelik hafta, doğum şekli, anne yaşı ve akrabalık durumuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 4. 16 Hastaların nefrolojik komplikasyon gelişme durumu demografik verilere göre karşılaştırılması

Özellikler	Nefrolojik komplikasyon			p
	Yok n (%)	Var n (%)	Total n (%)	
Cinsiyet				
Erkek	24 (42,8)	32 (57,2)	56 (46,3)	
Kız	28 (43)	37 (57)	65 (53,7)	0,564
Doğum Ağırlık (gr)				
<2500	12 (40)	18 (60)	30 (24,8)	
>2500	40 (44)	51 (56)	91 (75,2)	0,436
Doğum hafta				
<32	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (2,5)	
32-37	25 (38,5)	40 (61,5)	65 (53,8)	
>37	25 (47,2)	28 (52,8)	53 (43,7)	0,448
Doğum Şekli				
Normal spontan vajinal yol	7 (63,6)	4 (36,4)	11 (9,1)	
Sezeryan	45 (41)	65 (59)	110 (90,9)	0,129
Anne Yaşı (yıl)				
<18	2 (25)	6 (75)	8 (6,7)	
18-30	36 (41,8)	50 (58,2)	86 (71,1)	
31-35	9 (50)	9 (50)	18 (14,9)	
>35	5 (55,4)	4 (44,6)	9 (7,3)	0,564
Akrabalık				
Hayır	37 (39,8)	56 (60,2)	93 (76,5)	
Evet	12 (50)	12 (50)	24 (19,8)	0,25

NTD olan hastalar üriner sistem komplikasyonu açısından incelendiğinde; meningomiyeloseli olan hastaların 54’ünde (%70,12) üriner sistem komplikasyonu mevcuttu. NTD tipi ile üriner sistem komplikasyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark

tespit edildi (p= 0,002). NTD’li hastaların üriner sistem komplikasyonuna göre dağılımı Tablo 4.17’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 17 Nöral tüp defekti olan hastaların üriner sistem komplikasyonuna göre dağılımı

Nöral Tüp Defekti Tipi	Nefrolojik komplikasyon			p
	Yok n (%)	Var n (%)	Toplam n (%)	
Meningomiyelose	23 (29,9)	54 (70,1)	77 (72,7)	
Ensefalose	10 (66,7)	5 (33,3)	15 (14,2)	
Meningose	3 (60)	2 (40)	5 (4,7)	
Spina bifida okkulta	4 (100)	0 (0)	4 (3,7)	0,002
Dermal sinüs	3 (100)	0 (0)	3 (2,8)	
Anensefali	1 (50)	1 (50)	2 (1,9)	
Toplam	44 (41,5)	62 (58,5)	106	

Çalışmaya alınan meningoel ve meningoel (spina bifida aperta) tanısı konulan hastalar ile diğer NTD tipi olan hastalar karşılaştırıldı. Spina bifida aperta tanısı konulan 90 hastanın 50’si (%55,6) kız iken 40’sinin (%44,4) erkek olduğu görüldü.

Spina bifida apertalı hastaların doğum ağırlığı en düşük 1980 gr iken en yüksek 4130 gr olup ortalama doğum ağırlığı 2875,8 ±421,7 gr idi. Diğer NTD tipi olan hastaların doğum ağırlığı en düşük 1110 gr iken en yüksek 4220 gr olup ortalama doğum ağırlığı 2748,0±743,1 gr idi. Spina bifida aperta ve diğer tiplerde NTD’li hastalar doğum ağırlığına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p= 0,242). Spina bifida aperta ve diğer NTD tipi olan hastaların doğum ağırlığı, gebelik hafta ve anne yaşı açısından karşılaştırılması Tablo 4.18’de gösterilmiştir.

Tablo 4.18 Spina bifida aperta ve diğer tiplerde nöral tüp defektli hastaların doğum ağırlığı, gebelik hafta ve anne yaşı açısından karşılaştırılması

Özellikler	Spina bifida aperta		Diğer NTD tipleri		p
	Mean±SD	Median (Min- mak)	Mean±SD	Median (Min- mak)	
Doğum	2875,8 ±	2865 (1980 -	2748,0 ±	3020 (1110 -	
Ağırlığı (gr)	421,7	4130)	743,1	4220)	0,242
Gebelik haftası	37,0 ± 1,6	37 (31 - 40)	36,5 ± 2,1	37 (32 - 40)	0,193
Anne yaşı (yıl)	26,2 ± 5,9	26 (16 - 41)	27,5 ± 6,2	26 (18 - 48)	0,300

Spina bifida apertalı hastaların gebelik haftası en düşük 31 hafta iken en yüksek 40 haftalık doğduğu tespit edildi. Hastaların ortalama gebelik haftası 37±1,6 hafta olarak saptandı. Diğer NTD tiplerinde ise gebelik haftası en düşük 32 hafta, en yüksek 40 hafta iken ortalama 36,5±2,1 hafta olarak bulundu. Hastaların gebelik hafta spina bifida apertalı hastalar ve diğer tipte NTD'li hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p= 0,193).

Çalışmaya dahil edilen spina bifida apertalı hastaların anne yaşları en düşük 16 yaş iken en yüksek 41 idi. Hastaların ortalama anne yaşları 26,2±5,9 yaş olarak saptandı. Diğer NTD tiplerinde ise anne yaşları en düşük 18, en yüksek 48 yaş iken ortalama 27,5±6,2 yaş olarak tespit edildi. Hastaların anne yaşı spina bifida apertalı hastalar ve diğer NTD'li hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p= 0,300).

Spina bifida aperta ile doğan hastalar ile diğer NTD'li hastalar demografik özellikleri karşılaştırıldı. Spina bifida aperta ile doğan hastaların doğum şekillerine bakıldığında dört (%4,4) hasta NSVY ile, 86 (%95,6) hasta ise C/S ile doğmuştu. Bu vakaların 48'inde (%53,3) prematür doğum, 42'sinde (%46,7) ise matür doğum öyküsü vardı. Diğer tiplerde NTD olan hastaların yedisinin (%63,6) NSVY ile doğduğu öğrenilirken 24'ünün ise (%20,8) C/S ile doğduğu tespit edilmiştir. Hastaların doğum şekli spina bifida aperta ve diğer NTD'li hastalar ile karşılaştırıldığında, diğer tip NTD'li hastalarda NSVY doğumun daha yüksek tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0,002). Spina bifida aperta ve diğer NTD tipleri ile doğan hastaların demografik özellikleri, nörolojik, ürolojik ve ortopedik komplikasyonlarının karşılaştırılması Tablo 4.19'da gösterilmiştir.

Tablo 4.19 Spina bifida aperta ve diğer nöral tüp defekti tipleri ile doğan hastaların demografik veriler, nörolojik, ürolojik ve ortopedik komplikasyonlarının karşılaştırılması

Özellikler	Spina bifida aperta	Diğer nöral tüp defekti tipleri	Toplam	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Doğum Şekli				
Normal spontan vajinal yol	4 (36,4)	7 (63,6)	11 (9,1)	0,002
Sezeryan	86 (78,2)	24 (20,8)	110 (90,9)	
Gebelik haftası				
<32	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (2,5)	0,178
32-37	47 (72,3)	18 (27,7)	65 (53,7)	
>37	42 (79,3)	11 (20,3)	53 (43,8)	
Doğum Ağırlık (Gr)				
<2500	19 (65,5)	10 (34,5)	29 (23,9)	0,095
2500-4000	70 (78,6)	19 (21,4)	89 (73,6)	
>4000	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (2,5)	
Anne Yaşı				
<18 yaş	7 (87,5)	1 (12,5)	8 (6,6)	0,404
18-30 yaş	66 (76,7)	20 (23,3)	86 (71,1)	
31-35 yaş	11 (61,1)	7 (38,9)	18 (14,9)	
>35 yaş	6 (66,7)	3 (33,3)	9 (7,4)	
Toplam	90 (74,4)	31 (25,6)	121 (100)	
Akrabalık				
Hayır	74 (83,1)	19 (67,9)	93 (79,5)	0,073
Evet	15 (16,9)	9 (32,1)	24 (20,5)	
Toplam	89 (76,1)	28 (23,9)	117 (100)	
Nörolojik komplikasyon				
Yok	5 (5,5)	7 (22,6)	12 (9,9)	0,012
Var	85 (94,5)	24 (77,4)	109 (90,1)	
Toplam	90 (74,4)	31 (25,6)	121 (100)	
Ortopedik komplikasyon				
Yok	31 (34,4)	16 (51,6)	47 (38,9)	0,071
Var	59 (65,6)	15 (48,4)	74 (61,9)	
Toplam	90 (74,4)	31 (25,6)	121	
Nefrolojik komplikasyon				
Yok	29 (32,2)	23 (74,2)	52 (43)	<0,001
Var	61 (67,8)	8 (25,8)	69 (57)	
Toplam	90 (74,4)	31 (25,6)	121	

Spina bifida aperta ile doğan hastalar gebelik haftaları incelendiğinde hastaların 47'sinin (%52,2) 32-37 haftalar arasında doğduğu tespit edildi. Hastaların 42'si (%46,7) ise 37 haftanın üzerinde idi. Diğer NTD tipinde olan hastaların 18'inde (%27,7) 32-37 haftalar arasında doğduğu öğrenilirken 11'inde (%20,3) 37 haftanın üzerinde doğduğu tespit edildi. Hastaların sadece ikisinin (%66,7) 32 haftanın altında olduğu saptandı. Gebelik haftası incelendiğinde spina bifida aperta ile doğan hastalarla diğer NTD tipinde olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p= 0,178$).

Spina bifida aperta tanısı konulan hastaların 19'u (%21,1) düşük doğum ağırlıklı tespit edilirken 70'i (%77,8) normal doğum ağırlığında saptandı. Hastaların biri (%1,1) yüksek doğum ağırlıklıydı. Diğer tiplerde NTD olan hastaların 19'u (%21,4) normal doğum ağırlığında tespit edilirken 10'u (%34,5) düşük doğum ağırlıklıydı. Hastaların doğum ağırlıkları, spina bifida aperta ve diğer NTD'li hastalar arasında incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p= 0,095$).

Spina bifida aperta tanısı konulan hastalardan annelerin yedisi (%7,8) 18 yaş altında, 66'sı (%73,3) 18-30 yaş arasında olduğu tespit edildi. Annelerden 11'inin (%12,2) 31-35 yaş arasında, altısının (%6,7) ise 35 yaşın üzerinde olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların annelerin yaş grupları incelendiğinde spina bifida aperta ve diğer NTD'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p= 0,404$).

Spina bifida aperta ile doğan hastaların anne-baba arasındaki akrabalık durumu incelendiğinde spina bifida aperta ile doğan hastaların 15'inde (%16,9) akrabalık tespit edilirken diğer NTD tipinde olan hasta ailelerinin dokuzunda (%32,1) akrabalık saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların anne-baba arasında akrabalık oranları istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı bir fark tespit edilmedi.

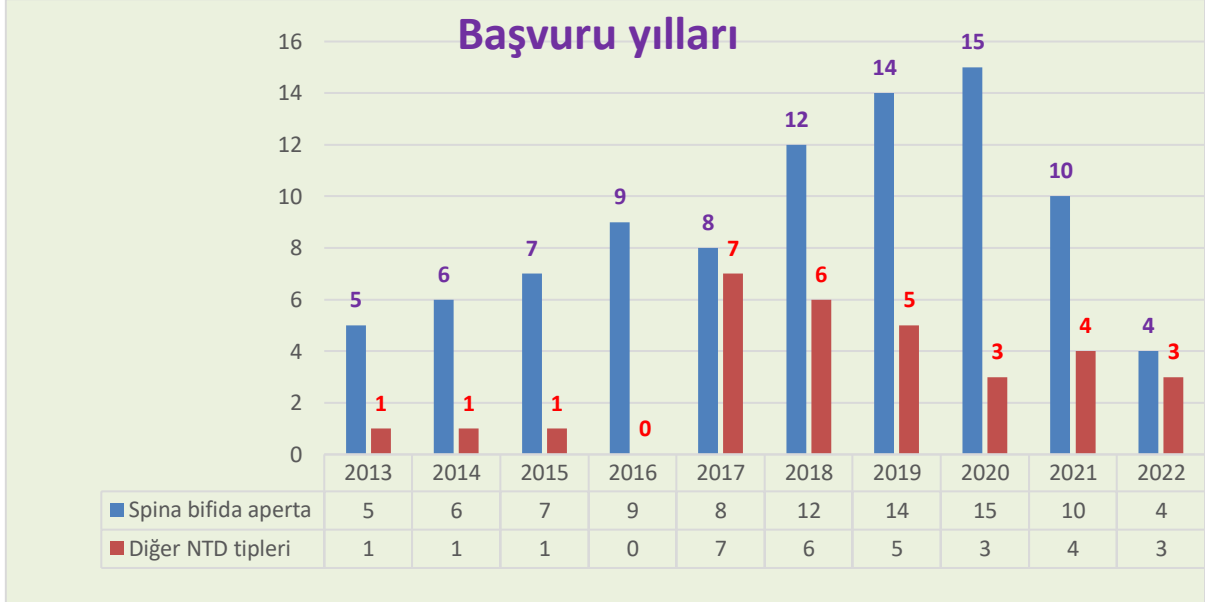
Spina bifida aperta ve diğer NTD'li hastalar nörolojik komplikasyonları açısından incelendiğinde spina bifida aperta ile doğan hastaların nörolojik komplikasyonları daha fazla olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p= 0,012$).

Spina bifida aperta ve diğer NTD'li hastaların ortopedik komplikasyonları açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,071$).

Spina bifida aperta ve diğer NTD'li hastalar üriner sistem komplikasyonları açısından incelendiğinde spina bifida aperta ile doğan hastalarda üriner sistem komplikasyonlarının daha fazla olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=<0,001$).

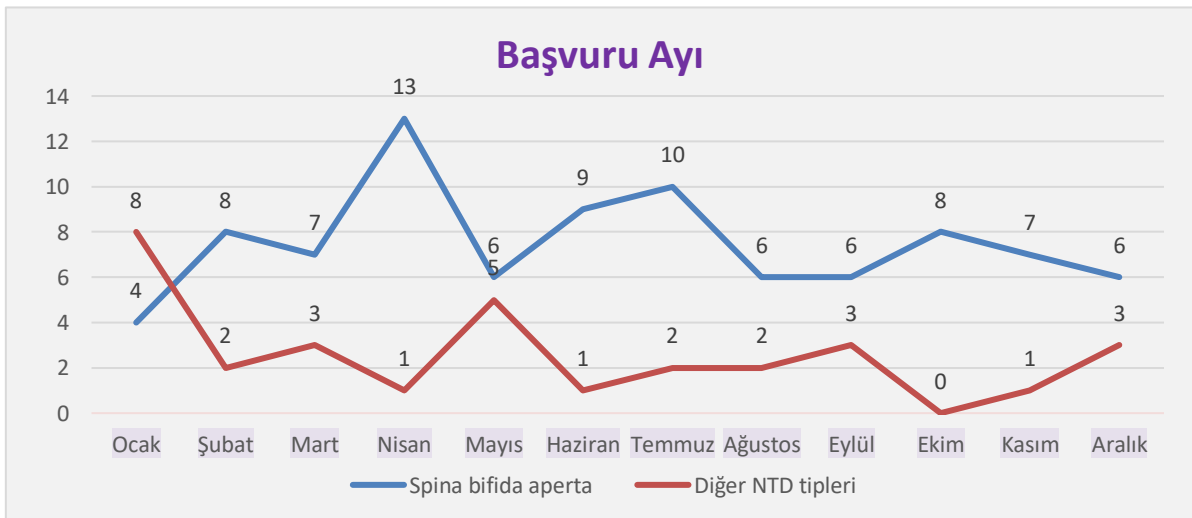
Spina bifida aperta ile doğan hastaların başvuru yılları ve başvuru ayı incelendi. Buna göre en fazla 15 hasta sayısı ile 2020 yılında görülüp bunu 14 hasta ile 2019 yılı izlemekteydi. Diğer NTD'li hastaların en sık başvuru yılı 2017 yılında idi. Hastaların

başvuru yılları spina bifida ve diğer NTD'li hastalar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p= 0,311$). Spina bifida aperta ile doğan hastaların başvuru yılı Şekil 4.7'de gösterilmiştir.



Şekil 4. 7 Spina bifida aperta ve diğer nöral tüp defekti tipleri ile doğan hastaların başvuru yıllarına göre dağılımı

Spina bifida aperta ile doğan hastaların en sık başvurusunun Nisan ayında olduğu tespit edilirken bunu temmuz ve mayıs ayı izlemekteydi. Diğer NTD'li hastaların en sık başvuru ayı ise ocak ayında idi. Hastaların başvuru ayı spina bifida ve diğer NTD'li hastalar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edildi ($p= 0,029$). Hastaların başvuru yılı ve ayı Şekil 4.8'de gösterilmiştir.



Şekil 4. 8 Spina bifida aperta ve diğer nöral tüp defekti tipleri ile doğan hastaların başvuru aylarına göre dağılımı

Spina bifida aperta tanısı alan hastaların en sık lokalize olduğu anatomik lokalizasyon 30 (%33,3) hasta ile lumbosakral bölge saptanmıştır. İkinci sıklıkta 23 (%25,6) hasta lomber bölgede ve üçüncü sıklıkta 21 (%23,3) hasta ile torakolumbar bölgede olduğu görüldü.

Spina bifida aperta ile doğan hastaların anatomik yerleşim yerlerine göre dağılımı Tablo 4.20’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 20 Spina bifida aperta ile doğan hastaların anatomik yerleşim yerlerine göre dağılımı

Spina Bifida Aperta Lokalizasyonu	n (%)
Lumbosakral	30 (33,3)
Lomber	23 (25,6)
Torakolumbar	21 (23,3)
Sakral	9 (10,0)
Torakal	6 (6,7)
Servikal	1 (1,1)
Toplam	90 (100)

Tüm NTD’li olguların 27’sine (%22,3) ekokardiyografi yapıldı. Ekokardiyografiler sonucunda 8 hasta kardiyak açıdan normal olarak değerlendirildi. Doğuştan kalp hastalığı olanlarda ise en sık atriyal septal defekt (%12,9) olduğu saptandı. Hastaların %1,7’sinde ventriküler septal defekt, %11,2’sinde patent foramen ovale görüldü. Ayrıca birer hastada pulmoner hipertansiyon, patent ductus arteriosus ve dekstroardi tespit edildi. NTD’li hastalarda doğuştan kalp hastalığı tipleri Tablo 4.24’te gösterilmiştir.

Tablo 4. 21 Nöral tüp defektli hastalarda doğuştan kalp hastalığı tipleri

Doğuştan Kalp Hastalığı	n (%)
Atriyal septal defekt	15 (12,9)
Patent foramen ovale	13 (11,2)
Normal	8 (6,8)
Ventriküler septal defekt	2 (1,7)
Patent ductus arteriosus	1 (0,8)
Pulmoner hipertansiyon	1 (0,8)
Dekstroardi	1 (0,8)

Endokrinolojik anomaliler incelendiğinde 12 (%10) olguda konjenital hipotroidi saptandı. Ayrıca üç (%2,5) hastada ambigu genitale tanısı konuldu. Diğer sistemler ile ilgili anomalilerde ise dört (%3,3) hastada yarık dudak-damak anomalisi, iki (%1,6) hastada inmemiş testis, üç (%2,5) hastada inguinal herni, üç hastada omfalosel (%2,5) tespit edildi. Down sendromu, Prune Belly sendromu, Mermaid sendromu, Morsier sendromu, Orofasiodigital tip 2 sendromu tanısı birer hastaya konuldu. İki hastaya immün yetmezlik tanısı konuldu. Diğer sistemlere ait anomaliler Tablo 4.22’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 22 Nöral tüp defektli hastalarda diğer sistemler ile ilgili anomaliler

Diğer anomaliler	n (%)
Hipotiroidi	12 (10)
Yarık dudak-damak anomalisi	4 (3,3)
İnguinal Herni	3 (2,5)
Ambigus genitale	3 (2,5)
Omfalosel	3 (2,5)
Strabismus	3 (2,5)
İnmemiş testis	2 (1,6)
Trakeomalazi	1 (0,8)
Koanal atrezi	1 (0,8)
Larengomalazi	1 (0,8)
Anal atrezi	1 (0,8)
Diyafragma hernisi	1 (0,8)
Anoftalmi	1 (0,8)
Cyclopia	1 (0,8)
Sakrokoksigeal teratom	1 (0,8)
Over kisti	1 (0,8)

NTD olguların opere edilmeleri incelendiğinde 101’i (%83,5) ameliyat edildi. Hastaların opere edilme zamanlarına bakıldığında NTD için $2,7 \pm 4,5$ gün (Median: 1,00; Min-max: 0-29 gün) olduğu görüldü. Olguların %65,2’sinin (n= 79) ilk 72 saat içinde opere olduğu tespit edildi. Hastaların 92’sinin (%76) ilk yedi gün içerisinde, dokuzunun (%7,4) ise sekiz günden sonra opere edildiği saptandı.

Olguların 54’üne (%44,6) hidrosefali nedeniyle aynı seansta veya farklı seansta VPŞ uygulandı. Hastaların 11’ine (%20,3) NTD onarım ile eş zamanlı VPŞ takılırken, 31 (%57,4) hastaya yenidoğan yoğun bakımda takibi devam ederken şant takıldı. Yenidoğan sonrası

dönemde 12 (%22,2) hastanın şant ihtiyacı oldu ve bu hastalardan dokuzunun ilk 72 saat içinde opere olan grupta olduğu görüldü.

Takip dönemlerinde şant takılmış olan 20 (%37) olguda şant revizyonları yapıldı. VPŞ operasyonundan sonra 15 (%27,7) hastada şant menenjit gelişti. Şant takılmamış olan hastaların 13'ü (%19,4) menenjit nedeniyle tedavi edildi. Hastaların 18'inde (%14,8) BOS kültüründe mikroorganizma üremesi olmadı. Hastaların dördünde (%3,3) *Acinetobacter baumannii*, üçünde (%2,4) *Klebsiella pneumoniae*, bir tanesinde *candida* üremesi saptandı.

Hastaların mortalitesi 28 hasta (%23,1) olarak belirlendi. Ölen 28 hastadan 8 tanesi öldüğünde bizim hastanemize başvurmamıştı. Kalan 20 hasta hastanemizde öldü. Ölen hastalardan merkezimizde ölenlerin yaşam süresini bilirken, dış merkezde ölen olgularımızın ölüm tarihine ulaşılamadı ancak ölüm bilgisine E-nabız üzerinden erişildi. Ölen 28 hastanın 16'sı yenidoğan döneminde (Term bebekler için 28 gün, pretermiler için düzeltilmiş 42 hafta) iken, 12 hasta yenidoğan döneminden sonra öldü.

Hastaların mortalitesi ile nörolojik, ürolojik ve ortopedik komplikasyonları incelendi. Ölen hastaların 25'inin nörolojik komplikasyonu, 18'inin nefrolojik komplikasyonu, 12'sinin ortopedik komplikasyonu mevcuttu. Mortalite ve komplikasyon Tablo 4.23'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 23 Ölen hastalar ve komplikasyonlar

Komplikasyon	Yaşayan (n)	Ölen (n)	Hastanemiz (n)	Dış merkez (n)
Nörolojik				
Yok	9	3	2	1
Var	84	25	18	7
Toplam	93	28	20	8
Nefrolojik				
Yok	42	10	7	3
Var	51	18	13	5
Toplam	93	28	20	8
Ortopedik				
Yok	61	16	10	6
Var	32	12	10	2
Toplam	93	28	20	8

Hastaların mortalitesi ve komplikasyonları karşılaştırıldı. Vakaların nörolojik, ürolojik ve ortopedik komplikasyonları ile ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadığı Tablo 4.24'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 24 Mortalite ve komplikasyonların karşılaştırılması

	Komplikasyon		x ²	p
	Olmayan n (%)	Olan n (%)		
Nörolojik				
Yaşayan	9 (75)	81 (75,7)	0,003	0,957
Ölen	3 (25)	26 (24,3)		
Nefrolojik				
Yaşayan	42 (80,3)	48 (71,6)	1,323	0,25
Ölen	10 (19,2)	19 (28,4)		
Ortopedik				
Yaşayan	59 (77,6)	31 (72,1)	0,457	0,499
Ölen	17 (22,4)	12 (27,9)		

Hastaların takip edilme süreleri, komplikasyonları incelendiğinde ise nörolojik komplikasyonu olup, hayatta olan hastalar daha uzun süre merkezimizde takipliydi ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p= 0,023). Nefrolojik komplikasyonu olan ve hayatta olan hastalarda ise yine izlem süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p< 0,001). Ortopedik komplikasyonlar ve izlem süresi arasında ilişki bulunmadığı Tablo 4.25'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 25 Hastaların izlem süresi ve komplikasyonların karşılaştırılması

Exitus	Hastaların takip süresi				p
	Komplikasyon olmayan		Komplikasyon olan		
	mean±sd	median(min-max)	mean±sd	median(min-max)	
Nörolojik					
Yok	506±937	13(3-2757)	900±878	643 (5-3486)	0,023
Var	0±0	0 (0-0)	42±80	7(0-290)	0,056
Nefrolojik					
Yok	457±602	275(3-2662)	1195±948	1076(9-3486)	<0,001
Var	44±78	0(0-198)	35±79	7(0-290)	0,246
Ortopedik					
Yok	789±940	402(3-3486)	1001±770	842 (9-2513)	0,580
Var	16±32	4(0-104)	59±102	7(0-290)	0,445

Takibimizde kalan hastaların izlem süreleri boyunca 19 (%15,7) hasta üriner sistem enfeksiyonları nedeniyle hastaneye yatırıldı. Dört hasta şant enfeksiyonu, 11 hasta pnömoni nedeniyle çocuk servisinde takip edildi. İleri dönemde beş hasta şant disfonksiyonu nedeniyle beyin cerrahi servisine yatırıldı. Hastaların üçü dirençli epileptik konvülziyonlar nedeniyle çocuk nörolojide serviste yatırılarak takip edildi. Hastaların 14'ünün (%11,5) yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı olmuş idi.



5. TARTIŞMA

NTD, embriyolojik hayatın ilk aylarında embriyonun etkilenmesi sonucu oluşan, sık rastlanan ve ağır seyreden doğumsal malformasyonlardır. Prenatal tanı olanaklarının artması ve folik asit proflaksisi önerilmesine rağmen, ülkemizde ve dünyada NTD önemli bir sağlık sorunu olmaya halen devam etmektedir

Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun bakım Ünitesinde ocak 2010- haziran 2022 tarihleri arasında NTD tanısı ile takip edilmiş 121 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Çalışmada bu hastaların perinatal ve postnatal özellikleri, demografik verileri, klinik, radyolojik ve patolojik tanılarının incelenmesi, hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip esnasında klinik özelliklerini incelenmesi, mortalitesi ve morbiditesi değerlendirildi. Çalışmamızda ayrıca ileri dönemde de merkezimizde takip edilen hastaların morbiditesi değerlendirildi.

NTD'li bebeklerde kız cinsiyetin daha baskın olduğu bilinmektedir. Deak ve arkadaşları (2008) yaptığı çalışmada kız cinsiyet daha fazla bulunmuştur. Yakın zamanda ülkemizde yapılan çalışmada ise yine kız cinsiyet daha sık görülmüştür (Çaylan ve ark. 2022). Türkiye çapında, 2000'li yıllar öncesinde Himmetoğlu ve arkadaşları (1996) kız cinsiyeti daha baskın bulmuştur. Bizim çalışmamızda ise NTD'li hastaların 56'sı (%46,3) erkek, 65'i (%53,7) kız olup literatür ile uyumlu olarak kız cinsiyetin baskın olduğu görülmüştür. NTD tipine bakıldığında spina bifida aperta tanılı hastalarda ise yine kız cinsiyet baskın bulunmuştur.

C/S doğum, özellikle spina bifida apertalı olgularda baş pelvis uyumsuzluğu varsa, kesenin distosiye neden olma olasılığı yüksekse oluşabilecek komplikasyonlar göz önüne alındığında tercih edilebilir (Dukhovny ve Wilkins-Haug 2022). Luthy ve arkadaşları (1991) izole meningomyeloseli olan ve elektif C/S ile doğan olguların, vajinal doğumla doğanlara göre daha iyi motor fonksiyonlara sahip olduğunu göstermiştir. Ancak Tolcher ve arkadaşlarının (2019) meta-analiz çalışmasında elektif C/S ile doğumun daha iyi nörolojik sonuçlar sağlamadığını bildirmiştir. Türkiye'de yapılan araştırmalara göre C/S ile doğum oranı %69-80 arasında değişmektedir (Bülbül ve ark. 2010; Altas ve ark. 2012). Hastanemizde kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde C/S oranının yüksek olması nedeniyle çalışmamızda C/S doğum oranı %90,9, literatüre göre yüksek bulunmuştur. Spina bifida aperta tanılı hastaların C/S ile doğum oranı diğer tip NTD göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Merkezimizin üçüncü basamak hizmeti vermesi ve annelerin prenatal tanı alarak başvuru yapmasına bağlı C/S oranlarının yüksek olduğu düşünüldü. Çaylan ve arkadaşlarının çalışmasında doğum haftası 32-37 hafta aralığında tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda hastaların %68'inin ise prematüre doğması yine literatürdeki çalışmalarla uyumlu bulundu. Prematüre doğum oranının yüksek olması, C/S doğum oranının yüksek olmasına neden olabileceği düşünüldü.

Anne yaşının, NTD gelişiminde, düşük risk olduğu bilinmekle birlikte, etkilediğini gösteren çalışmalar vardır. Dünya literatüründe Frey ve arkadaşlarının (2003) yaptığı çalışmada, çok yaşlı veya çok genç anneler için riskin arttığı bildirilmiştir. NTD gelişimi, anne yaşı 40 yaş üzeri ve 18 yaş altında olduğunda etkilenebileceği saptanmış olup NTD türleri arasında da anensefaliye göre spina bifida görülme sıklığında artışa neden olduğu bildirilmiştir (Au ve ark. 2010). Afrika'da yapılan bir çalışmada ise 30 yaşından büyük kadınlarda NTD riskinin 1.5 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (Atlaw ve ark. 2021). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Mandıracıoğlu ve arkadaşları (2004) NTD gelişiminde annelerin yaşları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda annelerin yaşları 17 ile 48 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması $26,58 \pm 6,02$ yıl olarak saptandı. Anne yaşı ile NTD gelişimi ve NTD türleri arasında anlamlı sonuç görülmedi.

Akraba evlilikleri Türkiye'de yaygındır ve yaklaşık %25 civarında görülmektedir. NTD gelişimi için ailede etkilenen bir çocuktan sonra tekrarlama riski %3-4; daha önce etkilenen iki çocuk varsa bu oran %10'a yükselir (Kinsman ve ark 2020). Bu nedenle akraba evliliği ve NTD gelişimi arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Karaca ve arkadaşlarının (2012) yaptığı çalışmada hasta grubunda akraba evliliği %20 görülürken, kontrol grubunda bu oran %5 bulunmuş. Çalışmamızda literatüre benzer oranda NTD olgularının %19,8'inde çiftler arasında akrabalık tespit edildi. Spina bifida aperta ve diğer NTD tipleri arasında da yine akraba evliliği açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Annelerin gebelik sayısının NTD oluşumunu etkilediği düşünülmektedir. Gebelik sayısının etkisine bakıldığında çalışmalar, üç veya daha fazla çocuğu olan annelerde orta derecede risk gözlemlenmiş olup primipar annelerde riskin arttığını göstermiştir (Frey ve Hauser 2003). Annelerin prenatal kayıpları yönünden incelendiğinde, Atlaw ve arkadaşları (2021) daha önce ölü doğum öyküsü olan kadınların, daha önce ölü doğum yapmamış kadınlara göre NTD bebeklere sahip olma olasılığının üç kat daha fazla olduğunu ortaya koydu. Ülkemizde Konak ve arkadaşlarının (2018) yaptığı çalışmada annelerin %29,1 daha önce spontan düşükle sonuçlanan gebeliği olduğu bildirildi. Bizim çalışmamızda annelerden ilk gebeliği olan 39 (%32,2), üç ve daha fazla gebeliği olan 50 (%45,4) olgu belirlendi ayrıca annelerin %28'inde prenatal kayıp öyküsü mevcuttu. Bu çalışmada üç ve daha fazla gebeliği olan annelerin örneklemimizde primer annelerden fazla olması literatüre benzer şekilde NTD gelişimini arttırdığını düşündürmektedir.

NTD gelişim riski coğrafi özelliklerle ve sosyoekonomik düzeye göre değişebileceği düşünülmüştür. Tunçbilek ve arkadaşları (1999) Hacettepe Üniversitesinde yapılan Türkiye geneli bir çalışmada NTD sıklığının batı Anadolu'dan doğu Anadolu'ya doğru gittikçe arttığını bildirdi. Konya bölgesi içinde yapılan çalışmada hastaların ikamet ettikleri bölgeler değerlendirildiğinde kırsal yerleşim yerinde bulunan hasta sayısı %32,4 olarak belirlenmiş olup, Türkiye için NTD'nin coğrafik dağılımını, NTD gelişimiyle sosyoekonomik düzey arasındaki ilişkiyi izah etmişlerdir (Konak ve ark. 2018). Bizim çalışmamızda hastaların 63'ü (%52) kırsal kesimden gelmekteydi, literatürle uyumlu olarak sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailelerde daha sık saptandı. Kırsal kesimde yaşayan annelerin beslenme yetersizliklerinin ve eğitim düzeylerinin daha kötü olmasından dolayı kırsal kesimde yaşayan annelerde NTD'nin daha sık görülmesine neden olabileceği düşünülmektedir.

NTD prevalansı zaman içinde folik asit takviyesi ve doğum öncesi tarama ile birlikte dramatik şekilde azalmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinin son verilerinde, NTD sıklığının 2009'dan 2011'e kadar her 10.000 canlı doğumda 5.5 ile 6.5 olduğu saptanmış ve zorunlu folik asit takviyesiyle prevalansın %28 azaldığı bildirilmiştir (Williams ve ark. 2015). Bizim çalışmamızda hasta dağılımı genel olarak benzer olmakla birlikte 19 hasta ile 2019 yılında en yüksek oranda gözlenmiştir. NTD görülme sıklığı aylara göre değişmekle birlikte çalışmamızda en sık Nisan ayında gözlenmiş olup bunu Temmuz ve Mayıs ayı izlemektedir. Bölgemizde NTD vakalarının 2010 yılından günümüze kadar belirgin azalma göstermemesinin nedeni annelerin folik asit konusunda yeterli bilince sahip olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca aylara göre sıklığının değişkenlik göstermesi de perikonsepsiyonel dönemde beslenme değişiklikliğinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Folik asit eksikliğinin, NTD için önlenbilir risk faktörü olduğu bilinmektedir. İlk çalışma 1964 yılında folik asit alımının az olduğu bir bölgede yapılmıştır. Randomize kontrollü çalışmalarda, perikonsepsiyonel folik asit tüketiminin NTD'lerin %40-70'ini önleyebildiğini ortaya koymuştur (Blencowe ve ark. 2010). NTD gelişimini önlenmek için gebelik öncesi folik asit takviyesi alınması Amerika'da 2015 yılında sağlık politikası olarak benimsenmiştir (Rafał Podgórski ve ark. 2017). Seidahmed ve arkadaşları (2014), 14 yıllık bir izlemde folik asit takviyesi ile NTD'lerin prevalansında %30 azalma olduğunu ortaya koydu. Aydın ve arkadaşları (1998) daha önce NTD'li bebeği olan kadınların takip edilerek, bir kısmına gebe kalmadan sekiz hafta önce ve gebeliğin ilk sekiz haftasında kullanılması için günlük 5 mg folik asit verildiğinde rekürrens saptanmadığını bildirdi. Çalışmamızda 99 (%81,8) anne gebelik boyunca ayda bir kez düzenli olarak doktor kontrollerine gittiğini bildirdi. Ancak folik asit kullanımı sorgulandığında 48'i (%39,66) kontrol için gitmiş olduğu

aile hekimi veya kadın doğum uzmanı tarafından önerilen folik asit desteğini düzensiz kullanmıştı. Prekonsepsiyonel dönemde ise hastaların sadece ikisinin (%1,65) folik asit kullandığı öğrenildi. Gebelikte ve öncesinde düzenli folik asit desteği alınmamış olması, tahıl ürünlerinin folik asit takviyesi ile zenginleştirilmesi gerektiğini ve bunun da ülkemizde sağlık politikası olarak benimsenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Gebelikte maruz kalınan hiperterminin NTD gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Mohan Dass ve arkadaşlarının (2022) yaptığı bir çalışmada annenin gebelikte herhangi bir nedenle ateşlenme, NTD dahil olmak üzere pek çok doğum kusuru ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir. Antepartum maternal ateşin fetüs üzerindeki etkisine ilişkin meta-analizde, maternal ateşin, NTD riskini arttırdığı tespit edilmiş (Dreier ve ark. 2014). Bizim çalışmamızda annelerin dördü (%3,30) prenatal dönemde ateşli hastalık geçirmişti. Tutulan hastane kayıtları ve epikriz bilgileri bazı hastalarımızda eksik olması nedeniyle hipertermi ile ilgili bulgularımız literatürü desteklemektedir ancak yeterli değildir.

Perikonsepsiyonel dönemde ya da gebelikte kullanılan ilaçların, sigara ve radyasyon maruziyetinin NTD riskini arttırdığı düşünülmektedir. Özellikle folik asit antagonistleri NTD için bilinen bir risk faktörüdür. Yaklaşık 1200 NTD'li bebeğin dahil edildiği bir çalışmada, annelerin gebeliğinin ilk iki ayı dahil edilerek sorgulandığında folik asit antagonisti kullanımının risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Hernández-Díaz ve ark. 2001). Antiepileptiklerin kullanımının gebelikte nöroteratojen olduğu düşünülmektedir. Valproik asit bir çok antiepileptik ilaca göre daha teratojen bulunmuştur. Çoklu antiepileptik kullanımı da monoterapiye göre NTD gelişiminde daha riskli olduğu bildirilmiştir (Ornoy 2006). Suarez ve arkadaşları da (2011) sigara kullanımının hatta pasif içiciliğin bile NTD gelişimine neden olabileceğini çalışmalarla kanıtlamıştır. Çalışmamızda üç (%2,47) annenin antiepileptik ilaç (valproik asit) kullanım öyküsü mevcuttu diğer annelerin folat antagonisti kullanma öyküsü yoktu. İlk üç ayda sigara kullanmış olan 11 anne (%9,09) tespit edildi. Gebelik döneminde alkol kullanan ve bilinen radyasyonla temas öyküsü yoktu. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak risk faktörleri değişkendi ve diğer çalışmalara benzer bulgular elde edildi.

NTD tipleri içinde en yaygın olanları meningomiyelose ve anensefalidir. Seidahmed ve arkadaşları (2014) yaptığı çalışmada meningomiyelose (%49,5) saptanmış olup bunu sırasıyla anensefali ve ensefalose (%28,15, %17,5) izlemektedir. Hindistan'da 19 makalenin incelendiği bir çalışmada anensefali prevalansı 1000 doğumda 2.1 ,spina bifida 1000 doğumda 1.9 olarak bildirildi (Bhide ve ark. 2013). Çinde yapılan çalışmada anensefali, spina bifida ve ensefalose oranları 10.000'de sırasıyla 65.9, 58.1 ve 14.7 olarak saptandı ve anensefali daha baskın olduğu görüldü (Li ve ark. 2006). İngilterede yapılan bir çalışmada

ise NTD tiplerinde en sık spina bifida gözlenmiş olup bunu anensefali ve ensefalosel izlemiştir (Rankin ve ark. 2000). Ülkemizdeki çalışmada Tunçbilek ve arkadaşları (1999) spina bifida/anensefali oranı 1.20 saptanmıştır. İlerleyen yıllarda Türkiye’de yapılan bir başka çalışmada Yorulmaz ve arkadaşları (2019) en sık spina bifida, ikinci sıklıkta ensefalosel ve üçüncü sıklıkta ise anensefali tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda ülkemizdeki literatür verileri ile uyumlu olarak en sık spina bifida (%74,4) ikinci sıklıkta ensefalosel (%14), üçüncü sıklıkta anensefali (%5) saptandı. NTD tiplerinin dağılımı ile cinsiyet, anne yaşı, doğum kilosu ve gebelik hafta arasında herhangi bir ilişki bulunmadı. Hastaların tanıları konulurken, klinik tanılar ile, radyoloji ve patoloji tanıları benzer oranlarda saptanarak doğrulandı.

NTD lezyonlarına sıklıkla lomber ya da lumbosakral seviyelerde rastlanmaktadır. Rintoul ve arkadaşları (2002) anatomik bölgelere göre incelediğinde en sık lomber bölgede gördüklerini bildirmişlerdir. Yorulmaz ve arkadaşları (2019) yaptığı çalışmada da en sık lomber bölgede %39,2, ikinci sıklıkta lumbosakral bölgede olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak en sık lumbosakral bölge (%24,8), ikinci sıklıkta lomber bölge (%19,8), üçüncü sıklıkta (%18,2) torakolumbar bölgede yerleşim gösterdiği tespit edilmiştir. Ensefaloseli olan hastaların ise hepsinde lezyon oksipital yerleşimli olduğu görüldü. Hastaların cinsiyeti ile lezyon bölgesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

NTD ile birlikte Chiari II malformasyonu, tethered kord sendromu, duyuusal ve motor kusurlar ve hidrosefali dahil olmak üzere birçok nörolojik komplikasyon görülebilir. Spina bifida aperta tanılı hastaların çoğunluğunda ventrikülomegali varken, hidrosefali tedavisi hepsinde gerekli olmayabilir (Chakraborty ve ark. 2008). Meningomiyeloselli hastalarda hidrosefali prevalansının %85 civarında olduğu bildirilmiştir (McCarthy ve ark. 2019). Talamonti ve arkadaşları meningomiyeloseli olan 220 hasta ile yapılan bir çalışmada %78'inin hidrosefali nedeniyle opere olduğunu bildirdi (Talamonti ve ark. 2007). Bizim çalışmamızda hastaların nörolojik anomalileri incelendiğinde; MRG bulgularına göre; en sık bulgu literatür ile uyumlu olarak hidrosefali 78 (%64,4) olarak saptandı. Alexiou ve arkadaşlarının (2011) meningomiyeloselli 42 hastanın MRG bulgularının inceleyerek yaptığı çalışmada, hastaların %12'sinde kolposefali tespit edilmiştir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak kolposefali (%44,8) daha sık görülmüştür. Arnold Chiari malformasyonu da NTD olgularında rastlanan bir bulgudur. Chiari malformasyonlarının en sık görüleni olan Chiari II, neredeyse her zaman lumbosakral meningomiyelosel ile ilişkili bulunmuştur. Chiari II malformasyonunun lumbosakral meningomiyelosel ile yakın ilişkisi, Chiari (1891, 1896) dahil olmak üzere birçok araştırmacı tarafından tespit edilmiş, ancak ilk olarak Adams ve arkadaşları (1941) göstermiştir (Adams ve ark.1941, Sarnat 2008). Yakın

tarihli bir retrospektif vaka serisinde ise, 153 meningomiyeloselli çocuk incelenip 32'sinde semptomatik Chiari tip 2 malformasyon tespit edilmiş olup hepsinin klinik seyrinde ventrikülo-peritoneal şanta ihtiyacı oluştuğunu bildirilmiştir (McDowell ve ark. 2018). Çalışmamızda nörolojik anomaliler içinde Arnold Chiari malformasyonu (%38) üçüncü sıklıkta görüldü. Literatürle uyumlu olarak olguların 35'inde (%30) Chiari II en sık tip olarak tespit edilirken, beşinde (%4,3) Chiari tip I, üçünde (%2,5) Chiari tip III malformasyonu saptandı. Korpus callosum anomalileri de NTD olan hastalarda tespit edilen anomaliler arasındadır. Elgamal ve arkadaşları (2014) yaptığı çalışmada NTD olan 83 vakanın %45.8'inde korpus callosum agenezisi saptamıştır. En sık parsiyel agezi 25 hastada bildirilmiş olup aktif hidrosefali, korpus callosum anomalisiyle ilişkili bulunmuş. Çalışmamızda korpus kallozum anomalisi 41 (%35,3) hastada mevcuttu. Korpus callosum anomalisinde literatürden farklı olarak en sık 28 (%24,1) hastada total agenezi görüldü.

Tethered kord terimi, omuriliğin kendisini çevreleyen dokulara anormal bir şekilde bağlanması olarak tanımlanır. Ameliyat edilmemiş hastalarda ve omurilik travması geçirmemiş hastalarda, yalnızca omurganın konjenital malformasyonları ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda hastaların spinal MRG sonuçlarına göre 38'inde (%32,7) tethered kord bulunmuştur. Elgamal ve arkadaşları (2014) yaptığı çalışmada diastematomiyeli tüm spinal disrafizm vakalarının %7'sinde ve spina bifida aperta hastalarının %13'ünde görülmüştür. Çalışmamızda literatüre benzer oranda 20 (%17,2) hastada diastometamiyeli tespit edildi. Siringomiyeli, meningomiyelosel ve Chiari tip II malformasyonu olan hastaların %25-40'ında görülür, ancak bunların sadece küçük bir kısmı cerrahi tedavi gerektirir (Tsitouras ve Sgouros 2013). Caldarelli ve arkadaşları (1998) spina bifidalı hastalarda siringomiyeli varlığını gözlemlemiş ve insidansının literatürde bildirilenden daha yüksek olduğu ancak tüm lezyonların semptomatik olmadığı sonucuna varmıştır. Çalışmamızda ise hastaların 13'ünde (%11,2) siringohidromiyeli görüldü.

NTD tanılı hastalarda nörolojik kusurlar genellikle doğumda mevcuttur, ancak hidrosefali veya gergin kord gibi komplikasyonlar sonradan da gelişebilir. Nörolojik komplikasyonlar, Chiari malformasyonu, tethered kord gelişimi, epilepsi nöbetleri, motor defisitler ve öğrenme güçlükleri olarak sayılabilir. Karakaş ve arkadaşları (2022) 122 meningomiyeloselli hasta ile yaptığı çalışmada, hastaların %19,7'sinde epileptik nöbet tespit etmiştir. Özellikle lomber meningomiyelosel ve kortikal atrofi epileptik nöbet gelişimi ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Hastaların motor defisitleri ise ileri dönemde bağımsız hareket etmeyi etkilemektedir ve lezyon seviyesine göre de ambulasyonu değişmektedir. Motor defisitle ilgili spina bifida aperta tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada lomber seviye lezyonlarının, sakral seviye lezyonlarına göre bağımsız ambulasyonu daha çok engellediği

görülmüş (Davis ve ark. 2020). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık %90,1 nörolojik komplikasyon görüldü. Komplikasyonların lumbosakral seviyede lezyonu olan hastalarda daha sık olduğu saptandı. NTD tiplerine göre karşılaştırıldığında spina bifida aperta ile doğan hastalarda nörolojik komplikasyonların daha sık olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Nörolojik komplikasyon olan hastaların doğum ağırlığı, doğum haftası ve demografik verilerine göre anlamlı ilişki saptanmadı.

Ortopedik komplikasyonlar NTD olan hastalar için bir diğer komorbidite nedenidir. Literatürde en sık görülen ortopedik komplikasyon omurga deformiteleridir. Ayak deformiteleri ise meningomiyeloselden etkilenen hastaların %80 ila %95'inde mevcuttur (Westcott ve ark. 1992). Günay ve arkadaşlarının (2016) yaptığı çalışmada 136 hastanın %65'inde ayak deformitesi saptandı. Saptanan deformitelerde en sık pes ekinovarus olduğu bildirildi. Yorulmaz ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada yine en sık ortopedik komplikasyonun pes ekinovarus olduğu bildirildi. Bizim çalışmamızda NTD'li hastaların 74'ünde (%61,1) ortopedik komplikasyon saptandı. Literatüre benzer olarak çalışmamızda ortopedik deformitelerden en sık skolyoz (%42,9) görüldü. Ayak deformitelerinde ise en sık pes ekinovarus (%20,6) görülmekteydi. Ortopedik komplikasyonlar ile NTD tipi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Üriner sistem komplikasyonları, NTD olan hastaların morbiditesini, hastane yatışlarını etkileyen bir diğer problemdir. NTD'li hastalarda ürogenital malformasyon insidansı en yüksek olan malformasyonlardan biridir. Çin'de yapılan bir kohort çalışmasında ürogenital malformasyon insidansı %12,1 olarak bildirildi (Hong ve ark. 2021). Meningomiyeloselli hastaların çoğunluğunda nörojenik mesane görülür. Bu durum üriner kontinans ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca kronik böbrek hastalığına yol açabilir. NTD olan çocukların %30 ila %40'ında böbrek fonksiyon bozukluğu gelişebilir (Müller ve ark. 2002). Brown ve arkadaşlarının (1999) yaptığı çalışmada meningomiyeloseli olan 100 çocuğun %39'unda böbrek hasarı geliştiğini ve bu vakaların çoğunluğunun hidronefrozu olan olguların oluşturduğunu bildirdi. Bizim çalışmamızda üriner sistem anomalileri incelendiğinde olguların 69'unda (%57) anomali saptandı. Literatür ile uyumlu olarak 46 (%38) hastada en sık nörojenik mesane tespit edilirken hidronefroz 13 (%10,7) hasta ikinci sıklıkta tespit edildi. At nalı böbrek, multikistik displastik böbrek, polikistik böbrek, üreteropelvik darlık gibi konjenital ürogenital anomali ikiye hastada izlendi. Ayrıca NTD tipine göre üriner sistem komplikasyonu incelendiğinde; meningomiyeloseli olan hastaların 54'ünde (%70,12) üriner sistem komplikasyonu diğer tiplere göre daha sık gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışmamızda hastaların antenatal dönemde üriner sistem komplikasyonu belirlenip uygun tedavi yaklaşımı ile kronik böbrek hastalığı

engellenebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle tüm NTD'li olguların üriner sistemi ultrasonografi ile değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Kalp, nöral tübün dorsal kısmından köken alan nöral krest hücrelerinden ve mezodermden gelişir. Nöral tübün ventral kısmından köken alan hücre topluluğu, gelişmekte olan kalbin içine doğru göç ederek kardiyak myositlere dönüşür. Deneysel çalışmalarda bu hücrelerin ventrikül ve atriyum duvarında, interventriküler ve interatriyal septumu oluşturduğu gösterilmiştir. NTD olan hastalarda ASD ve VSD gibi septasyon defektlerinin sık görülmesinin nedeni, erken embriyonik dönemle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Arslan ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışmada NTD'li hastaların %16'sında doğuştan kalp hastalığı görülmüş olup en sık görülen ise ASD olarak bildirilmiştir. Amerika'da Wilkes ve arkadaşlarının (2021) yaptığı bir çalışmada meningomiyelose ve konjenital kalp hastalığı olan bebekler incelendiğinde meningomiyelose olan hastalarda en sık VSD saptanmıştır. Koçak ve arkadaşları (2008) spina bifida okkültali ve spina bifida apertali hastalar ile yaptığı çalışmada konjenital kalp hastalığının genel prevalansını %27.8 saptamış olup en sık konjenital kalp hastalığını ASD olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızda olguların 27'sine (%22,3) ekokardiyografi yapıldı. Ekokardiyografiler sonucunda 8 hasta kardiyak açıdan normal olarak değerlendirildi. Literatürle uyumlu şekilde en sık görülen doğuştan kalp hastalığı ASD (%12,9) olarak saptandı. Hastaların %1,7'sinde VSD saptandı. Vakalarımızın çoğunluğuna ekokardiyografi yapılamamıştır. Hem konjenital kalp hastalıkları hem de NTD sıklıkla görülen konjenital anomalilerdendir ve karmaşık yenidoğan takibi gerektirir. Bebek ölümleri ile ilişkili olan bu iki konjenital kusur düşünüldüğünde NTD olan bebeklerin rutin ekokardiyografik muayeneden geçmesi önerilir.

NTD olan hastaların bir kısmında diğer sistemlerle ilişkili oral yarıklar, kas-iskelet sistemi, böbrek ve kardiyovasküler sistemlerdeki malformasyonlar en sık gözlenen ilişkili anomalilerdir. Ek olarak endokrinolojik anormallikler de görülmektedir. Reddy ve arkadaşlarının (2010) konjenital hipotiroidisi olan 17 hasta ile yaptığı çalışmada NTD insidansını %41 olarak bildirmiştir. Nazoetmoidal ensefaloselli olguların incelendiği Güneydoğu Asya'da yapılan çalışmada hipotiroidizm, santral diabetes insipidus ve büyüme hormonu eksikliği insidansı genel popülasyondan daha yüksek bulunmuştur (Wacharasindhu ve ark. 2005). Yorulmaz ve arkadaşları (2019) NTD'li bebeklerde hipotiroidi sıklığı %7,5 oranında saptamıştır. Bizim çalışmamızda endokrinolojik anomaliler incelendiğinde literatüre benzer oranda 12 (%10) olguda konjenital hipotiroidi tanısı konuldu. Reddy ve arkadaşlarının çalışmasında hasta sayısının az olması nedeniyle insidansın yüksek bulunduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda üç (%2,5) hastada ambigus

genitale tanısı konuldu ancak hastaların NTD dışında ek anomalisi olduğu için mevcut sendromun bulgusu olarak değerlendirildi.

NTD'nin kromozom anomalileri ve farklı sendromlarla birlikte görülebildiği bilinmektedir. Literatürde 30 yıllık bir çalışmada NTD'li 441 bebeğin %20,4'ünde eşlik eden malformasyonlar bildirilmiştir. Ek malformasyonları olan bebeklerin 11'inde (%2,5) kromozom anomalisi saptanmıştır. En sık ilişkili malformasyonlarda sırasıyla renal malformasyonlar (%4,3), yarık damak dudak anomalileri (%3,9) ve iskelet malformasyonları (%2,8) tespit edilmiştir (Stoll ve ark. 2011). Bizim çalışmamızda literatüre sayı olarak benzer şekilde kromozom anomalisi, malformasyonlar saptandı. Dört (%3,3) hastada yarık dudak-damak anomalisi, iki (%1,6) hastada inmemiş testis, üç (%2,5) hastada inguinal herni, üç hastada omfalosel (%2,5) tespit edildi. Kromozomal anomalilerinde ise Down sendromu, Prune Belly sendromu, Mermaid sendromu, Morsier sendromu, Orofasiodijital tip 2 sendromu tanısı birer hastaya konuldu. Hastaların postnatal dönemde ayrıntılı muayene ve tetkik edilip ek anomaliler açısından değerlendirilmesi ve çocuk genetik bölümüyle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Günümüzde meningomiyeloseleli onarımı yaşamın ilk 72 saati içinde yapılarak mortalite ve morbiditeyi en aza indirme amaçlanmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yapılan fetal cerrahinin şant ihtiyacını azalttığını ve 30. ayda motor fonksiyon sonuçları iyileştirdiğine dair yapılan çalışmalar mevcuttur (Adzick ve ark. 2011). Ancak merkezimizde henüz fetal cerrahi yapılmadığı için elimizde mortalite ve morbidite ile ilgili veri yoktur. Literatürde meningomiyeloseleli tanısı konulan yenidoğanların %90'ının ilk 72 saatte opere edildiği görülmüştür (Rodrigues ve ark. 2016). Watson ve arkadaşları (2014) geç ve erken onarımlardan sonra benzer nörolojik sonuçlar elde ettiğini ve erken onarımın morbiditeyi etkilemediğini öne sürmektedir. Pinto ve arkadaşları (2009) ise doğumdan hemen sonra yapılan cerrahi operasyonda bir yıllık nörogelişimsel sonuçlarının daha iyi olduğunu ve kese rüptür riskini azalttığını belirtirken operasyon sonrası yara yerinde meydana gelen açılmaların daha sık olduğunu bildirmiştir. Ülkemizde Bülbül ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmada meningomiyeloseleli olan hastalara postnatal ilk 72 saatte cerrahi onarım yapılmasıyla, hastanede yatış süresini kısaltma ve antibiyotik kullanımının en aza indirme ile birlikte komplikasyon oranlarını da önemli ölçüde azalttığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda olguların 101'i (%83,5) opere edildi. Hastaların cerrahi onarım zamanına bakıldığında $2,7 \pm 4,5$ gün olduğu görüldü. Çalışmamızda ilk 72 saat içinde cerrahi onarım yapılan hastalar literatüre göre daha düşük oranda %65,2 (n= 79) tespit edildi. Hastaların 92'sinin (%76) ilk yedi gün içerisinde, dokuzunun (%7,4) ise sekiz günden sonra opere edildiği saptandı. Merkezimiz bölgede üçüncü basamak hizmeti vermesi nedeniyle sevk

zincirinde olan gecikmelerin operasyon süresinin uzamasına neden olduğunu düşünmekteyiz.

En sık gelişen nörolojik komplikasyon olan hidrosefali için şant ihtiyacı erken ya da geç dönemde oluşabilir. Miller ve arkadaşları (1996) erken ve geç dönemde şant uygulanan hastaları karşılaştırdığında komplikasyon sıklığında anlamlı artışın olmadığını daha erken şant takılan hastalarda BOS kaçağının azaldığını bildirmişlerdir. Yine aynı seansta şant yerleştirilmesinin de herhangi bir komplikasyona yol açmadan hastanede kalış süresini kısalttığını saptamışlardır. İştemem ve arkadaşları (2021) ise kese onarımı ile eş zamanlı şant takılanlar ile takiplerinde şant takılan iki grubu karşılaştırdığında, aynı seansta takılan grupta, şanta bağlı komplikasyonların daha sık olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmediğini ve erken dönemde takılan hastalarda BOS kaçağının daha düşük saptandığını bildirildi. Çalışmamızda olguların 54'üne (%44,6) hidrosefali nedeniyle aynı seansta veya farklı seansta VPŞ uygulandı. Hastaların 11'ine (%20,3) onarım ile eş zamanlı VPŞ takılırken, 31 (%57,4) hastaya yenidoğan yoğun bakımında takibi devam ederken şant takıldı. Yenidoğan dönemi sonrası dönemde 12 (%22,2) hastanın şant ihtiyacı oldu ve bu hastalardan dokuzunun ilk 72 saat içinde opere olan grupta olduğu görüldü. Takip dönemlerinde şant takılmış olan 20 (%37) olguda şant revizyonları yapıldı. Ancak hastalarımızda BOS kaçağı çalışmamızda değerlendirilemedi. VPŞ operasyonundan sonra 15 (%27,7) hastada şant menenjit gelişti. Şant takılmamış olan hastaların 13'ü (%19,4) menenjit nedeniyle tedavi edildi. Hastaların 18'inde (%14,8) BOS kültüründe mikroorganizma üremesi olmadı. Hastaların dördünde (%3,3) *Acinetobacter baumannii*, üçünde (%2,4) *Klebsiella pneumoniae*, bir tanesinde *candida* üremesi saptandı. Menenjit düşünülen hastaların BOS kültüründe üreme olmamasını yatışında başlanan ampririk antibiyotik tedavisiyle ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

NTD'lerinin konjenital anomaliler içinde mortalitelerinin yüksek olduğu bilinmektedir. Literatürde meningomyelosele onarım zamanlaması doğrudan mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Tanı konulmadan doğan ve çok geç ameliyat edilen hastalarda ölüm oranı %36,5 tespit edilmiş olup hidrosefali komplikasyonları ve şant enfeksiyonu en önemli ölüm nedenleri olarak bildirilmiştir (Cavalheiro ve ark. 2021). Oakeshott ve arkadaşları (2007) 40 yıllık takip süresinde mortaliteyi spinal lezyon düzeyi ile ilişkili bulmuşlar ve ölüm nedenlerinin genellikle hastane dışı nedenler, beklenmeyen komplikasyonlar olduğunu bildirmişlerdir. Yorulmaz ve arkadaşları (2019) yenidoğan dönemi için bölgemizde yaptığı çalışmada mortalite oranını %7,5 saptadı. NTD ile birlikte diğer konjenital anomalilerin olması hastaların mortalite ve morbiditesini artırdığını savunmuştur. Bizim çalışmamızda Hastaların mortalitesi %23,1 olarak belirlendi. Ölen 28 hastanın 16'sı yenidoğan döneminde

(Term bebekler için 28 gün, pretermiler için düzeltilmiş 42 hafta) iken, 12 hasta yenidoğan döneminden sonra öldü. Hastaların mortalitesi ile nörolojik, ürolojik ve ortopedik komplikasyonları incelendi. Ölen hastaların 25'inin nörolojik komplikasyonu, 18'inin nefrolojik komplikasyonu, 12'sinin ortopedik komplikasyonu mevcuttu. Mortalite ile komplikasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Mortalite oranımız batı kaynaklı literatüre yakın oranda olup örnekleminizde daha az sayıda hasta olmasına bağlı oranın düşük olduğunu düşünüyoruz.

NTD olan hastalar hayatta kaldıklarında ise uzun dönemde pek çok morbidite ile hayatlarına devam etmektedir. Hastaların nörolojik, ürolojik ve ortopedik komplikasyonlar nedeniyle sık hastane yatışları olmaktadır. NTD'li hastalarda nörojen mesane varlığı, hidronefroz olması ve temiz aralıklı kataterizasyon uygulaması nedeniyle; sık hastane yatış sebeplerinden biri de üriner sistem enfeksiyonudur (Baskin 2022). Smith ve arkadaşları (2022) yaptığı çalışmada önlenebilir hastane yatışlarının en sık nedenlerinden birinin idrar yolu enfeksiyonu olduğunu bildirdiler. Çalışmamızda takip edilme süreleri, komplikasyonları incelendiğinde ise nörolojik komplikasyonu olup, hayatta olan hastalar daha uzun süre merkezimizde takipliydi ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p= 0,023$). Nefrolojik komplikasyonu olan ve hayatta olan hastalarda ise yine izlem süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p< 0,001$). Çalışmamızda klinik izlemde 19 (% 15,7) hasta literatürle uyumlu olarak, en sık üriner sistem enfeksiyonları nedeniyle hospitalize olmuştu. Dört hasta şant enfeksiyonu, 11 hasta pnömoni nedeniyle çocuk servisinde takip edildi. İleri dönemde beş hasta şant disfonksiyonu nedeniyle beyin cerrahi servisinde yatırıldı. Hastaların üçü dirençli epileptik konvülziyonlar nedeniyle çocuk nörolojide serviste yatırılarak takip edildi. Hastaların 14'ünde (%11,5) yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı olduğu tespit edildi. Bizim hastalarımızın çoğunluğu meningomyeloseleli olan grup olması nedeniyle komplikasyonlar nedeniyle hastane yatışları da literatür ile uyumlu olarak daha sık olmuştur.

Bu çocuklar, pediatrik, ortopedik, ürolojik ve beyin cerrahisi uzmanlarından oluşan multidisipliner bir ekip tarafından takip edilmelidir. Hastalar, fizik muayenede kas testleri de dahil olmak üzere, işlev ve klinik durum açısından en az yılda bir kez değerlendirilmelidir. Hastaların komplikasyonlara bağlı günlük aktiviteleri, sosyal hayatlar oldukça etkilenmekte ve psikososyal desteğe ihtiyaç duymaktadır. Spina bifidalı çocuklar arasında yapılan sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirildiği bir çalışmada meningomyeloseleli hastalar, diğer spinal disrafizmleri olanlara göre önemli ölçüde daha düşük yaşam kalitesine sahip oldukları tespit edilmiş (Rocque ve ark. 2015). Bu komplikasyonların farkında olunması ve bunların yönetimi, NTD'li çocukların çok daha işlevsel bir popülasyon oluşturmasını sağlayabilir.

6. SONUÇLAR

1. NTD olan vakaları incelediğimiz çalışmamızda sonuç olarak 121 hasta retrospektif olarak klinik ve demografik özellikleri incelendi.
2. Çalışmaya alınan NTD'li hastaların 56'sı (%46,3) erkek, 65'inin (%53,7) kız olduğu saptandı. NTD tiplerine bakıldığında spina bifida aperta tanısı konulan 90 hastanın 50'si (%55,6) kız iken 40'ının (%44,4) erkek olduğu görüldü.
3. Hastaların doğum şekillerine bakıldığında 11 (%9,1) hasta NSVY, 110 (%90,9) hasta ise C/S ile doğmuştu.
4. Vakaların 68'inde (%56,2) prematür doğum, 53'ünde (%43,8) matür doğum öyküsü vardı.
5. Hastaların 29'u (%24,0) düşük doğum ağırlıklı tespit edilirken 89'u (%73,6) normal doğum ağırlıklı saptandı. Hastaların üçünün (%2,4) büyük doğum ağırlıklı olduğu görüldü.
6. Annelerin sekizinin (%6,6) 18 yaş altında, 86'sının (%71,1) 18-30 yaş arasında olduğu tespit edildi. Annelerden 18'i (%18) 31-35 yaş arasında, dokuzu (%7,4) ise 35 yaş üstünde idi.
7. Anne-baba arasındaki akrabalık durumu incelendiğinde 24 (%19,8) çift arasında akrabalık bulundu.
8. Annelerin gebelik sayıları karşılaştırıldığında ilk gebeliği olan 39 (%32,2), ikinci gebeliği olan 27 (%22,3), üçüncü gebeliği olan 20 (%20,7), dört ve daha fazla gebelik geçiren anne sayısı 30 (%24,7) olarak belirlendi.
9. Başvuru yıllarına bakıldığı zaman en sık başvuru 2019 yılında 19 hasta, bunu takiben 2018 ve 2020 yıllarında 18 hasta tespit edildi.
10. Annelerdeki folik asit kullanımını sorgulandığında 48'inin (%39,66) kontrol için gitmiş olduğu aile hekimi veya kadın doğum uzmanı tarafından önerilen folik asit desteğini düzensiz de olsa kullanmış olduğu öğrenildi. Prekonsepsiyonel dönemde ise hastaların sadece ikisinin (%1,65) folik asit kullandığı öğrenildi. Gebelik döneminde 75 annede (%61,98) demir ve vitamin D preparatları kullandığı öğrenildi.
11. Gebelikte geçirilen ateşli hastalık yönünden değerlendirildiğinde; annelerin dördünün (%3,30) prenatal dönemde ateşli hastalık geçirdiği saptandı. Çalışmamızda üç (%2,47) annenin antiepileptik ilaç (valproik asit) kullanım öyküsü mevcuttu. İlk üç ayda sigara kullanmış olan anne sayısı 11 (%9,09) olarak saptandı. Gebelik döneminde alkol kullanan yoktu. Annelerde bilinen radyasyonla temas öyküsü yoktu.
12. Klinik tanılarda en sık meningomyelosele 84 (%69,4), ikinci sıklıkta ensefalosele 17 (%14), üçüncü sıklıkta meningocele ve anensefali olan altı (%5), spina bifida okkulta

olan dört (%3), dermal sinüs olan üç (%3), spinal lipomu olan bir (%1) olarak tespit edildi. Klinik tanıları radyolojik ve patoloji tanılarıyla benzer oranlarda ve uyumluydu.

13. NTD'lerin kese yerleşim bölgesine göre inceleme yapıldığında, 30 (%24,8) hasta ile en sık lumbosakral bölge, 24 (%19,8) hastada lombar ve 22 (%18,2) hastada torakolumbar bölgede yerleşim gösterdiği tespit edilmiştir. Ensefaloselli hastalarımızın hepsi oksipital yerleşimli idi. Anensefali olguların lokalizasyonu da frontal ve parietal bölge yerleşimli idi.
14. Spina bifida aperta ve diğer NTD tipleri demografik özellikler açısından incelendiğinde anlamlı fark bulunmadı.
15. Hastaların nörolojik komplikasyon açısından NTD tiplerine göre karşılaştırıldığında meningosel ve meningomiyelosel ile doğan hastalarda daha yüksek olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$).
16. Hastaların beyin MRG bulgularına göre, NTD'li hastaların nörolojik anomalileri incelendiğinde; en sık bulgu olan hidrosefali 78 (%64,4) hastada saptandı. Hastalarda ikinci sıklıkta kolposefali (%44,8) üçüncü sıklıkta ise Arnold Chiari malformasyonu (%38) görüldü.
17. Hastaların spinal MRG sonuçlarına göre 38'inde (%32,7) tethered kord, 20'sinde (%17,2) diastometamiyeli, 13'ünde (%11,2) siringohidromiyeli görüldü. Beş (%4,3) hastada sakral agenezi saptandı.
18. NTD'li hastaların 74'ünde (%61,2) ortopedik anomaliler saptandı. Hastalarda ortopedik eformitelerden en sık skolyoz (%47,1) görülmekteydi. İkinci sıklıkta pes ekinovarus (%20,6) tespit edildi. NTD'li hastaların ortopedik komplikasyonları NTD tipine göre karşılaştırıldığında; meningomiyeloselli hastaların 33'ünde (%43,42) ortopedik komplikasyon görülmekteydi. Ortopedik komplikasyon görülme ile NTD tipi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,134$).
19. Olguların 27'sine (%22,3) ekokardiyografi yapıldı. Ekokardiyografiler sonucunda 8 hasta kardiyak açıdan normal olarak değerlendirildi. En sık görülen doğuştan kalp hastalığı ise ASD (%12,9) idi.
20. Üriner sistem anomalileri incelendiğinde olguların 69'unda (%57) anomali saptandı. 46 hasta (%38) ile en sık nörojenik mesane tespit edildi. Hidronefroz 13 hasta (%10,7) ile ikinci sıklıkta tespit edildi. At nalı böbrek, multistik displastik böbrek, polistik böbrek, ureteropelvik darlık ikişer hastada izlenmekteydi. NTD olan hastaların üriner sistem komplikasyonu açısından incelendiğinde; meningomiyeloseli olan hastaların 54'ünde (%70,12) üriner sistem komplikasyonu

- mevcuttu. NTD tipi ile üriner sistem komplikasyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edildi ($p= 0,002$).
21. Endokrinolojik anomaliler incelendiğinde 12 (%10) olguda konjenital hipotroidi tanısı konuldu. Ayrıca üç (%2,5) hastada ambigus genitale tanısı konuldu. Diğer sistemler ile ilgili anomalilerde ise dört (%3,3) hastada yarık dudak-damak anomalisi, iki (%1,6) hastada inmemiş testis, üç (%2,5) hastada inguinal herni, üç hastada omfalosel (%2,5) tespit edildi. Down sendromu, Prune Belly sendromu, Mermaid sendromu, Morsier sendromu, Orofasiodijital tip 2 sendromu tanısı birer hastaya konuldu.
 22. Hastaların opere edilmeleri incelendiğinde 101'i (%83,5) ameliyat edildi. Hastaların opere edilme zamanlamasına bakıldığında NTD için $2,7\pm 4,5$ gün (Median:1,00; Min-max:0-29 gün) olduğu görüldü. Olguların %65,2 'ünün ($n= 79$) ilk 72 saat içinde NTD onarım operasyonu yapıldığı tespit edildi. Hastaların 92'sinin (76,0) ilk yedi gün gün içerisinde dokuzunun (%7,4) ise sekiz günden sonra opere edildiği saptandı.
 23. Yenidoğan dönemi sonrası dönemde 12 (%22,2) hastanın şant ihtiyacı oldu ve bu hastalardan dokuzunun ilk 72 saat içinde opere olan grupta olduğu görüldü. Takip dönemlerinde şant takılmış olan 20 (%37) olguda şant revizyonları yapıldı. VPŞ operasyonundan sonra 15 (%27,7) hastada şant menenjiti gelişti.
 24. Hastaların takip edilme süreleri, komplikasyonları incelendiğinde ise nörolojik komplikasyonu olup, hayatta olan hastalar daha uzun süre merkezimizde takipliydi ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p= 0,023$). Nefrolojik komplikasyonu olan ve hayatta olan hastalarda ise yine izlem süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p< 0,001$).
 25. Hastaların mortalitesi 28 hasta (%23,1) olarak belirlendi. Ölen 28 hastanın 16'sı yenidoğan döneminde (Term bebekler için 28 gün, pretermiler için düzeltilmiş 42 hafta) iken, 12 hasta yenidoğan döneminden sonra öldü
 26. Bizim çalışmamızda NTD'li olguların sadece iki tanesinde prekonsepsiyonel folik asit desteği alındığı saptandı. NTD gelişimi aileler ve hastalar için psikososyal olarak yıpratıcı olmaktadır. Ülkemizde dini ve sosyal sebeplerle terminasyon oranı düşük olması nedeniyle sağlık politikamızda folik asit desteğini arttırmamız gerektiğinin önemini vurgulamak isteriz.
 27. Yaptığımız çalışmada NTD olan hastaların demografik verilerinde anlamlı bir özellik saptamadık. Hastaların klinik izlemlerinde ortaya çıkan ürolojik ve nörolojik komplikasyonlarda spina bifida aperta tanısı olanlarda anlamlı sonuçlar elde ettik. Kliniğimizde takip edilmiş olan NTD olgularında değişen derecelerde mental

retardasyon, bağırsak ve mesane disfonksiyonu, ortopedik problemler, nörolojik problemler gibi diğer sistem bozuklukları da eşlik edebildiği gözlemlenmiştir. Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım unitelerinde bakım olanaklarının artması, cerrahi onarım tekniklerinin gelişmesi ve daha kısa sürede opere olabilmeleri NTD'li hastaların hem hayatta kalma oranını arttırmakta hem de morbiditeyi azaltmaktadır. Ayrıca bu hastaların prenatal dönemde tanı alması, üçüncü seviye sağlık kuruluşunda dünyaya gelmesi de mortalite ve morbiditeyi azaltmak açısından öneme sahiptir. Çalışmamızda tüm olgular multidisipliner bir yaklaşımla takip edilmiştir. Bu hastaların erişkin yaşa ulaşırken nörolojik fonksiyonlarını korumak, ortopedik ve üriner komplikasyonların etkilerini en aza indirmek için doğumdan itibaren multidisipliner yaklaşım anlayışıyla yakın takip edilmesi gerekmektedir.



7. KAYNAKLAR

- Ackerman LL, Menezes AH, Follett KA, Cervical and thoracic dermal sinus tracts. A case series and review of the literature. *Pediatr Neurosurg.* 2002;37(3):137-47.
- Adams RD, Schatzki R, Scovillo WB, Arnold-Chiari malformation. Diagnosis, demonstration by intraspinal Lipiodol and successful surgical treatment. *New Engl J Med.* 1941;225:125-131.
- Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011;364(11):993-1004.
- Akalan N. Myelomeningocele (open spina bifida) surgical management. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2011;(37):113-41.
- Alexiou GA, Zarifi MK, Georgoulis G, Mpouza E, Prodromou C, Moutafi A, et al. Cerebral abnormalities in infants with myelomeningocele. *Neurol Neurochir Pol.* 2011;45(1):18-23.
- Altas M, Aras M, Altas Z, Aras Z, Serarslan Y, Yılmaz N. Retrospective analysis of neural tube defect patients. *MKU Med J.* 2012;3(9):22-8.
- Arslan D, Kaya F, Güvenç O, Çimen D, Oran B. Nöral tüp defektleri ve doğuştan kalp hastalığı birlikteliği: Ekokardiyografi yapılması mutlaka gerekli mi? *Genel Tıp Derg.* 2013;23(1):6-9.
- Atlaw D, Tekalegn Y, Sahiledengle B, Seyoum K, Solomon D, Gezahegn H, et al. Magnitude and determinants of neural tube defect in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):426.
- Au KS, Ashley-Koch A, Northrup H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. *Dev Disabil Res Rev.* 2010;16(1):6-15.
- Aydinli K, Cajdas A, Kayserili H, Kuseyri F. The effect of preconceptional folic acid treatment on the recurrence risk of nonsyndromic neural tube defects. *Balk J Med Genet.* 1998;1(3):120-4.
- Bannister R. Disorders of the spinal cord. In: *Brain and Bannister's Clinical Neurology*, 7th edition, Oxford University Press; 1992;404-8
- Baskin, L. (2022). Myelomeningocele (spina bifida): Urinary tract complications. *UpToDate*. Retrieved December 8, 2022 from <https://www.uptodate.com/contents/myelomeningocele-spina-bifida-urinary-tract-complications>

- Beaudin AE, Stover PJ. Folate-mediated one-carbon metabolism and neural tube defects: balancing genome synthesis and gene expression. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2007;81(3):183-203.
- Bhide P, Sagoo GS, Moorthie S, Burton H, Kar A. Systematic review of birth prevalence of neural tube defects in India. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97(7):437-43.
- Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FA, et al. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(2):183-9.
- Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol*. 2010;39 Suppl 1(Suppl 1):110-21.
- Blencowe H, Kancherla V, Moorthie S, Darlison MW, Modell B. Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1414(1):31-46.
- Bowman RM, McLone DG. Neurosurgical management of spina bifida: research issues. *Dev Disabil Res Rev*. 2010;16(1):82-7.
- Bowman, RM. (2022). Myelomeningocele (spina bifida): Anatomy, clinical manifestations, and complications. *UpToDate*. Retrieved November 20, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/myelomeningocele-spina-bifida-anatomy-clinical-manifestations-and-complications>
- Boyadjiev SA, Jabs EW. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) as a knowledgebase for human developmental disorders. *Clin Genet*. 2000;57(4):253-66.
- Brickell KL, Anderson NE, Charleston AJ, Hope JK, Bok AP, Barber PA. Ethnic differences in syringomyelia in New Zealand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(8):989-91.
- Brough L, Rees GA, Crawford MA, Dorman EK. Social and ethnic differences in folic acid use preconception and during early pregnancy in the UK: effect on maternal folate status. *J Hum Nutr Diet*. 2009;22(2):100-7.
- Brown S, Marshall D, Patterson D, Cunningham AM. Chronic pyelonephritis in association with neuropathic bladder. *Eur J Pediatr Surg*. 1999;9 Suppl 1:29-30.
- Bulbul A, Can E, Bulbul LG, Cömert S, Nuhoglu A. Clinical characteristics of neonatal meningomyelocele cases and effect of operation time on mortality and morbidity. *Pediatr Neurosurg*. 2010;46(3):199-204.

- Burke R, Liptak GS. Providing a primary care medical home for children and youth with spina bifida. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1645-57.
- Bülbül A, Can E, Uslu S, Baş EK, Şahin Y, Yılmaz A, et al. Effect of operation time on prognosis and defined additional anomalies among neonatal meningomyelocele cases. *Med Bull Sisli Etfal Hosp*. 2010;44(2):61-5.
- Cabrera RM, Hill DS, Etheredge AJ, Finnell RH. Investigations into the etiology of neural tube defects. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2004;72(4):330-44.
- Caldarelli M, Di Rocco C, La Marca F. Treatment of hydromyelia in spina bifida. *Surg Neurol*. 1998;50(5):411-20.
- Cavalheiro S, da Costa MDS, Barbosa MM, Dastoli PA, Mendonça JN, Cavalheiro D, et al. Hydrocephalus in myelomeningocele. *Child's Nerv Syst*. 2021;37(11): 3407-15.
- Chakraborty A, Crimmins D, Hayward R, Thompson D. Toward reducing shunt placement rates in patients with myelomeningocele. *J Neurosurg Pediatr*. 2008;1(5):361-5.
- Charney EB, Melchionni JB, Antonucci DL. Ventriculitis in newborns with myelomeningocele. *Am J Dis Child*. 1991;145(3):287-90.
- Copp AJ, Stanier P, Greene ND. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):799-810.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 22th ed. New York, McGraw Hill; 2005.
- Çaylan N, Yalçın SS, Tezel B, Aydin Ş, Üner O, Kara F. Evaluation of neural tube defects from 2014 to 2019 in Turkey. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):340.
- Çetin G. Nöral tüp defekti tanısı ile izlenen yenidoğan bebeklerin nörogelişimsel sonuçlarının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, İzmir, 2019
- David DJ. Cephaloceles: classification, pathology, and management a review. *J Craniofac Surg*. 1993;4(4):192-202.
- Davis WA, Zigler CK, Crytzer TM, Izzo S, Houtrow AJ, Dicianno BE. Factors associated with ambulation in myelomeningocele: a longitudinal study from the national spina bifida patient registry. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020;99(7):586-94.
- De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):Cd007950.
- Deak KL, Siegel DG, George TM, Gregory S, Ashley-Koch A, Speer MC. Further evidence for a maternal genetic effect and a sex-influenced effect contributing to risk for human neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82(10):662-9.

- Detrait ER, George TM, Etchevers HC, Gilbert JR, Vekemans M, Speer MC. Human neural tube defects: developmental biology, epidemiology, and genetics. *Neurotoxicol Teratol.* 2005;27(3):515-24.
- Donnan J, Walsh S, Sikora L, Morrissey A, Collins K, MacDonald D. A systematic review of the risks factors associated with the onset and natural progression of spina bifida. *Neurotoxicology.* 2017;61:20-31.
- Douglas Wilson R, Van Mieghem T, Langlois S, Church P. Guideline no. 410: prevention, screening, diagnosis, and pregnancy management for fetal neural tube defects. *J Obstet Gynaecol Can.* 2021;43(1):124-139.e8.
- Drake JM. Occult tethered cord syndrome: not an indication for surgery. *J Neurosurg.* 2006;104(5 Suppl):305-8.
- Dreier JW, Andersen AM, Berg-Beckhoff G. Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring. *Pediatrics.* 2014;133(3):e674-88.
- Dukhovny, S. Wilkins-Haug, L. (2022). Neural tube defects: Overview of prenatal screening, evaluation, and pregnancy management. *UpToDate.* Retrieved December 8, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/neural-tube-defects-overview-of-prenatal-screening-evaluation-and-pregnancy-management>
- Economides KD, Zeltser L, Capecchi MR. Hoxb13 mutations cause overgrowth of caudal spinal cord and tail vertebrae. *Dev Biol.* 2003;256(2):317-30.
- Elgamal EA, Elwatidy SM, Alhabib AF, Jamjoom ZB, Murshid WR, Hassan HH, et al. Agenesis of the corpus callosum associated with spinal open neural tube defect. *Saudi Med J.* 2014;35 Suppl 1(Suppl 1):S57-63.
- Fletcher JM, Copeland K, Frederick JA, Blaser SE, Kramer LA, Northrup H, et al. Spinal lesion level in spina bifida: a source of neural and cognitive heterogeneity. *J Neurosurg.* 2005;102(3 Suppl):268-79.
- Frawley PA, Broughton NS, Menelaus MB. Incidence and type of hindfoot deformities in patients with low-level spina bifida. *J Pediatr Orthop.* 1998;18(3):312-3.
- Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia.* 2003; 44 Suppl 3:4-13.
- Geisel J. Folic acid and neural tube defects in pregnancy: a review. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2003;17(4):268-79.
- Golalipour MJ, Mobasheri E, Vakili MA, Keshtkar AA. Epidemiology of neural tube defects in northern Iran, 1998-2003. *East Mediterr Health J.* 2007;13(3):560-6.
- Golalipour MJ, Najafi L, Keshtkar AA. Prevalence of anencephaly in Gorgan, northern Iran. *Arch Iran Med.* 2010;13(1):34-7.

- Gökalp H, Erongun U. Spina ve kranial disrafizm. Nöroşirürji Ders Kitabı. Ankara: Mars Matbaa; 1988. p. 295-313.
- Greene ND, Copp AJ. Neural tube defects. *Annu Rev Neurosci.* 2014;37:221-42.
- Groenen PM, van Rooij IA, Peer PG, Gooskens RH, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Marginal maternal vitamin B12 status increases the risk of offspring with spina bifida. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):11-7.
- Gunay H, Sozbilen MC, Gurbuz Y, Altinisik M, Buyukata B. Incidence and type of foot deformities in patients with spina bifida according to level of lesion. *Child's Nerv Syst.* 2016;32(2):315-9.
- Gupta S, Arora S, Trivedi SS, Singh R. Dyslipidemia in pregnancy may contribute to increased risk of neural tube defects -a pilot study in north Indian population. *Indian J Clin Biochem.* 2009;24(2):150-4.
- Hakverdi S, Güzelmansur İ, Sayar H, Güngören A, Hakverdi AU, Topraklı S. Meckel-Gruber Syndrome: a report of three cases. *J Perinatol* 2010;18(2):59-63.
- Hall DE, Udvarhelyi GB, Altman J. Lumbosacral skin lesions as markers of occult spinal dysraphism. *JAMA.* 1981;246(22):2606-8.
- Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1608-14.
- Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2001;153(10):961-8.
- Hertzler DA 2nd, DePowell JJ, Stevenson CB, Mangano FT. Tethered cord syndrome: a review of the literature from embryology to adult presentation. *Neurosurg Focus.* 2010;29(1):E1.
- Himmetoglu O, Tiras MB, Gursoy R, Karabacak O, Sahin I, Onan A. The incidence of congenital malformations in a Turkish population. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;55(2):117-21.
- Holinger PC, Holinger LD, Reichert TJ, Holinger PH. Respiratory obstruction and apnea in infants with bilateral abductor vocal cord paralysis, meningomyelocele, hydrocephalus, and Arnold-Chiari malformation. *J Pediatr.* 1978;92(3):368-73.
- Hong ZH, Jin DH, Yuan XJ, Zhao Y, Lin HW, Chen J. Association of neural tube defects with congenital abnormalities of the urogenital system in a Chinese cohort. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):66.

- Ikenouchi J, Uwabe C, Nakatsu T, Hirose M, Shiota K. Embryonic hydromyelia: cystic dilatation of the lumbosacral neural tube in human embryos. *Acta Neuropathol.* 2002;103(3):248-54.
- İstemem İ, Arslan A, Olguner SK, Açık V, Ökten A, Babaoğlu M. Shunt timing in meningomyelocele and clinical results: analysis of 80 cases. *Child's Nerv Syst.* 2021;37(1):107-13.
- Jimenez DF, Barone CM. Encephaloceles, meningoceles, and dermal sinuses In: Albright AL, Pollack IF, Adelson PD. *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery.* 3th ed. New York: Thieme Medical Publishers; 2008. p.233-35
- Karaca N, Karaca E, Onay H, Gunduz C, Egemen A, Ozkinay F. Nöral tüp defektlerinde annelerde MTHFR gen polimorfizmleri ve diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi.* 2012;51(1):37-42.
- Karakas C, Fidan E, Arya K, Webber T, Cracco JB. Frequency, predictors, and outcome of seizures in patients with myelomeningocele: single-center retrospective cohort study. *J Child Neurol.* 2022;37(1):80-8.
- Khoury, C. (2021). Closed spinal dysraphism: Pathogenesis and types. *UpToDate.* Retrieved August 15, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/closed-spinal-dysraphism-pathogenesis-and-types>
- Kinsman SL, Johnston MV. Congenital anomalies of the central nervous system. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson: Textbook of Pediatrics.* 21th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 3063-82
- Kobets AJ, Oliver J, Cohen A, Jallo GI, Groves ML. Split cord malformation and tethered cord syndrome: case series with long-term follow-up and literature review. *Child's Nerv Syst.* 2021;37(4):1301-6.
- Koçak G, Onal C, Koçak A, Karakurt C, Ates O, Cayli SR, et al. Prevalence and outcome of congenital heart disease in patients with neural tube defect. *J Child Neurol.* 2008; 23(5):526-30.
- Konak M, Ünver E, Uygun SS, Yorulmaz A, Soylu H. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmiş nöral tüp defektli vakaların sosyodemografik özellikleri. *Çağdaş Tıp Dergisi.* 2018;8(3):218-22.
- Kondo A, Matsuo T, Morota N, Kondo AS, Okai I, Fukuda H. Neural tube defects: risk factors and preventive measures. *Congenit Anom (Kyoto).* 2017;57(5):150-6.
- Lekea V, Tzoumaka-Bakoula C, Golding J. Incidence of anencephalus and spina bifida in Greece. *Teratology.* 1988;38(4):347-9.

- Li Z, Ren A, Zhang L, Ye R, Li S, Zheng J, et al. Extremely high prevalence of neural tube defects in a 4-county area in Shanxi Province, China. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006;76(4):237-40.
- Lippman CR, Arginteanu M, Purohit D, Naidich TP, Camins MB. Intramedullary neurenteric cysts of the spine. Case report and review of the literature. *J Neurosurg.* 2001;94(2 Suppl):305-9.
- Lo BW, Kulkarni AV, Rutka JT, Jea A, Drake JM, Lamberti-Pasculli M, et al. Clinical predictors of developmental outcome in patients with cephaloceles. *J Neurosurg Pediatr.* 2008;2(4):254-7.
- Lobjois V, Benazeraf B, Bertrand N, Medevielle F, Pituello F. Specific regulation of cyclins D1 and D2 by FGF and Shh signaling coordinates cell cycle progression, patterning, and differentiation during early steps of spinal cord development. *Dev Biol.* 2004; 273(2):195-209.
- Lowdermilk DL, Cashion MC, Perry SE, Alden KR, Olshansky E. *Maternity and Women's Health Care E-Book.* 12th ed. United States of America, Elsevier Health Sciences; 2019.
- Luthy DA, Wardinsky T, Shurtleff DB, Hollenbach KA, Hickok DE, Nyberg DA, et al. Cesarean section before the onset of labor and subsequent motor function in infants with meningomyelocele diagnosed antenatally. *N Engl J Med.* 1991;324(10):662-6.
- Mandiracıoğlu A, Ulman I, Lüleci E, Ulman C. The incidence and risk factors of neural tube defects in Izmir, Turkey: a nested case-control study. *Turk Pediatr.* 2004;46(3):214-20.
- Manning SM, Jennings R, Madsen JR. Pathophysiology, prevention, and potential treatment of neural tube defects. *Mental Retardation and Dev. Dis. Res. Rev.* 2000;6(1):6-14.
- Mathews TJ, Honein MA, Erickson JD. Spina bifida and anencephaly prevalence United States, 1991-2001. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51(Rr-13):9-11.
- Mazzitelli N, Vauthay L, Grandi C, Fuksman R, Rittler M. Reviewing old concepts at the start of a new millenium: growth restriction, adrenal hypoplasia, and thymomegaly in human anencephaly. *Teratology.* 2002;66(3):105-14.
- McCarthy DJ, Sheinberg DL, Luther E, McCrea HJ. Myelomeningocele-associated hydrocephalus: nationwide analysis and systematic review. *Neurosurg Focus.* 2019; 47(4):E5.
- McDowell MM, Blatt JE, Deibert CP, Zwagerman NT, Tempel ZJ, Greene S. Predictors of mortality in children with myelomeningocele and symptomatic Chiari type II malformation. *J Neurosurg Pediatr.* 2018;21(6):587-96.

- McLone DG. Technique for closure of myelomeningocele. *Childs Brain*. 1980;6(2):65-73.
- McLone DG. Care of the neonate with a myelomeningocele. *Neurosurg Clin N Am*. 1998; 9(1):111-20.
- McLone DG, Dias MS. Complications of myelomeningocele closure. *Pediatr Neurosurg*. 1991;17(5):267-73.
- Messing-Jünger M, Röhrig A. Primary and secondary management of the Chiari II malformation in children with myelomeningocele. *Child's Nerv Syst*. 2013;29(9):1553-62.
- Means, RT. Fairfield, KT. (2022). Treatment of vitamin B12 and folate deficiencies. *UpToDate*. Retrieved November 26, 2020, from <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-vitamin-b12-and-folate-deficiencies>
- Michelson DJ, Ashwal S. Tethered cord syndrome in childhood: diagnostic features and relationship to congenital anomalies. *Neurol Res*. 2004;26(7):745-53.
- Milhorat TH. Classification of syringomyelia. *Neurosurg Focus*. 2000;8(3):E1.
- Miller PD, Pollack IF, Pang D, Albright AL. Comparison of simultaneous versus delayed ventriculoperitoneal shunt insertion in children undergoing myelomeningocele repair. *J Child Neurol*. 1996;11(5):370-2.
- Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet*. 2004;364(9448):1885-95.
- Mohan Dass NL, Botto LD, Tinker SC, Canfield MA, Finnell RH, Gallaway MS, et al. Associations between maternal reports of periconceptional fever from miscellaneous causes and structural birth defects. *Birth Defects Res*. 2022;114(15):885-94.
- Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, Koren G. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2005;16(2):216-9.
- Wald N. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*. 1991;338(8760):131-7.
- Müller F, O'Rahilly R. The development of the human brain, the closure of the caudal neuropore, and the beginning of secondary neurulation at stage 12. *Anat Embryol (Berl)*. 1987;176(4):413-30.
- Müller T, Arbeiter K, Aufricht C. Renal function in meningomyelocele: risk factors, chronic renal failure, renal replacement therapy and transplantation. *Curr Opin Urol*. 2002;12(6):479-84.
- Nabizadeh N, Dimar JR. Congenital spine deformities: timing of insult during development of the spine in utero. *Spine Deform*. 2022;10(1):31-44.

- Naidich TP, McLone DG, Fulling KH. The Chiari II malformation: Part IV. The hindbrain deformity. *Neuroradiology*. 1983;25(4):179-97.
- Nikkilä A, Rydhström H, Källén B. The incidence of spina bifida in Sweden 1973-2003: the effect of prenatal diagnosis. *Eur J Public Health*. 2006;16(6):660-2.
- O'rahilly R, Müller F. *Human Embryology and Teratology*. 2th ed. New York: Wiley-Liss; 1996.
- Oakeshott P, Hunt GM, Poulton A, Reid F. Open spina bifida: birth findings predict long-term outcome. *Arch Dis Child*. 2012;97(5):474-6.
- Oakeshott P, Hunt GM, Whitaker RH, Kerry S. Perineal sensation: an important predictor of long-term outcome in open spina bifida. *Arch Dis Child*. 2007;92(1):67-70.
- Ornoy A. Neuroteratogens in man: an overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2006;22(2):214-26.
- Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2006;46(2):55-67.
- Papp C, Adám Z, Tóth-Pál E, Török O, Váradi V, Papp Z. Risk of recurrence of craniospinal anomalies. *J Matern Fetal Med*. 1997;6(1):53-7.
- Pierre-Kahn A, Zerah M, Renier D, Cinalli G, Sainte-Rose C, Lellouch-Tubiana A, et al. Congenital lumbosacral lipomas. *Child's Nerv Syst*. 1997;13(6):298-334; discussion 5.
- Pinto FC, Matushita H, Furlan AL, Alho EJ, Goldenberg DC, Bunduki V, et al. Surgical treatment of myelomeningocele carried out at 'time zero' immediately after birth. *Pediatr Neurosurg*. 2009;45(2):114-8.
- Rafał Podgórski R, Monika Stompor M, Tomasz Kubrak T, Dominika Podgórska D. Neural tube defects: risk factors and prevention. *Eur J Clin Exp Med*. 2017;(2):151-6.
- Rankin J, Glinianaia S, Brown R, Renwick M. The changing prevalence of neural tube defects: a population-based study in the north of England, 1984-96. Northern Congenital Abnormality Survey Steering Group. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2000;14(2):104-10.
- Reddy PA, Rajagopal G, Harinarayan CV, Vanaja V, Rajasekhar D, Suresh V, et al. High prevalence of associated birth defects in congenital hypothyroidism. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:940980.
- Rhoads GG, Mills JL. Can vitamin supplements prevent neural tube defects? Current evidence and ongoing investigations. *Clin Obstet Gynecol*. 1986;29(3):569-79.

- Rintoul NE, Sutton LN, Hubbard AM, Cohen B, Melchionni J, Pasquariello PS, et al. A new look at myelomeningoceles: functional level, vertebral level, shunting, and the implications for fetal intervention. *Pediatrics*. 2002;109(3):409-13.
- Rocque BG, Bishop ER, Scogin MA, Hopson BD, Arynchyna AA, Boddiford CJ, et al. Assessing health-related quality of life in children with spina bifida. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;15(2):144-9.
- Rodrigues AB, Krebs VL, Matushita H, de Carvalho WB. Short-term prognostic factors in myelomeningocele patients. *Child's Nerv Syst*. 2016;32(4):675-80.
- Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen US, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med*. 1995;333(21):1369-73.
- Saito H, Yamada S, Uwabe C, Ishibashi M, Shiota K. Development of the posterior neural tube in human embryos. *Anat Embryol (Berl)*. 2004;209(2):107-17.
- Salih MA, Murshid WR, Seidahmed MZ. Epidemiology, prenatal management, and prevention of neural tube defects. *Saudi Med J*. 2014;35 Suppl 1(Suppl 1):S15-28.
- Sarnat HB. Disorders of segmentation of the neural tube: Chiari malformations. *Handb Clin Neurol*. 2008;87:89-103.
- Sawin KJ, Liu T, Ward E, Thibadeau J, Schechter MS, Soe MM, et al. The National Spina Bifida Patient Registry: profile of a large cohort of participants from the first 10 clinics. *J Pediatr*. 2015;166(2):444-50.e1.
- Schijman E. Split spinal cord malformations: report of 22 cases and review of the literature. *Child's Nerv Syst*. 2003;19(2):96-103.
- Seidahmed MZ, Abdelbasit OB, Shaheed MM, Alhussein KA, Miqdad AM, Khalil MI, et al. Epidemiology of neural tube defects. *Saudi Med J*. 2014;35 Suppl 1(Suppl 1):S29-35.
- Siffel C, Wong LY, Olney RS, Correa A. Survival of infants diagnosed with encephalocele in Atlanta, 1979-98. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2003;17(1):40-8.
- Simpson DA, David DJ, White J. Cephaloceles: treatment, outcome, and antenatal diagnosis. *Neurosurgery*. 1984;15(1):14-21.
- Smith KA, Hudson SM, Betz CL, Chwa JS, Cellura R, Van Speybroeck A. Risk factors for unanticipated hospitalizations in children and youth with spina bifida at an urban children's hospital: A cross-sectional study. *Disabil Health J*. 2022:101373 (in press).
- Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child*. 1976;51(12):944-50.
- Snell RS. *Clinical Neuroanatomy*. 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2010

- Spina Bifida Homepage (2020). What is spina bifida. Center for diseases control and prevention. <https://www.cdc.gov/ncbddd/spinabifida/facts.html#print>
- Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated malformations among infants with neural tube defects. *Am J Med Genet A*. 2011;155a(3):565-8.
- Suarez L, Ramadhani T, Felkner M, Canfield MA, Brender JD, Romitti PA, et al. Maternal smoking, passive tobacco smoke, and neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(1):29-33.
- Swaroop, VT. Dias, LS. (2021). Myelomeningocele (spina bifida): Orthopedic issues. *UpToDate*. Retrieved December 9, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/myelomeningocele-spina-bifida-orthopedic-issues>
- Talamonti G, D'Aliberti G, Collice M. Myelomeningocele: long-term neurosurgical treatment and follow-up in 202 patients. *J Neurosurg*. 2007;107(5 Suppl):368-86.
- Tolcher MC, Shazly SA, Shamshirsaz AA, Whitehead WE, Espinoza J, Vidaeff AC, et.al. Neurological outcomes by mode of delivery for fetuses with open neural tube defects: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019;126(3):322-27.
- Tomita, T. Ogiwara, H. (2021). Anencephaly. *UpToDate*. Retrieved December 20, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/anencephaly>
- Tsitouras V, Sgouros S. Syringomyelia and tethered cord in children. *Child's Nerv Syst*. 2013;29(9):1625-34.
- Tubbs RS, Oakes WJ. Can the conus medullaris in normal position be tethered? *Neurol Res*. 2004;26(7):727-31.
- Tulipan N, Wellons JC 3rd, Thom EA, Gupta N, Sutton LN, Burrows PK, et al. Prenatal surgery for myelomeningocele and the need for cerebrospinal fluid shunt placement. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;16(6):613-20.
- Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikasıfoğlu M. Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. *Turk J Pediatr*. 1999;41(3):299-305.
- Van Allen MI, Kalousek DK, Chernoff GF, Juriloff D, Harris M, McGillivray BC, et al. Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet*. 1993;47(5):723-43.
- Van Donselaar C, Ziekenhuis M, Schielen PCJI, Lindhout D. Neural tube defects associated with prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Abstracts/Reproductive Toxicology*. 2007;24:57-80.
- Vieira AR, Castillo Taucher S. Maternal age and neural tube defects: evidence for a greater effect in spina bifida than in anencephaly. *Rev Med Chil*. 2005;133(1):62-70.

- Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Neural tube formation and prosencephalic development. *Neurology of the Newborn*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
- Wacharasindhu S, Asawutmangkul U, Srivuthana S. Endocrine abnormalities in patients with frontoethmoidal encephalomeningocele. A preliminary study. *Horm Res*. 2005;64(2):64-7.
- Watson JC, Tye G, Ward JD. Delayed repair of myelomeningoceles. *World Neurosurg*. 2014;81(2):428-30.
- Westcott MA, Dynes MC, Remer EM, Donaldson JS, Dias LS. Congenital and acquired orthopedic abnormalities in patients with myelomeningocele. *Radiographics*. 1992;12(6):1155-73.
- Wilkes JK, Whitehead WE, Wang Y, Morris SA. Congenital heart disease and myelomeningocele in the newborn: prevalence and mortality. *Pediatr Cardiol*. 2021;42(5):1026-32.
- Williams J, Mai CT, Mulinare J, Isenburg J, Flood TJ, Ethen M, et al. Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic acid fortification-United States, 1995-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(1):1-5.
- Williams JL, Abelman SM, Fassett EM, Stone CE, Petrini JR, Damus K, et al. Health care provider knowledge and practices regarding folic acid, United States, 2002-2003. *Matern Child Health J*. 2006;10(5 Suppl):S67-72.
- Wiszniak S, Schwarz Q. Notch signalling defines dorsal root ganglia neuroglial fate choice during early neural crest cell migration. *BMC Neurosci*. 2019;20(1):21.
- Yorulmaz A, Konak M. Short-term results of patients with neural tube defects followed-up in the Konya region, Turkey. *Birth Defects Res*. 2019;111(5):261-9.
- Yu J, Wang L, Pei P, Li X, Wu J, Qiu Z, et al. Reduced H3K27me3 leads to abnormal Hox gene expression in neural tube defects. *Epigenetics Chromatin*. 2019;12(1):76.
- Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, et al. Describing the prevalence of neural tube defects worldwide: a systematic literature review. *PLoS One*. 2016;11(4): e0151586.