



T.C.  
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İNTRAUTERİN NÖRAL TÜP DEFEKTİ TANISI ALAN  
GEBELİKLERDE SONOGRAFİK BULGULARINVE LEZYON  
SEVİYESİNİN TANI HAFTASI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Güliz SIDAR

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2018





T.C.  
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İNTRAUTERİN NÖRAL TÜP DEFEKTİ TANISI ALAN  
GEBELİKLERDE SONOGRAFİK BULGULARINVE LEZYON  
SEVİYESİNİN TANI HAFTASI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Güliz SIDAR

UZMANLIK TEZİ

Eğitim Görevlisi: Prof. Dr. Ahmet Cem İYİBOZKURT

Tez Danışmanı: Dr.Öğr. Üyes Yusuf OLGAÇ

İSTANBUL-2018

# TEZ ONAYI

27 Haziran 2018

## Uzmanlık Eğitimi Tez Jürisi Tutanağı

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Güliz SIDAR “ Nöral Tüp Defekti Tanısı alan gebeliklerde sonografik bulguların ve lezyon seviyesinin tanı haftasıyla ilişkisi” konulu Uzmanlık Tezini savunmuş ve aday; Jüri tarafından **Başarılı** bulunarak tez hakkında **Oybirliği** ile Kabul kararı verilmiştir.

Prof. Dr. A. Cem İYİBOZKURT

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Yusuf OLGAÇ

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Çağrı ARIOĞLU AYDIN

Üye

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda etik dışı hiçbir davranışımın olmadığını, tezimdaki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması sonucu elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlar için kaynak gösterdiğim ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Adı ve Soyadı: Güliz SIDAR

İmza :



## TEŞEKKÜRLER

İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 2012 aralık ayında başladığım uzmanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunmaktayım. Tezimin planlanması ve yürütülmesinde deneyimleriyle desteklerini esirgemeyen Eğitim Sorumlumuz Prof.Dr.Ahmet Cem İYİBOZKURT ve Tez Danışman Hocam Dr.Öğr.Üyesi Yusuf OLGAÇ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimleriyle büyük destek, ilgi ve yardımlarını gördüğüm, ahlaki ve etik değerleriyle örnek edindiğim, asistanları olmaktan gurur duyduğum değerli hocalarım; Prof.Dr.Ahmet Cem İYİBOZKURT, Prof.Dr.İlkan DÜNDER Prof.Dr.Alın BAŞGÜL YİĞİTER, Prof.Dr.Bülent BAYSAL, Prof.Dr.M.Ziya GÜNENÇ, Doç.Dr.Faruk ABİKE, Doç.Dr.Banu BİNGÖL GÜNENÇ, Doç.Dr.Nilgün GÜDÜCÜ KUTAY, Dr.Öğr.Üyesi .Herman İŞÇİ, Dr.Öğr. ÜyesiYusuf OLGAÇ'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Kendisinden çok şey öğrendiğim, birlikte özverili ve dayanışma içinde çalıştığım, Uzm.Dr.Başak Özge KAYAN'a; çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm ebe, hemşire ve hastane personeline emekleri için çok teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan, emeklerini ödemeye gücümün yetemeyeceği annem ve babama, her zaman en büyük destekçim olan kardeşime, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜRLER .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
RESİM LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ.....	5
2.2. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNİN GELİŞİMİ .....	6
2.2.1. Nörolasyon.....	7
2.2.1.1. Primer Nörolasyon .....	8
2.2.1.2. Sekonder Nörolasyon .....	10
2.2.2. Regresyon .....	10
2.2.3. Beyin Gelişimi .....	10
2.3. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ SINIFLANDIRMA .....	11
2.3.1. Anensefali .....	12
2.3.2. Ensefalosel .....	13
2.3.3. İniensefali.....	14
2.3.4. Spina Bifida .....	15
2.3.4.1. Meningomyelosel .....	16

2.3.4.2. Meningosel .....	19
2.3.4.3. Spina Bifida Okkulta .....	19
2.3.5. Lipomeningomyelosel.....	20
2.3.6. Diastometamyeli .....	20
2.4. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNDE EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ ...	21
2.4.1. Nöral Tüp Defektlerinde Risk Faktörleri.....	28
2.5. TANISAL YAKLAŞIM .....	29
2.5.1. İnvaziv Testler .....	29
2.5.1.1. Koryon Villüs Örneklemesi .....	30
2.5.1.2. Amniyosentes .....	30
2.5.2. Noninvaziv Testler.....	30
2.5.2.1. Alfa Feto Protein .....	30
2.5.2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	32
2.5.2.3. Ultrasonografi.....	33
2.6. BİRİNCİL KORUNMA.....	40
2.7. FETAL CERRAHİ.....	41
2.7.1. Açık Fetal Cerrahi.....	41
2.7.2. Fetoskopik Cerrahi.....	42
3. MATERYAL VE METOD .....	43
4. BULGULAR .....	44
5. TARTIŞMA .....	52
6. SONUÇ .....	57
7. KAYNAKLAR .....	58
8.ETİK KURUL.....	70



## KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

AFP : Alfa-fetoprotein

BMP: Kemik Morfojenik Protein

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

BPD: Biparietal Çap

CRL: (Crown-Rump Length) Baş-Popo Ölçümü

CVS : Koryon Villus Örnekleme

DHLP: Dorsolateral katlanma noktaları

DM: Diabetes Mellitus

EXIT: Ex-utero Intrapartum Tedavi

HARDE :Hidrocefali, ağrı, retinal displazi, ensefalosel

HCG: İnsan Koryonik Gonadotropin

JLS: Jarcho-Levin Sendromu

İS: İntrakranial Saydamlık

LR: Ringer Laktat

MMC: Meningomyelosel

MoM: Medyan Ortalaması

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSAFP : Maternal Serum Alfa-fetoprotein

NTD : Nöral Tüp Defektleri

SM : Sisterna Magna

PCP: Planar Hücre Polaritesi

USG : Ultrasonografi

## TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. NTD saptanan gebeliklerde yaş, prenatal ilk tanı haftası ve kranial bulgular .....	45
Tablo 2. NTD saptanan fetüslerde ilk tanı haftasının karşılaştırılması .....	46
Tablo 3. NTD saptanan fetüslerde lateral ventrikül ve meningomyelosele keke çapı .....	48
Tablo 4. NTD saptanan fetüslerde lezyon seviyesi ve kranial bulgular.....	48
Tablo 5. NTD saptanan fetüslerde intrauterin bacak hareketleri ve kranial bulgular .....	56
Tablo 6. NTD saptanan bebeklerde postoperatif bacak hareketleri ve kranial bulgular .....	56

## ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. İnsanlarda nöral tüp defekti olarak sınıflandırılan malformasyonların gelişimsel kaynağının şematik görünümü.....	9
Şekil 2. 1983-1990 yıllarında Amerika’da yapılan çalışmalarda ırk ve etnik gruplara göre spina bifida oranları .....	21
Şekil 3. Dünyanın çeşitli bölgelerinde spina bifida ve anensefali sıklığı .....	22
Şekil 4. NTD saptanan gebeliklerde ilk tanı haftası ve lezyon seviyesinin karşılaştırılması .....	46
Şekil 5. NTD saptanan gebeliklerde ilk tanı haftası ve ‘Muz’ belirtisinin karşılaştırılması .....	47
Şekil 6. NTD saptanan gebeliklerde ilk tanı haftası ve ‘Limon’ belirtisinin karşılaştırılması .....	47
Şekil 7. NTD saptanan gebeliklerde lezyon seviyesi ve sonografide gözlemlenebilen intrauterin bacak hareketlerinin karşılaştırılması .....	49
Şekil 8. NTD saptanan gebeliklerde lezyon seviyesi ve ‘Limon’ belirtisinin karşılaştırılması .....	49
Şekil 9. NTD saptanan gebeliklerde lezyon seviyesi ve ‘Muz’ belirtisinin karşılaştırılması .....	50
Şekil 10. NTD saptanan gebeliklerde lezyon seviyesi ve postoperatif bacak hareketlerinin karşılaştırılması .....	50

## RESİM LİSTESİ

	Sayfa No
Resim 1. Anensefali .....	12
Resim 2. Ensefalosel .....	13
Resim 3. İniensefali.....	14
Resim 4. Spina Bifida Tipleri.....	18
Resim 5. Anensefali Ultrasonografi.....	35
Resim 6. Ensefalosel Ultrasonografi.....	36
Resim 7. İniensefali Ultrasonografi .....	36
Resim 8. Spina Bifida Kistika Ultrasonografi.....	37
Resim 9. Meningomyelosel Ultrasonografi .....	37
Resim 10. İntrakraniyal Saydamlık Ultrasonografi .....	38
Resim 11. Muz Belirtisi Ultrasonografi .....	39
Resim 12. Limon Belirtisi Ultrasonografi.....	39
Resim 13. Meningosel.....	39

## ÖZET

**‘İntrauterin Nöral Tüp Defekti tanısı alan gebeliklerde sonografik bulguların ve lezyon seviyesinin tanı haftasıyla ilişkisi’**

**Öğrencinin Adı:** Dr. Güliz SIDAR

**Tez Danışmanı :** Dr. Öğr. Üyesi. Yusuf OLGAÇ

**Anabilim Dalı :** Kadın Hastalıkları ve Doğum

Amaç; Çalışmamızın amacı intruterin nöral tüp defekti tanısı alan gebeliklerde, sonografik bulguların ve lezyon seviyesinin tanı haftasıyla ilişkisini değerlendirmektir. Gereç ve Yöntem: Bu çalışma T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine Ocak 2015-Aralık2017 yılları arasında, intrauterin nöral tüp defekti tanısıyla gelen 64 gebeliğin verileri ile hazırlanan retrospektif istatistiksel bir veri tabanı çalışmasıdır. Çalışmamızda 64 meningomyelose (MMC) tanısı alan fetüsün, ultrasonografik spinal lezyon seviyesi, MMC kese çapı ve kranial bulguları ile prenatal ilk tanı konma haftaları; 20. gebelik haftasından sonra spinal lezyon seviyesi ile ultrasonografide izlenebilen bacak hareketleri ve tümü sezayen ile doğan bebeklerde postoperatif 1. saat içinde bacak hareketleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada lezyon seviyesi en sık izlenen lomber ve diğerleri olarak iki gruba ayrılmıştır. Bulgular ve Sonuçlar: Çalışma sonucunda spinal lezyon seviyesi, kranial bulgular ve prenatal ilk tanı haftası arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Lomber MMC fetuslarda diğer lezyon seviyelerine oranla intrauterin bacak hareketleri anlamlı düşük izlenmiş olsa da doğum sonrası fark izlenmemiştir. Nöral tüp defektleri, kısmen önlenabilir halk sağlığı sorunlarıdır. Gebelikte erken tanı/tanı, intrauterin saptanan lezyonun doğum sonrası yaşam boyu etkilerini değerlendirebilmek, tıbbi tahliye, intrauterin fetal cerrahi, aileyi bekleyen maddi ve manevi sürece hazırlık için önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Nöral tüp defektleri, Prenatal tanı, Fetal malformasyonlar, Meningomyelose, Gebelik

## ABSTRACT

**‘Evaluation of sonographic findings and lesion level in relation to diagnosis week in pregnancies diagnosed with intrauterine neural tube defects’**

**The Name of the Student:** Dr. Güliz SIDAR

**Supervisor:** Dr. Yusuf OLGAÇ

**Department:** Obstetrics and Gynecology

**Aim:** The purpose of our study is to evaluate the relationship of sonographic findings and lesion level with the diagnostic week in pregnancies diagnosed as intrauterine neural tube defect. **Materials and Methods:** This study was carried out by T.C. Istanbul Bilim University Florence Nightingale Hospital is a retrospective statistical data base for the gynecology and obstetrics clinic between January 2015 and December 2017 with 64 pregnancies diagnosed as intrauterine neural tube defect. Our study included 64 fetuses with meningomyelocele (MMC) diagnoses, ultrasonographic spinal lesion level, MMC pouch diameter and cranial findings, prenatal initial diagnosis weeks compared; After 20th gestational week, spinal lesion level and MMC pouch diameter and leg movements observed with ultrasonography and all born babies leg movements were compared postoperatively after C/S within 1 hour. In the study, the lesion level was divided into two groups as the most frequently observed lumbar and others. **Conclusions:** There was no significant difference between spinal lesion level, cranial findings and prenatal first diagnostic week. Intrauterine leg movements were significantly lower in the lumbar MMC fetuses compared to other lesion levels, but no difference was observed in postpartum. Neural tube defects are partly preventable public health problems. Early diagnosis / diagnosis in pregnancy, assessment of postnatal life-time effects of intrauterine lesion, medical evacuation, intrauterine fetal surgery, preparation for the material and spiritual process waiting for the family is important.

**Key Words:** Neural tube defects, Prenatal diagnosis, Fetal malformations, Meningomyelocele, Pregnancy

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nöral tüp defektleri (NTD), henüz nedeni tam olarak bilinmeyen ancak çevresel ve genetik faktörlerin bir arada rol oynadığı düşünülen, embriyonel hayatın ilk haftalarında nöral tüpün hatalı kapanması sonucu oluşan, anensefali, ensefalosel, spina bifida (meningosel, meningomyelosel) gibi ciddi doğumsal anomaliler oluşturan, beyin ve spinal kord malformasyonlarıdır. Anensefalili bebekler doğumdan kısa süre sonra kaybedilir. Diğer nöral tüp defektleri ise yaşam boyu sürecek ciddi hastalıklara neden olurlar. (1)

Nöral Tüp Defektleri, konjenital kalp defektlerinden sonra en sık görülen 2. fetal malformasyonlardır. Dünya çapında insidansı 1000 doğumda 1,0 ila 10,0 arasında değişmektedir (2,3). Dünyada, yaklaşık 300.000 bebeğin her yıl NTD ile doğduğu, yaklaşık 88 000'inin ölümlerine sonuçlandığı ve tahmini 8,6 milyon insanın nöral tüp defektlerinin yol açtığı sakatlıklarla yaşamakta olduğu tahmin edilmektedir (4). Düşük gelirli ülkelerde nöral tüp defektleri, gözlemlenebilir doğum kusurlarına bağlı yenidoğan ölümlerinin % 29'unu oluşturmaktadır (5). NTD'leri ciddi ve önlenilebilir bir halk sağlığı sorunudur (6).

Gebelikte erken tanı/tanı, intrauterin saptanan lezyonun doğum sonrası yaşam boyu etkilerini değerlendirebilmek, tıbbi tahliye, intrauterin fetal cerrahi, aileyi bekleyen maddi ve manevi sürece hazırlık için önemlidir. Meningomyelosel ile doğan bir çocuğun ömürlük maliyetinin 500 000 € 'dan (600 000 \$) fazla olduğu tahmin edilmektedir; bunların%37'si doğrudan tıbbi masrafları içermekte, geri kalan kısmı ise özel eğitim, bakım verenin gereksinimleri ve dolayısıyla istihdam potansiyelinin kaybolması gibi dolaylı maliyetleri kapsamaktadır (7). İstenilen erken gebelik haftalarında, yüksek çözünürlüklü ultrasonografiyle dahi omurganın serviko-sakral direk ve net görüntülenmesinin, değişken lokal parametreler sebebiyle zorluğu bilinmektedir (8). Birinci trimesterde teşhis edilen, fetal spinal anomalilerin şiddetli/ağır olduğu ve sıklıkla diğer major anormalilerle birlikte, sendromların bir parçası olduğu ileri sürülmüştür. Küçük ve izole defektlerin teşhisinin zorluğu ve genellikle yalnızca ikinci trimester morfolojik belirteçleri ile intrauterin tanı aldığı vurgulanmaktadır (9).

Nöral tüp defektlerinin yaşamı değiştiren sağlık ve ekonomik sonuçlarına bakıldığında, patofizyolojik mekanizmaları keşfetmek, durumu, sonuçlarını tedavi etmek ve yönetmek için daha iyi yollar bulmak ve birincil korunmanın nihai hedefine doğru ilerlemek için kayda değer çaba harcanmıştır (10).

Malformasyonların doğum öncesi erken tanısı/tanısı, kötü prognozun önlenmesi ve kontrolü için önemli bir yöntemdir. Prenatal olarak tespit edilen malformasyonların prevalansı ve spektrumu hakkında bilgi, popülasyona dayalı önleyici programlar, genetik danışmanlık gibi toplum yapısına uygun bir politika oluşturmak için önemlidir.

Bu çalışma T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde takip edilen intrauterin nöral tüp defekti tanısıyla komplike gebeliklerin verileri ile hazırlanan retrospektif istatistiksel bir veri tabanı çalışmasıdır. Çalışmada İntrauterin Nöral Tüp Defekti tanısı alan gebeliklerde sonografik bulguların ve lezyon seviyesinin tanı haftasıyla ilişkisi değerlendirilecektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ

Normal nöral tüp, orta hat füzyonunun başarısız olduğu santral sinir sisteminin gelişimsel lezyonları, disrafik olarak adlandırılır ve önemsizden yaşama bağdaşmayan büyük deformitelere kadar değişkenlik gösterir. Bu çok çeşitli ve genellikle karmaşık malformasyon setlerini sınıflandırmak için birkaç farklı şema kullanılmıştır. Ancak, isimlendirme çelişkilidir. Klinik anlamdaki bu konjenital lezyonların çoğu nöral tüpün oluşumunda bir sapma içerdiği için, nöral tüp defektleri (NTD) teriminin bu anomalilerin tüm grubunu karakterize etmek için kullanılması önerilmektedir. Pratik bir klinik açıdan, nöral tüp defektleri üç ana gruba ayrılabilir; açık NTD, kapalı NTD ve kranial NTD (1, 3, 11).

Nöral tüp defektleri merkezi sinir sisteminin kompleks ve heterojen konjenital anomalileridir. Merkezi sinir sisteminde görülen en sık ve konjenital kalp hastalıklarından sonra 2. en sık görülen malformasyonlardır. Genellikle, spina bifida, anensefali ve ensefalosel, nöral tüp defektleri başlığı altında toplanır. En sık rastlanan nöral tüp defektlerinden anensefali ve spina bifida apertanın fertilizasyon sonrası gebeliğin 17-30. günlerindeki nörolasyondaki aksamalar sebebiyle olduğu izlenmiştir.

Nöral tüp defektlerinin patogenezinde çeşitli teoriler ileri sürülmesine rağmen altta yatan nedenler nörolasyon, kanalizasyon ve/veya farklılaşmanın normal gelişimine engel olan genetik veya edinsel faktörlerdir. Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda omurgalıdaki nörolizasyonun moleküler mekanizmasına ışık tutulsada morfolojik gelişimi hala tam olarak bilinmemektedir. İnsanlarda öne sürülen birçok kapanma teorisi fare deneylerinin sonuçlarından yola çıkılarak açıklanmıştır. Sendromik olmayan nöral tüp defektlerinin çoğu multifaktöriyeldir. Etyolojisi tam bilinmesede ırk ve coğrafi bölge farklı varyasyonlarının insidansını etkilemektedir (12, 13,14).

## 2.2. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNİN GELİŞİMİ

Fertilizasyondan sonra hızlı hücre bölünmesini takiben blastokist denen içi boş bir yapı oluşturulur. İç tabakası embriyoblast, dış tabaka trofoblasttır. Blastokist hücre kümeleri sürekli bölünür ve gelişimin 8. günlerinde embryo iki tabaka (bilaminar disk) epiblast ve hipoblast hücrelerini oluşturur. 2. haftada embryo farklılaşmaya, özelleşme başlar ve oval, düz bir disk ortaya çıkar. Primitif çizginin oluşumuyla başlayan gastrulasyon adı verilen bir periyoda girer. Gastrulasyon embriyonik diskin kaudal ucunda primitif çizgi oluşması ile başlar ve oluğun sefalik ucunda primitif nodun belirginleşmesiyle devam eder. Bu aşamadaki embriyonik diskin dış tarafında ektoderm, iç tarafında ise endoderm tabakası yer alır. Gastrulasyon, notokord oluşumu ve bilaminar germ diskin trilaminar germ diskine dönüşümü ile tamamlanır. Trilaminar germ disk; ektoderm, mezoderm ve endoderm tabakalarından oluşur. Ektoderm sinir sistemini, mezoderm nöral tüp, kas-bağ doku ve vasküler sistem, endoderm ise gastrointestinal tract, akciğer ve karaciğere farklılaşır. Üç germ tabakasında epiblasttan köken alır (11, 15). Epiblast hücreleri, primitif çizginin her iki tarafından, sefalik yönde iç kısımlara ve düğüm boyunca invajine olarak iki yeni hücre tabakasını, endoderm ile ektoderm arasındaki paraaksiyel intraembryonik mezodermi oluştururlar. İntraembryonik mezodermal germ hücreleri, yolk kesesi ve amniyon boşluğunu örten ekstraembryonik mezodermlle ilişki kurana kadar diğer iki germ tabakasına göç etmeyi sürdürürler. Primitif çukura invaje olan prenotokordal hücreler prokordal plağa ulaşana kadar ilerler ve bu hücreler notokordal plağı oluşturarak endodermlle karışırlar. Gelişimin ileri evrelerinde notokordal plak endodermden ayrılır ve hensen nodundan köken alan yüzeyel hücreler, gebeliğin 17. günlerinde notokordu oluşturur (aksiyal iskeletin çatısıdır). Üçüncü haftanın başında ektoderm germ yaprağı sefalik bölgede geniş, kaudal bölgede dar, yassı disk biçimindedir. Notokordun ve prekordal mezodermin belirmesiyle üzerlerindeki ektoderm kalınlaşır ve nöral plak oluşur. Plağın hücreleri nöroektodermi oluşturur ve bu hücrelerin indüksiyonu nörolasyon sürecini başlatır (11). Nöral tüpün gelişimi nörolasyon ve regresyon olarak iki dönemde incelenebilir (11-13,15).

### 2.2.1. Nörolasyon

Beyin ve spinal kord oluşumu embryonik nörolasyon sürecinde, nöral tüpün oluşumu ile başlar. Nöral tüp oluşumunda iki farklı evre izlenir. Birincil (primer/kapanma) ve ikincil (sekonder/kanalizasyon) dur. Nörolasyon süreci gebeliğin 18. ve 40. günleri arasındaki dönemdir. Bu dönemin başlangıcı, kadınların genellikle bir sonraki menstrüasyonunu beklediği dönemdir ve gebelik çoğunlukla fark edilmemiştir. Bu dönemde oluşan bozukluklar, kranial ve spinal disrafizm ile sonuçlanır (14,15).

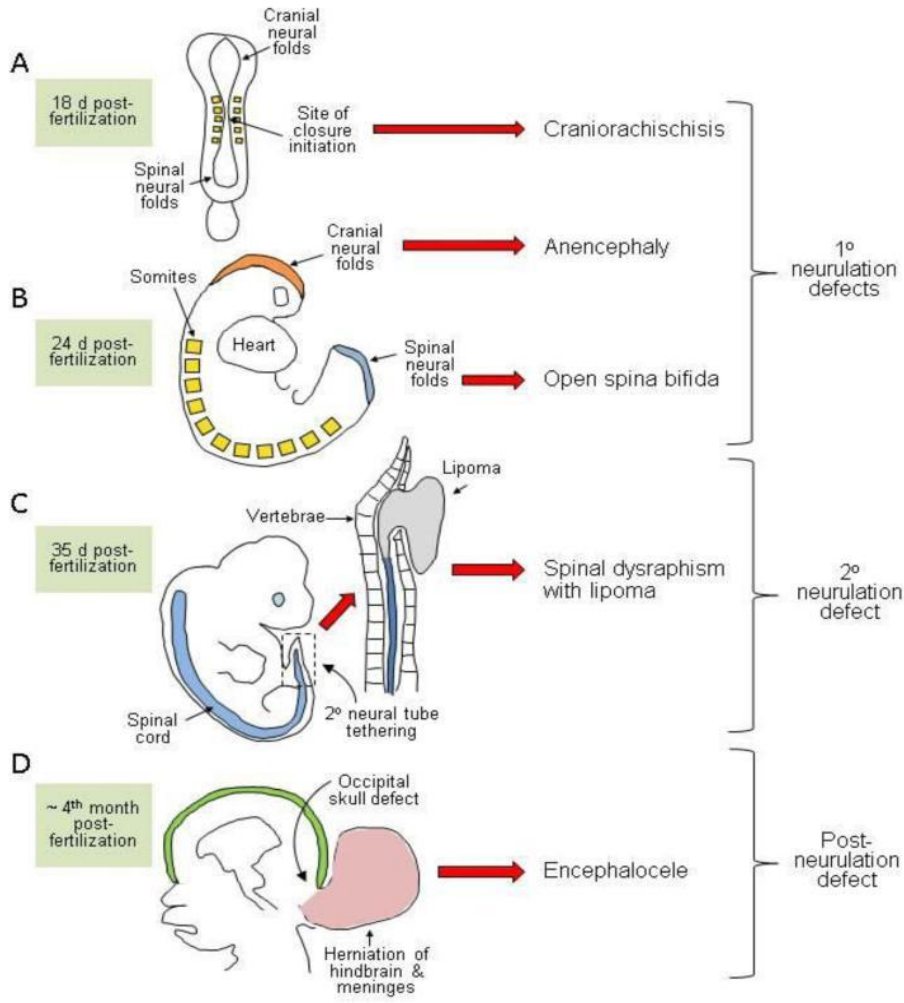
İnsanlarda, primer nörolasyon, fertilizasyondan 18-22 gün sonra, gelecekteki arka beyin (hindbrain) ile servikal omurga arasındaki sınırdaki başmaktadır (12). Nöral plak, dorsal yüzey ektoderminin kalınlaşmasıyla ortaya çıkar ve nöral tüpü oluşturmak üzere orta hatta katlanarak kaynaşır. Memelilerde, nöral tüpün kapanması vücut ekseninin farklı seviyelerinde sıralı olarak başlatılır (13). Gelişimin üçüncü haftasında, embriyonun dorsal yüzeyinde yer alan ektoderm, primitif düğüm (Hensen düğümü) ve bukkofarinks zarı arasındaki nöral plağı oluşturmak üzere kalınlaşır. Nörolasyon sürecinde ortaya çıkan ilk yapı nöral plaktır. Nöral plaktan, longitudinal nöral oluk gelişir ve nöral oluğun çeşitli DNA süreçleri sonucunda katlanmasıyla nöral katlantılar (folds) meydana gelir. İleri gelişim aşamalarında nöral katlantılar birleşir ve nöral tüp gelişimi izlenir. Füzyon işlemi, nöral katlantıların orta noktalarının yaklaşması ve temas etmesiyle meydana gelir. Bu süreçte tüp kavitesi anterior ve posterior nöroporlar aracılığıyla amniyotik kavite ile bağlantılıdır. Anterior (kranial) nöropor kapandıktan (gelişimin 25. gününde) iki gün sonra posterior (kaudal) nöropor (gelişimin 27. gününde) kapanır. Böylece amniyon kesesi ile olan ilişki kaybedilir ve nöral tüp oluşumu 28 günde tamamlanır. Nöral tüpün sefalik bölgesi göreceli geniş, kaudal bölgesi dardır (ensefalon ve medulla spinalis farklanmasının primitif hali). Sefalik kısımdan beyin vezikülleri, kaudal kısımlardan medulla spinalis gelişir. Nörolasyonda 28 günlük embriyoya nörola denir (14-15).

### 2.2.1.1. Primer Nörolasyon

Fertilizasyondan sonraki 18-28. günler arasında olur. Nöral Tüp oluşumunda nöral plak nöral oluğu oluşturmak üzere kıvrılır ve yükselir. Oluşan nöral katlantıların birleşmesinden hemen önce nöroektoderm hücreleri nöral krest hücrelerini oluşturur ve nöral krest hücreleri ilerleyen dönemlerde vücudun çeşitli bölgelerine göç ederler. Nöral tüpün geçici olarak her iki ucuda açıktır (kranial ve kaudal açıklıklar;nöropor), amniotik sıvı ile ilişki içindedir. 22.-23. gün (4.hafta) oksipitoservikal seviyede nöral tüp kapanması başlar. Kapanma iki taraflı olarak ilerler. Nöral kanal, nöral tüpün oluk şeklindeki santral kısmı ileride beyindeki ventrikül sistemini ve spinal kordun santral kanal kısmını oluşturur. 24. gün kraniyal nöroporun tam kapanması gerçekleşir. Nöral tüpün kraniyal kısmı beyni oluşturur. 25. gün kaudal nöroporun kapanması gerçekleşir ve spinal kord oluşturur. Ayrılma, primer nörolasyonun son evresidir ve nöral tüp üzerini örten ektodermden ayrılır (14, 15, 16). Primer nörolasyonun sonunda, embryonun sefalik ucundan koku seviyesine kadar spinal kord oluşmuş olur (15).

Premature ayrılma; Perinöral mezenkimal, nöral oluk ve ependimal örtüye ulaşabilir ve yağ dokuya farklılaşır. Nöral tüpün tam kapanmasını engeller. Lipomatöz Malformasyon; en sık İntradural Lipom ve Lipomyelomeningosel oluşumuyla sonuçlanır. Lipomatöz malformasyon, columna vertebralisin uzamasıyla oluşan normal kord yükselişini engelleyerek "Tethered" kord oluşumuna neden olabilir.

Ayrılmama; Ektodermal-nöroektodermal trakt oluşur ve mezenkimal göçü önler. Lokal veya geniş çaplı disrafizm ve açık nöral tüp defekti ile sonuçlanır. Myelomeningosel, myelosistosel veya dorsal dermal sinüs ile sonuçlanabilir (14, 15).



Şekil 1. İnsanlarda nöral tüp defekti olarak sınıflandırılan malformasyonların gelişimsel kaynağının şematik görünümü.

- Primer nörolasyon bozuklukları, nöral tüpün beynin tamamını ve tüm omuriliği açık bırakarak kapanmayı başaramadığı kraniorakischisis içerir.
- Kapanma başarılı bir şekilde başlar fakat kranial ve / veya spinal nöral katlantılarda kapanma problemi olursa sırasıyla eksensefali / anensefali ve açık spina bifida (myelomeningosel) sebep olur.
- Sekonder nörolasyon bozuklukları, nöral tüpün bitişik dokulardan tamamen ayrılmaması ve azaltılmış hareketliliği ile sonuçlanır. Omurilik deri ile kaplıdır ve sıklıkla bilinmeyen mekanizmalarla yağ dokusu birikimi (lipom) olur.
- Postnörolasyon kusurları, iskelet ve kemik yapısının tam gelişmediği, meningeslerin herniyasyonu ile sonuçlanan ensefalosele sebep olabilir.

(17)

### 2.2.1.2. Sekonder Nörolasyon/ Kanalizasyon

Konus seviyesinin kaudalinde spinal kordun kaudal kısmının oluşumudur. Gestasyonun 28-40. günlerinde izlenen bu dönem primer nörolasyonun aksine sağlam ektodermin altında gerçekleşir (16). Kanalizasyon başarısızlığı sonucunda, tethered kord, kaudal regresyon, terminal myelosistol, anterior sakral meningoel, sakrokoksigeal teratom izlenebilir (14, 15,16).

### 2.2.2. Regresyon

Kanalizasyon dönemini takiben tüm embriyonik ve fetal yaşamı kapsar. Spinal kordun uzama hızı, vertebral kolonun uzama hızından daha yavaştır. Bu nedenle konus medullaris doğumdan sonra L1-L2 düzeyine gelir (15,16).

### 2.2.3. Beyin Gelişimi

Nöral tüpün kranial kıvrımlarından beyin gelişimi olur. Gebeliğin 25. günlerinde prozensefalon, mezensefalon ve rombensefalon oluşumu, gebeliğin 35. günlerinde prozensefalon; telensefalon (hemisferler) ve diensefalona (serebellum) ayrılır. Rombensefalon ise metensefalon (gelecekteki pons) ve miyelensefalona (gelecekteki medulla oblongata) ayrılır. Serebral malformasyonlar çoğunlukla fetal dönemde oluşan patolojik etkilerin neticesinde meydana gelmektedir (11, 14, 16).

Nöral tüp defektleri, embriyolojik yaşamın ilk dört haftasında, nöral tüpün oluşumu ve kapanma döneminde embriyoyu etkileyen faktörler sonucu nöral tüpün çeşitli kısımlarının kapanmasındaki yetersizlik sonucu oluşur. Hem kranial hem kaudal uçtaki kapanmanın ne zaman ve ne kadar kesintiye uğradığına bağlı olarak değişik malformasyonlara sebep olabilir. Kranial nöroporun etkilenmesiyle anensefali, kaudal nöroporun etkilenmesiyle meningomyelosel olarak izlenebilir (14).

## 2.3. NÖRAL TÜP DEFEKTİ SINIFLANDIRMA

### KRANİAL DEFEKLER

ANENSEFALİ

EKSENSEFALİ

ENSEFALOSEL

İNİENSEFALİ

CRANIORACHISCHISIS

### SPİNAL DEFEKLER

SPİNA BİFİDA OKKÜLTA

DİYASTOMETAMYELİ

SPİNAL LİPOM

GERGİN FİLUM TERMİNALE

SPLİT NOTOKORD SENDROMU

KAUDAL REGRESYON SENDROMU

DORSAL DERMAL SİNÜS

SİRİNGOMİYELİ, HİDROMİYELİ

SPİNA BİFİDA KİSTİKA (APERTA/SİSTİKA)

MENİNGOMYELOSEL

MENİNGOSEL

(1, 3, 11, 14, 15)

### 2.3.1. Anensefali



Resim1. Anensefali (18)

Nöral tüpün gelişimi süresinde, sefalik kısmının/anterior nöroporun altıncı haftaya kadar kapanmamasıyla oluşan, en ciddi ve insan fetuslarında en sık tanımlanan santral sinir sistemi malformasyonlarından biridir (15). Dünya çapında yaklaşık 1 000 doğumda bir izlenir. Epidemiyolojik çalışmalar folat eksikliği, düşük sosyoekonomik düzey ve anne yaşının (40 yaş üstü) riski arttırdığını göstermiştir (13). Beynin büyük bir kısmı ve kafatasının üst bölgesi (orbitaların yukarısında kalvaryum ve nöronal doku) yoktur. Beyin hemisferleri gelişebilir ancak serebral hemisferlerin amniyon sıvısına kronik maruziyeti veya mekanik travma gibi bazı etkilerle yıkılır. Geniş kalvaryum defektinin içinde rudimenter bir beyin bulunmamaktadır fakat beyin sapı ve serebellum korunabilir. Ciddi beyin anomalilerine karşın yüz ve kafatası tabanı normaldir. Anensefalide gözler bulunmasına rağmen optik sinir yoktur. Bozukluk spinal kordu da kapsayabilir ve nöral tüp servikal bölgede açık kalabilir. İki formu vardır. Meroakrani, hafif formu kranial kılıfta küçük bir defekt vardır. Holoakrani, beyin tamamen yok olmuştur (14, 15). Kalp-damar malformasyonları, kulak ve maksillofasial anomaliler eşlik edebilir. Anensefali mortalitesi yüksek bir malformasyondur. Prognoz oldukça kötüdür.



Anensefalili olguların %55'i düşükle sonuçlanmakla beraber, bebeklerin çoğu doğumda yaşamazlar veya birkaç saat içinde kalp ya da solunumun durması gibi sebeplerden yaşamlarını yitirirler. ABD' de her yıl yaklaşık 1 000 - 2 000 anensefalili bebek doğmaktadır ve araştırmalar kız bebeklerin erkeklere oranla daha fazla etkilendiğini göstermiştir; kız erkek oranı 4:1 dir (13). Doğumdan önce X-ray cihazları ya da sonografi tekniğiyle tanı alırlar. İntrauterin 10-14. haftalarda rutin olarak tanı konulabilmektedir. Bebekler canlı doğmasına rağmen, hemen hepsi kısa bir süre içerisinde kaybedilirler (14, 15, 16).

### 2.3.2. Ensefalosel



Resim 2. Ensefalosel (19)

Kranial içeriğin, kraniumdaki kemik defektinden protrüze olarak, kistik şekilde çıkmasıyla sonuçlanan, kranial orta hat, mezoderm gelişiminden kaynaklanan bir malformasyondur (16). En nadir görülen NTD'i olan ensefalosel, dünyada ortalama 10 000 doğumda bir izlenmektedir (20). Ensefalosel, parietal, frontal, nazofarengeal ve en sık oksipital bölgede izlenir. Yerleşim yeri sıklığı coğrafi olarak değişiklik gösterebilir. Batıda en sık oksipital bölgede izlenirken, doğuda en sık izlenen frontal ensefalosel olarak bildirilmiştir. Ensefaloselde sadece beyin zarı herniyasyonu olabileceği gibi meninks ve nöral doku herniasyonunda izlenebilir (14, 15).

Ensefalosel olgularının %65'inde hidrosefali saptanır ve trizomi 13, trizomi 18, triploidi ve mozaik turner sendromu gibi kromozomal anomaliler eşlik edebilir (21). Ensefalosel en sık Meckel-Dieker sendromuyla izlenir (16).

Ensefalosel ile birlikte mikrosefali, mikroftalmi, polidaktili, yarık dudak-yarık damak, polikistik böbrek ve genital anomalilerin görülme sıklığı yüksektir. Frontal ensefalosellerin prognozunun parietal ve oksipital olanlara göre daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. (20, 21).

### 2.3.3. İniensefali



Resim 3. İniensefali (22)

Embryonun retrofleksiyonuna bağlı aşırı boyun hiperekstansiyonu ile beraber servikal ve torakal şiddetli spinal anomaliler izlenir. Nadir görülen ölümcül bir malformasyondur. Servikal vertebrada spina bifida, retrofleksiyon ve oksipital kemik defekti 3 karakteristik özelliğidir. Omfalosel ve diyafram hernisi en sık eşlik eden anomalilerdir. 2. trimesterdeki rutin görüntüleme ile vakaların hepsi tespit edilebilir (23, 24).

### 2.3.4. Spina Bifida

Spina bifida, fertilizasyondan sonraki dört hafta boyunca, embriyonik nöral tüpün başarısız kapanması sonucunda spinal kolonun ayrıldığı (bifide) bir konjenital malformasyondur. Vertebralardan biri ya da birden fazlasında gelişimsel bozukluk görülür. En sık lomber bölgede olmakla beraber sakral, torakal ve servikal bölgelerde izlenebilir. Ortalama 1 000 doğumda 4 oranında izlenir ve tüm spontan abortusların %3'ünü oluşturur. İleri anne yaşı, etnisite, folat eksikliği (folat metabolik yolunda gen defekti), teratojenler (karbamezapin, valproik asit), Arraphia teorisi (nöropor kapanmasında hata), Hidromyelik teori (serebrospinal sıvı imbalansı, dorsal duvarın

sekonder ayrılması), genetik (trizomi13, trizomi 18 ve %4 anöploidi) bilinen ve araştırılan nedenleri arasındadır. Defekt altında zarlar ve spinal kord çeşitli derecelere katılabilir veya katılmayabilir. Bu durum yüzey ektodermi ile nöral tüp arasında olan mezenkimin gelişimsel bozukluğu sonucunda gelişmektedir (14, 25, 28). Defektin şiddetine ve seviyesine bağlı olarak prognoz değişkenlik gösterebilir. Canlı doğumların %35'i ilk bir yıl içinde kaybedilir. Nöbet, mesane disfonksiyonu ve yürüyememe insidansı arka beyin heniyasyonu ile artar (C4 seviyesinde). Obsturktif hidrosefaliye neden olabilir ve ventriküler şant gerektirir. En sık görülen ve en ciddi form olan myelomeningoselde (MMC; açık spina bifida veya spina bifida aperta) omurilik dorsal olarak açıktır, fetusun veya bebeğin arkasında sıklıkla bir meningeal kese izlenir (25, 28). Bu gelişimsel bozukluk omuriliği, vertebraları, bunların üstündeki kasları ve cilt dokusunu etkiler. Lezyon seviyesindeki vertebra nöral kemiklerden yoksun, dorsal olarak eksiktir. MMC'li bireyler genellikle lezyon seviyesinin altında motor ve duyu nörolojik problemler gösterirler (alt ekstremité zayıflığı, paralizi; fekal veya idrar kaçırma olasılığı, ortopedik, anatomik sorunlar). Aksiyal lezyon seviyesi ile MMC'li bireylerin yaşadığı engellilik derecesi arasında güçlü bir korelasyon vardır. İngiltere'de 1960'lı ve 70'li yıllarda lezyonları onarılan 117 çocuğun 40 yıllık takibi sonucu, 11. torakal vertebranın (T11) üstünde lezyon bulunanların yalnızca% 17 si hayatta kalmıştır, oysa 3. lomber vertebra altındaki lezyonlarda %61'i hayatta kalmıştır (26).

Tedavi ve doğum şekli tartışmalıdır. Sezaryen ile doğumun, kese rüptürü ve enfeksiyon oranlarını azalttığı tartışılmaktadır. Acil postnatal cerrahi, açığa çıkmış spinal kordun kapatılması ve hidrosefali için ventriküloperitoneal şant gerekliliğidir (14, 25, 28).

İntrauterin cerrahi, günümüzde sadece ölümcül olmayan anomaliler için değerlendirilmektedir. Orijinal defektin kapatılması ve açığa çıkmış nöral elemanların intrauterin ek zarar görmesini engellemeyi hedefler (27).

Folik asit önleyici (prekonsepsiyonel) tedavi olarak tercih edilmektedir. Bütün kadınlar için 0,4mg/gün kullanılması önerilmektedir ve 4 mg/gün folik asit replasmanının tekrarlayan nöral tüp defektlerini %70 kadar azalttığı görülmüştür (28).

#### 2.3.4.1. Meningomyelose

Spina bifidanın en sık rastlanan formudur. Spinal sinirlerin veya sinir köklerinin, kemik ve duradaki geniş bir arka defektten fitiklaşmasıdır. Spinal kord ya da sinir kökleri iç kısımda yer almaz, dışarıya doğru genişlemiş olan zarın hemen alt kısmına yapışık hâlde yer alırlar. Açık veya kapalı iki alt tipi mevcuttur. Açık olanda spinal kord dış etmenlerle dirak temas halindedir. Kapalı olanda ise spinal kordun üstü ince bir deri ile kaplıdır, sağkalım oranları daha yüksek olsada nörolojik, ürolojik ve ortopedik çeşitli ek patolojiler eşlik etmektedir. Meningomyelose medulla spinalisin herhangi bir yerinde olabilir fakat en sık lumbosakral bölgede izlenmektedir. Bunu lomber, torakolomber, torakal ve en nadir servikal bölgede izlenebilir (28, 29). Meningomyelose hastalara Chiari malformasyonu ile birlikte hidrosefali de eşlik edebilmektedir. Nedeni 4. ventrikül ve posterior fossa içinden beyin omurilik sıvısı akımını bloke eden fossa malformasyonu ve olguların %40-75'inde Chiari malformasyonu ile birlikte olan aquaduktal stenozdur. Lezyon ne kadar üst seviyede ise hidrosefali ihtimali o kadar fazladır (30, 31). Meningomyelosele hidrosefali sıklıkla eşlik ettiği için doğumdan hemen sonra kraniyal görüntülenme yapılmalıdır. Hidrosefalinin mortalite ve morbiditesi doğum sonrası ventriküloperitoneal şant girişimleriyle önemli ölçüde azalmıştır (32, 33). Meningomyelosele lezyon seviyesiyle değişkenlik gösteren bir çok ek patoloji eşlik eder. Lezyon seviyesine göre değişen yürüme bozuklukları, L1-L5 ile S1-S2 seviyelerindeki lezyonlarda farklı ortopedik problemler görülürken; T12 seviyesindeki lezyonlarda flask pareziler saptanır. Sakral bölgeye yakın olgularda üriner inkontinans riski artar. Ürolojik patolojilerden atnalı böbrek veya primer böbrek anomalileri, pes equino varus ve kalça displazisi sıklıkla izlenir (29).

Açık spina bifida olgularında fetal spinal kordun amniyotik sıvı ile kronik temasının nöronal dejenerasyonu arttırdığı gösterilmiştir. İntrauterin erken dönemde meningomyelosele tamirinin nörolojik defisiti azaltabileceği düşünülmektedir (34). Doğum sonrası lezyon steril serum fizyolojik ile nemli tutulmalı ve diğer malformasyonların varlığı ekarte edilerek cerrahiye geçilmelidir. Ürolojik, nöroşirujik ve ortopedik problemlerinde sıklıkla eşlik ettiği meningomyelosele tedavisi multidisiplinerdir. Mortalite oranı %10 civarındadır ve genellikle ilk 4 yaşta menenjit gibi enfeksiyöz sebeplerden kaybedilirler (23, 26, 34).

Arnold-Chiari Malformasyonu:

Chiari malformasyonu, kraniovertebral bileşke ve arka beyin (hindbrain) doğumsal bir anomalisidir ve arka çukur yapılarının; medullanın ve serebellumun, foramen magnumdan spinal kanala değişen derecelerde yer değiştirmesi ile karakterizedir. Bunlara sıklıkla merkezi sinir sisteminin diğer anomalileri de eşlik eder (30, 31).

İlk olarak 1883'de Cleland tarafından spina bifida ve hidrosefalili bir pediatrik olguda tanımlanan bu sendrom, 1891 ve 1896 yıllarında yayınladığı iki seride farklı derecelerini betimleyen Avusturyalı Patolog Hans Chiari'nin adıyla anılmaktadır. Chiari serilerinde tip 1, tip 2 ve tip 3'ü tanımlamıştır.

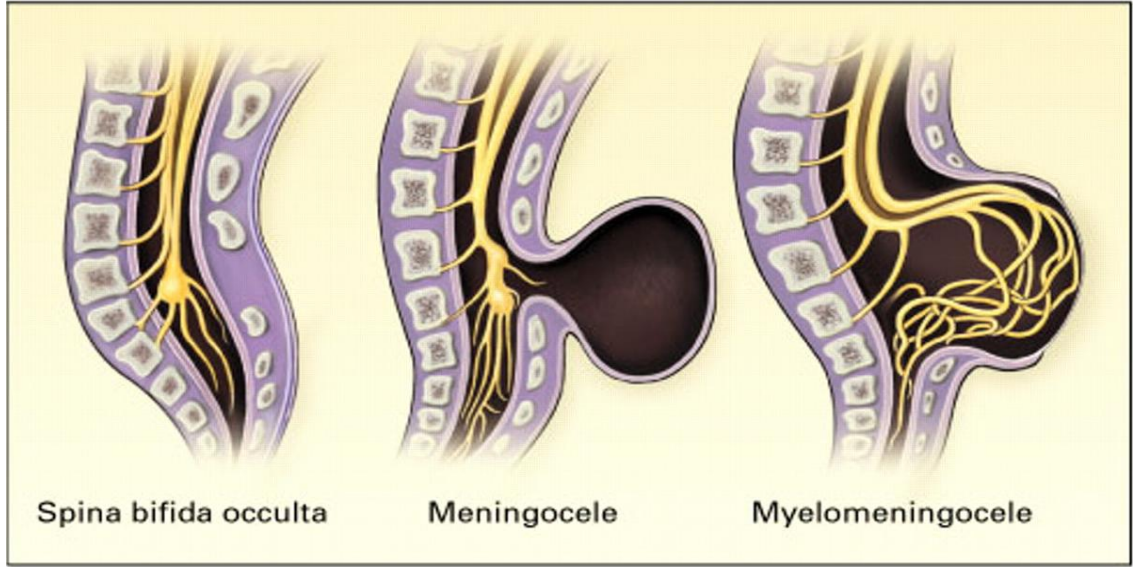
Alman patolog Julius Arnold'un öğrencileri Schwalbe ve Gredig 4 olguluk bir seri ile bu sendroma Arnold adını eklemiş ve "Arnold-Chiari malformasyonu tanımı doğmuştur, günümüzde daha çok tip 2 için kullanılmaktadır. Günümüzde tip 1 genellikle erişkin form, tip 2 ve 3 ise pediatrik formlar olarak tanımlanabilir (30).

Chiari Tip I: Tonsiller foramen magnumdan servikal kanala doğru sarkmıştır. (>3mm.) Genellikle 40 yaş civarında ve kadınlarda biraz daha sık rastlanır. Ense de ağrı, üst ekstremitelerde güçsüzlük ve his kusuru, alt ekstremitelerde spastisite bulgularıyla ortaya çıkar. Lhermitte bulgusu pozitiftir. Siringomiyeli görülebilir. (11, 30, 31).

Chiari Tip II: Chiari malformasyonuna hemen hemen istisnasız spinal disrafizmin eşlik ettiği ve çocuklarda görülen formudur. Tüm spinal disrafizmlerin %32'sinde CM2 mevcuttur. Spinal disrafizme ek olarak küçük arka çukur, serebellum ve beyin sapının genişlemiş foramen magnumdan aşağı yer değişikliği ile karakterizedir fakat bir çok doğumsal anomali de eşlik edebilir. Etiyolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Takip ve tedavi kılavuzu henüz oluşturulamamıştır. (11, 30).

Chiari Tip III: En ağır formudur. Nadir görülür. Serebellum tümüyle servikal kanala inmiştir. Üst servikal ve oksipital ansefalosel sıklıkla birlikte görülür. Genellikle yaşamla bağdaşmaz (11).

Chiari Tip IV: Serebellar hipoplazi + serebellar herniasyon görülür (11).



Resim 4. Spina Bifida Tipleri (33)

#### 2.3.4.2. Meningosel

Meninks kesesinin, vertebradaki defektten içinde nöral elemanları içermeyen çıkıntı yapmasıdır. Spinal sıvı sızıntısı yoktur. Lezyon herhangi bir spinal seviyede izlenebilir fakat sıklıkla lumbosakral ve lomber bölgelerdedir. Açık nöral tüp defektlerinin %10'unu oluştururlar ve nörolojik muayene bulguları normale en yakın olanıdır. Meningosele, ayak deformitesi (pes ekinovarus), yürüme bozuklukları, anormal mesane fonksiyonu gibi nörolojik bozukluklar, tethered kord (gerilmiş spinal kord), diastometamiyeli ya da sirengomiyeli eşlik edebilir Ek anomali varlığı nörolojik muayene, ultrasonografi ve kranial MR ile tespit edilmelidir. Nadir vakalarda hidrosefali eşlik edebileceği için kranial bilgisayarlı tomografi önerilmektedir. Kist üzerindeki epidermis inceyse veya beyin omurilik sıvısı (BOS) sızıntısı varsa cerrahi geciktirilmemelidir. Vakaların birçoğunda, cerrahi düzeltmenin geciktirilebilmesine imkan veren, kesenin deri ile örtülü olmasıdır (23).

#### 2.3.4.3. Spina Bifida Okkulta

Omurların bir veya daha fazlasının posterior nöral arkuslarının inkomplet veya komplet yokluğu ile karakterize vertebral kanalın posteriorda açık olmasıdır. Genel populasyonda %10 civarında izlenir. Tanı genellikle farklı nedenlerle çekilen lumbosacral grafilerle konulur. Spinal kord ve sinir kökleri çoğunlukla normaldir. Ortopedik problemler genellikle yürümeye başladıklarında kas güçsüzlüğü, ayaklarda deformiteler ve yürüme bozuklukları ile belli olur. Spina bifida okkulta olgularında lezyon spinöz proçesteki küçük lezyondan, kemiğin komplet yokluğuna kadar değişkenlik gösterebilir. Defekt bölgesi postvertebral kaslarla çevrelenmiştir; bu nedenle dışarıdan görülemez. En sık lumbosacral seviyede veya altında izlenir. Defekt üzerinde cilt epitelizedir ve küçük bir tümör (subkütan lipom), cilt çukuru, nevüs ya da bir saç birikintisi olabilir. Defekt, vertebral kanalın X-ray cihazı ile taranmasıyla tanınır. Nadiren intrauterin tanı alırlar. Tanı almış ve takipteki hastalarda kas iskelet sistemini etkileyen anormallikler izlenirse cerrahi eksplorasyon önerilmektedir. Genellikle cerrahi tedavi gerektirmez ve prognozu iyidir (23, 34).

#### 2.3.5. Lipomeningomyelose

Nöral plağın dorsal yüzeyine bağlı, subkutan bir yağ dokusu ile devam eden, spina bifida içine uzanan lipomlardır. En sık lumbosakral bölgede izlenir. Kızlarda daha sık olmakla beraber yaklaşık dört bin canlı doğumda bir görülür. Ultrasonografide ekojenik kitle olarak izlenir. Beraberinde tethered kord sıkça görülmektedir (34, 35). Primer nörolasyonun ayrılma evresinde premature ayrılma sebebiyle oluşmaktadır. Perinöral mezenkim, nöral oluk ve endodermal örtüye ulaşmış yağ dokuya farklılaşarak nöral tüpün tam kapanmasını engellemektedir (Sekonder nörolasyon kusuru). Lipomatöz malformasyon, kolumna vertebralisin uzamasıyla oluşan normal kord yükselişini engelleyerek Gergin "Tethered" kord oluşumuna neden olabilir (14, 15).

Lipomların yer alış şekillerine göre dorsal, kaudal, transizyonel 3 tipi tanımlanmıştır. Tedavi cerrahidir. Cerrahide lipom dokusu eksize edilir. Dura defekti onarılır ve omuriliğin subaraknoidal mesafe içinde rahat bir şekilde hareket etmesi sağlanır (15,36).

### 2.3.6. Diastemetamyeli

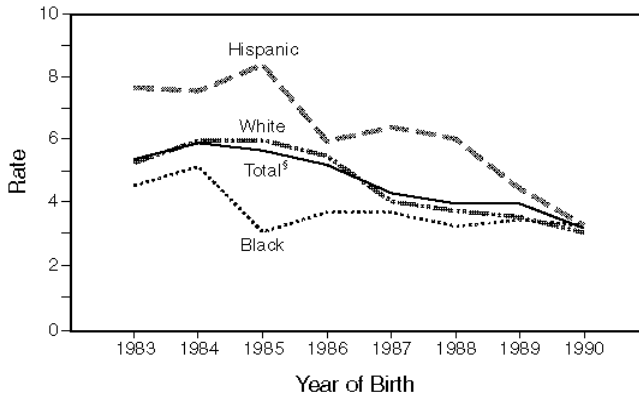
Spinal kordun, dorsal ve de bir ventral boynuzu içerecek şekilde sagittal olarak kemik, fibröz veya kartilaj dokudan oluşan dural bir kılıf ile kaplı septum ile sadece lateral sinir köklerinin bulunduğu kompartmana bölünmesidir. Diastematomiyelide semptomlar hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Kızlarda daha sık görülür. Olguların yarısından fazlasından spinal kolonun üzerinde hipertrikoz, nevüs, lipom, çukurluk, hemangiyom gibi cilt bulguları bulunur. Nörolojik semptomlar nonspesifiktir. Bölünme en sık lumbosakral bölgede izlenir (11, 14).

### 2.4. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNDE EPİDEMİYOLOJİ ve ETYOLOJİ

Birçok epidemiyolojik çalışma spina bifida'yı anensefali ve ensefalosel ile nöral tüp defektleri (NTD) adı altında toplar (20).

NTD'lerinin doğum prevalansı coğrafi olarak ülkeler ve bölgeler arasında oldukça değişkenlik göstermektedir. Örneğin, ABD'de ve birçok Avrupa ülkesinde NTD yaygınlığı 1 000 doğumda 0,5 ile 0,8 arasında değişmekte iken Çin'in bazı bölgelerinde prevalansın 20 kat fazla olduğu bildirilmiştir (38). Dünya nüfusu yaklaşık 7 milyardır, NTD'lerinin 1 000 doğumda 2 oranında görüldüğünü düşünülürse eğer yılda yaklaşık 140 000 – 300 000 NTD'i vakası ile karşılaşılmaktadır. NTD prevalansının daha yüksek olduğu bölgelerde kraniyoachisis ve iniencefali gibi daha nadir alt tiplerin orantısız olarak arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, ırk ve etnik gruplar arasında ülke içi farklılıklar gözlemlenmiştir. Örneğin, ABD'de Hispaniklerde spina bifida prevalansı 8'in üzerindedir ve Afrikalı-Amerikalılar İspanyol olmayan beyazlara kıyasla daha düşük prevalansa sahiptir (2, 3, 38).





\*Per 10,000 live births.  
<sup>†</sup>Annual rates for Asians/Pacific Islanders and American Indians/Alaskan Natives were not included because of the limited number of cases among these groups per year.  
<sup>§</sup>Includes persons from all racial/ethnic groups for whom data were available and persons for whom race was unknown.

Şekil 2. 1983-1990 yıllarında Amerika’da ırk ve etnik gruplara göre spina bifida oranları (39)

Country	All NTD rates*	Spina bifida rate <sup>†</sup>	Anencephaly rate <sup>†</sup>
China <sup>19</sup>	13.9	-	-
Algeria <sup>20</sup>	7.5	4.2	2.4
Jordan <sup>21</sup>	6.5	5.89	0
India <sup>22</sup>	5.7	3.1	1.8
Iraq (current study)	3.3	2.2	0.9
Iran <sup>23</sup>	2.87	1.6	1.1
Kuwait <sup>24</sup>	1.6	0.26	0.38
Turkey <sup>25</sup>	1.5	1.05	0.11
USA <sup>9</sup>	1.46	0.7	0.64
Canada <sup>12</sup>	1.41	0.47	0.47
France <sup>26</sup>	1.4	0.15	0.10
Saudi Arabia <sup>27</sup>	1.3	1.04	0.02
Israeli Jews <sup>28</sup>	1.15	0.46	0.53
United Kingdom <sup>26</sup>	1.1	0.36	0.7
Ireland (Dublin) <sup>26</sup>	1	0.51	0.36
Italy <sup>26</sup>	0.5	0.23	0.07
Australia <sup>29</sup>	0.46	0.3	0.11

Şekil 3. Dünyanın çeşitli bölgelerinde spina bifida ve anensefali sıklığı (40)

Genetik ve genetik olmayan faktörlerin NTD'lerine katkısı uzun zamandır biliniyor. NTD vakalarının %10'dan azı sendromiktir, trizomi 13 ve 18 ile birlikte nadiren görülebilir. Çeşitli araştırmalar sendromik olmayan NTD'lerinde nedenin birden çok gen ve genetik olmayan faktörleri içeren multifaktöryel yaklaşımı desteklemektedir (41).

Doğumsal nöral tüp defektleri fetus ve yenidoğanın en yaygın ve en ağır hastalıkları arasındadır. Sıralı embriyonik nörolasyon olaylarından herhangi birinin bozulması, nöral tüpün açık kaldığı bölgeye bağlı olarak değişen fenotip (örn., Anensefali, spina bifida) ile NTD'i üretir. 200'den fazla genin mutasyonunun farelerde NTD'lerine neden olduğu bilinmekle birlikte, insanlarda ortaya çıkma paterni çok faktörlü bir poligenik veya oligojenik etiyoloji olduğunu düşündürmektedir (42).

Bu kusurların kaynağında gen-gen ve gen-çevre etkileşimlerinin önemini vurgulanmaktadır. Nöral tüpün doğru kapanması için birtakım hücre biyolojik fonksiyonları gereklidir, fare NTD mutantları arasında yapılan araştırmalarda belirgin olan hücre iskelet kusurları, hücre döngüsü ve moleküler regülasyonunda sorunlar saptanmıştır. Nöral tüpün kapanması için kromatin yapısını etkileyen birçok transkripsiyonel regülatör ve protein de gereklidir, ancak bu proteinler tarafından regüle edilen moleküler yollar bilinmemektedir (43).

Etkin olduğu düşünülen başlıca genetik teoriler;

1. **PCP (planar cell polarity) signalling;** Kapanmanın başlaması için gereklidir. PCP sinyalinin omurgalı embryolarda gastrulasyonda rol oynadığı düşünülmektedir.
2. **Sonic hedgehog signalling;** Aşırı aktivasyonu ile proansefalonun medialve ventral büyümesini indükler.
3. **BMP signalling;** DLHP'leri önlemek için gereklidir.
4. **Notch signalling;** Nörogenezin regülasyonunu, somit ve segmentasyonun koordinasyonunu sağlayan transmembran reseptörünü kodlayan Notch-1 genidir.

5. **Retinoid signalling;** Etki mekanizması bilinmemekle beraber potent teratojendir. Fakat retinoidlerin üretimi ve devri arasındaki dengenin bozulmasının; nöral tüpün kapatılması da dahil olmak üzere gelişimsel olayı olumsuz etkilediği anlaşılmıştır.
6. **İnositol metabolism;** Protein kinaz C yoluyla protein fosforilasyonunda gereklidir (44, 45).

Nöral tüp defektlerinde genetik faktörlerin etkinliği spontan abortus materyallerinde olan NTD'li vakaların kromozomal anomali birlikteliğidir. Meckel Gruber Sendromu, Jarcho-Levin Sendromu, Fraser Sendromu gibi birçok tek gen hastalığının içinde ve trizomilerle birlikteliği tanımlanmıştır (46).

Etkilenen hastaların kardeşlerinde (%2-5) NTD'i insidansı belirgin artmıştır. Dişi fetüslerin NTD'lerine yatkınlığının daha fazla olduğu izlenmiştir (47). Anensefalide daha belirgin olmakla birlikte nöral tüp defektlerinin 1. ve 2. derece akrabalarda genel popülasyona oranla sıklığının arttığı izlenmiştir (48).

NTD'lerinin bir kısmının folik asit takviyesi ile önlenmesi, 1991'de yayınlanan randomize çift kör bir klinik araştırmada doğrulanmıştır. Ekmek unundaki folat takviyesinin önleyici etkisi gösterilmiştir ancak tüm NTD vakalarının folatla önlenemez olduğu bilinmektedir. Genellikle NTD'lerin bir vitamin eksikliği durumu olduğu kabul edilir ancak insan gebeliklerinin büyük çoğunluğu klinik olarak folat eksikliği taşımamaktadır. Dahası, fare modellerinde açık folat eksikliğinin, genetik yatkınlığın yokluğunda NTD'ine neden olmadığı izlenmiştir. Bu nedenle, ekzojen folik asitin, hücrel bir yanıtı uyarması, böylelikle NTD'ine yol açacak bazı genetik ve/veya çevresel rahatsızlıkların olumsuz etkilerini gidermek için gelişen embriyoya olanak sağlaması daha muhtemel görünmektedir (49).

Folatlar, DNA sentezi için pirimidin ve pürin üreten hücre içi tek karbonlu metabolizmanın ayrılmaz bir parçasıdır ve s-adenosil metionin, tüm makromoleküller için evrensel metil grubu vericisidir. Dolayısıyla, DNA sentezinin devamına bağlı olan hücre çoğalması ve/veya hücre sağkalımında folat takviyesinin muhtemel etkilerinin, DNA, protein veya lipid metilasyonun uyarılmasıyla olduğu düşünülmektedir. Folatın hücre sağkalımı ve çoğalması üzerine etkileri gösterilmiş

olsada artmış apaoptoz ve azalmış hücre çoğalması görülen NTD'lerini önlemede bir etkisi net gösterilememiştir. Folat eksikliği olan gebe farelerde yapılan çalışmada DNA metilasyonunda azalma izlenmemiştir (50).

Folik asit replasmanı, embriyonik mekanizması belirsizliğini koruduğu halde, insanlarda ve farelerde NTD'lerinin bir kısmının birincil olarak önlenmesi için etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Farelerde inositol desteğiyle, folik aside dirençli olgular önlenebilmiştir ve gelecekte insan NTD'leri için ek bir koruyucu olarak kullanılabilme ihtimali arttırmıştır. Bir dizi çalışmada inositolün mutant fare modelinde spinal NTD'lerinin büyük bir bölümünü engelleyebildiği, buna karşın folik asitin etkisiz olduğu gösterilmiştir (51). İnsanlarda yapılan araştırmalarda NTD olan bazı gebeliklerde, maternal inositol seviyesi sağlıklı gebeliklere göre daha düşük saptanmıştır (52).

Anne obezitesi ile olan ilişki özellikle dikkat çekicidir ve dünya çapında çeşitli popülasyondaki çalışmalarda tutarlı bir şekilde rapor edilmiştir. Obezite ile ilişkili riskler spina bifida için anensefali ile karşılaştırıldığında daha kuvvetlidir. Obezite (vücut kitle indeksi > 35) ile spina bifidayı birbirine bağlayan "doz yanıt" ilişkisini gösteren daha büyük risklerle ilişkilendirilmiştir (53, 54).

NTD'leriyle bağlantılı olan diğer genetik olmayan faktörler, hipertermi, kirleticiler ve kişisel toksik maddeleri de içeren çeşitli çevresel faktörlerdir. Gebeliğin ilk ayında, nöral tüp kapanmadan önce fetüsü etkileyen teratojenler, nöral tüp defektlerine yol açabilirler. İlaçlar, viral hastalıklar (influenza), radyasyon, maternal alkol alımı, annenin kronik hastalıkları gibi birçok etken nöral tüp kapanmadan önce fetüsü etkileyen teratojen faktörler olarak genellendirilmiştir (48). Bir antikonvülsan olan valproik asitin oluşturduğu metabolitlere sekonder ortaya çıkan serbest radikallerin gelişen embriyoda yapısal hasar oluşturarak NTD'i riskini arttırdığı düşünülmektedir (55). Trafik, kömür, böcek ilaçları gibi birçok sebeple oluşan hava kirliliğinin ve çöp sahalarına yakınlığın, NTD'i riskini arttırdığı bilinmektedir (56, 57, 58, 59). Çin'de yapılan bir araştırmada oda içerisinde solunan kömür kaynaklı hava kirliliğinin riski arttırdığı gösterilmiştir (60).

Yapılan araştırmalarda içme suyunu dezenfekte etmek için kullanılan klorun suyun yüzeyindeki organik maddelerle tepkimesiyle ortaya çıkan trihalometan gibi teratojenlerin, NTD'i riskini 3 kat arttırdığı gösterilmiştir. Yine klorlama kaynaklı oluşan haloasetonitrilin kromozomal anomalilere yol açtığı öne sürülmüştür (61).

Yapılan hayvan çalışmalarında kafeinin teratojenik etkileri gösterilmiştir fakat insan çalışmalarında, kafein tüketen kadınların NTD'i ile komplike olan gebelikler için risk altında olup olmadığı araştırılmaktadır (62).

Alkol kullanımının konjenital kalp hastalıkları ve büyük arter malformasyonlarında riskinin yüksekliği bilinsede alkol ve sigara kullanımının nöral tüp defekti riskinde arttırdığı görülmüştür (63, 64).

Bu faktörlerin çoğunun sürekli izlenmediği ya da NTD'i oluşumunda göreceli olarak seyrek olmadığı araştırılmaktadır. Çevresel risk faktörlerinin büyüklüğü tartışmalıdır. Dolayısıyla, bu tür etkilerin NTD'lerinin nüfus yükünün önemli bir bölümünü açıklaması pek mümkün değildir (65).

Plazma folat ve B12 seviyeleri, NTD'leri için bağımsız risk faktörlerindedir ve etyolojisinde doğrudan veya dolaylı olarak rol aldığı düşünülmektedir. Vitamin B12 metilasyon için gereklidir. Eksikliğinde plazma homosistein ve metilmalonik asit yüksekliği izlenmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda nöral tüp defekti izlenen gebeliklerde plazma homosistein artmış bulunmuştur (66, 67, 68).

Sağlıklı maternal diyet kalıpları ve diyet kalitesi, NTD'lerinin riskinin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Diyet yaklaşımlarının majör doğum kusurlarının riskinde azalmaya yol açtığı, gıdaları güçlendirmek ve perikonsepsiyonel danışmanlığın önemi anlaşılmıştır (69).

Düşük sosyoekonomik düzeyin ve yaşam alanının çevre ve sağlık koşullarındaki olumsuzlukların, NTD oranlarını arttırdığı görülmüştür (70).

## 2.4.1. Nöral Tüp Defektlerinde Risk Faktörleri

### 2.4.1.1. Maternal risk faktörleri

- Alkol kullanımı
- Kafein Kullanımı
- Düşük Folat Alımı
- Kötü Beslenme
- Artmış glisemik indeks
- Düşük metionin alımı
- Düşük serum kolin
- Düşük serum B12
- Düşük C vitamini
- Düşük çinko alımı
- Sigara
- Hipertermi
- Düşük sosyoekonomik koşullar
- Maternal hastalık veya enfeksiyon
- Pregestasyonel obezite
- Tip 1 DM
- Hiperglisemi
- İlaçlar (valproik asit, karbamezapin, kumadin...)
- Anne yaşı (>35)

#### 2.4.1.2. Çevresel risk faktörleri

- Hava kirliliği
- Dezenfektan yan ürünleri kullanılan içme suları
- Nitrat içerikli ürünler
- Organik çözücüler
- Böcek İlaçları
- Polisiklik aromatik hidrokarbon
- Coğrafi Bölge (Birleşik Krallık, Hindistan, Çin)

#### 2.4.1.3. Genetik

- Aile öyküsü - multifaktöriyel kalıtım
- OR kalıtlı sendromlar
  - ◆ Meckel Gruber
  - ◆ Roberts
  - ◆ HARDE (hidrosefali ve ensefalosel)
  - ◆ JLS
- Anöploidi
  - ◆ Trizomi13
  - ◆ Tizomi18
  - ◆ Triploidi

(1-3-11-24)

## 2.5.TANISAL YAKLAŞIM

Prenatal tanı, gebeliğin erken dönemlerinde, yapısal anomali ve kalıtsal geçiş gösteren hastalıkların belirlenmesini, yaşam süresi kısıtlı, ağır bedensel ve zihinsel defektlere yol açan gebeliklerin tanısını, etik ve yasal değerlere uygun olarak sonlandırılmasını kapsar. İnvaziv ve noninvaziv yöntemlerle prenatal tanı konulabilmektedir. Noninvaziv; ultrasonografi, intrauterin manyetik rezonans gibi görüntüleme teknikleri ve maternal serumda alfa-fetoprotein (MSAFP), beta-human koryonik gonadotropin, asetilkolinesteraz ve ankonjuge östrojen gibi biyokimyasal parametrelerin incelenmesini kapsar. İnvaziv yöntemler koryon villus örnekleme, amniyosentez, fetoskopi olarak sıralanabilir (71). Prenatal tanıda nöral tüp defektleri için başlıca noninvaziv yöntemler olan; maternal alfa-fetoprotein seviyesi ve ultrasonografi ile inceleme gelmektedir (72). Anne kanında folik asit, vitamin B12 ve homosistein düzeylerinin ölçümünün önemi de artmaktadır (68, 73).

### 2.5.1. İnvaziv Testler

Prenatal genetik tarama ve tanı obstetrik pratiğinin önemli bir parçasıdır. Prenatal genetik tarama ve tanı testleri bireysel istek üzerine yapılan testler olduğu için hastaların kararlarında, özel deneyimi olan klinisyenler tarafından bilgilendirilmiş olmaları önemlidir. Maternal ileri yaş, anormal MSAFP, anormal tarama testi sonuçları, kromozom anomalili çocuk doğurmuş olmak, aile öyküsünü, ve tekrarlayan abortuslar kromozom analizi yapma endikasyonlarıdır. NTD, fetuslarda intrauterin dönemde ultrasonografi ile genellikle tanı konulabilir ve olguların büyük çoğunluğunun multifaköriyel sebeplerle oluştuğu bilindiğinden rutin prenatal kromozom analizinin rolü tam olarak belirlenememiş ve bazı araştırmacılar tarafından önerilmemektedir (13, 74).



#### 2.5.1.1. Koryon Villus Örneklemesi (CVS)

CVS genellikle 10. ve 13. gebelik haftaları arasında uygulanır. Son adet tarihine göre 63 günden önce yapılan CVS fetal vasküler hipoperfüzyon ve oromandibular ekstremite hipogenezis insidansında artışla ilişkilendirilmiştir. Transabdominal veya transservikal yolla, koryon villusundan küçük bir örnek elde edilip, kromozom yapısı incelenir, biyokimya analizleri veya DNA testleri yapılabilir. Vakaların %98'inde fetüs ile ilgili güvenli bilgi elde edilir (72).

#### 2.5.1.2. Amniyosentez

Prenatal tanıda, en eski ve en sık kullanılan noninvaziv tanı yöntemidir. Amniyon sıvısında başlıca fetal idrar ve fetal dokulardan dökülen hücreler bulunur. Genetik amniyosentez 10. gebelik haftasından sonra yapılabilse de en uygun gebelik haftaları 14. ve 20. gestasyonel haftalar arası zamandır. Amniyosentez işleminde standart karyotip işlemi için ortalama 20ml sıvı yeterlidir. Fakat hastaya standart karyotip işlenmi dışında bir şey bakılacak ise laboratuvar ile ne kadar sıvı ihtiyacı olduğu belirlenmelidir. Amniyosentezin koryon villüs örneklemesine en büyük üstünlüğü alınan sıvıdan alfafetoprotein düzeylerine bakılabilmesidir (72).

#### 2.5.2. Noninvaziv Testler

##### 2.5.2.1. Alfa Feto Protein (AFP)

Alfa feto protein, 1956'da Bergstrand ve Czar tarafından keşfedilmiştir. Erken embriyolojik dönemde fetüs serumunda izole edilmiş fakat yetişkinlerin serumlarında rastlanmamıştır. AFP insan fetuslarında ilk olarak gestasyonun 4. haftasında belirginleşir. 1. trimester sonlarında pik yapmaya başlar ve 30. haftadan sonra azalır. Yapılan hayvan deneylerinde maternal kana karışan alfa feto proteine karşı anti-serum üretildiği kanıtlanmıştır. Yapılan araştırmalarda fetal distress ve intrauterin fetal kaybın, maternal serum alfa feto proteinin 3. trimesterde artmasına sebep olduğu izlenmiştir (75).

1973 yılında Brock tarafından incelenen fetüsta (anensefali), maternal serum alfa fetoproteininin 16. haftada ciddi anlamda artış gösterdiğini ve 21. haftada pik yaptığı bulunmuştur. Gebelik haftası ilerledikçe fetal serum ve amniyotik sıvı değerleri birbirine yaklaşmaktadır. Bu yüzden tarama için en uygun haftalar, amniyotik sıvı ve maternal serum AFP düzeyleri arasındaki farkın en belirgin olduğu 16.-20. gebelik haftaları arasındadır. Fetal kaynaklı AFP'nin anneye geçişi yüksek oranda transplazental difüzyon ve amniyotik sıvıdan difüzyon ile olmaktadır. Özellikle açık nöral tüp defektlerinde AFP'nin amniyotik sıvıya geçişi artar. Kapalı nöral tüp defektlerinde geçiş minimal olacağı için sağlıklı gebeliklerle karışabilirler (72, 75).

15-20. gebelik haftaları arasında "Üçlü Tarama Testi" olarak adlandırılan, multiple belirteç taramasının bir parçası olarak unkonjuge östriol ve HCG ile birlikte veya "Dörtlü Tarama Testi" olarak adlandırılan ek olarak inhibin A'ya da bakılan 2. trimester testlerinde, maternal serum alfa fetoprotein (MSAFP) değeri belirlenir. Gestasyonel yaş, anne yaşı, sigara içip içmediği, diabet, ırk ve çoğul gebelik durumlarını göz önüne alıp yapılan/seçilen teste göre her üç veya dört biyokimyasal parametreyi de değerlendirerek MoM değerleriyle, Down Sendromu ve NTD riskini hesaplayan bilgisayar programları ve tabloları oluşturulmuştur. Maternal serum alfa fetoprotein analizinin seviyesi fetal açık nöral tüp defekti ile komplike olmuş gebeliklerin yaklaşık %85'inde artmış olarak gözlenmesi, evrensel tarama testi olmasını sağlamıştır (72, 75).

Tekil gebeliklerde MSAFP'nin eşik değeri 2.0-2.5 MoM arasında olmalıdır. Riskli ikiz gebeliklerde MSAFP değerleri yaklaşık 2 kat fazladır. İkiz gebeliklerde 4.0 MoM'dan daha yüksek değerler nöral tüp defektleri ve karın ön duvarı defektleri açısından artmış riskle ilişkilidir. Ayrıntılı ultrasonografi ile incelenmeleri gerekmektedir. MSAFP değerlerinin açık nöral tüp defektlerinde sensitivitesi %85'tir, yanlış pozitiflik oranı yaklaşık %3-4 arasında izlenmiştir (72).

Ciltle kapalı nöral tüp defektlerinde maternal serum alfa fetoprotein değerleri net bilgi sağlamayabilir. MSAFP yüksekliği aynı zamanda karın ön defektlerinde, epidermolizis bülloza gibi deri hastalıklarında da görülebilir. MSAFP değerleri yükselmiş gebeliklerde kranyum (özellikle posterior fossa) ve omurganın ultrasonografik incelenmesi açık NTD'nin büyük bir kısmının saptanmasını sağlayabilir (72, 75,76).

#### 2.5.2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

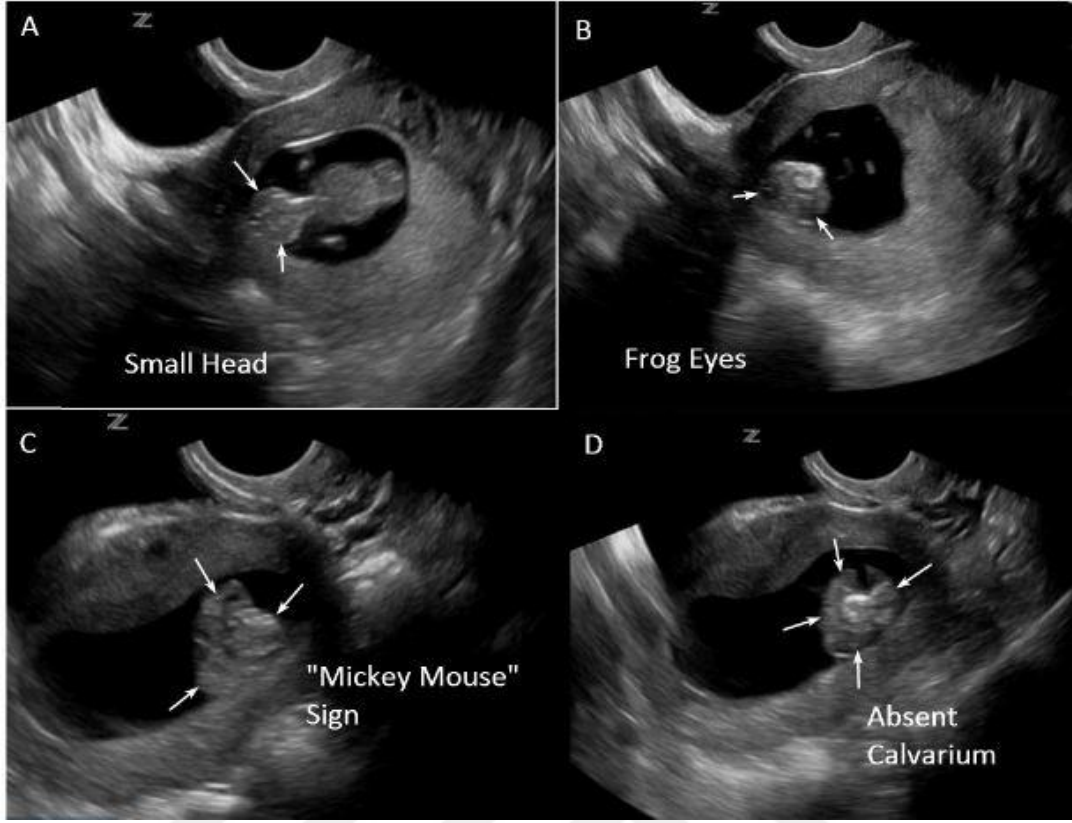
Fetal malformasyonların değerlendirilmesi için bir başka umut verici görüntüleme yöntemi manyetik rezonans görüntülemedir (MRG). Gelişmekte olan fetusun sık ve hızlı hareketleri klasik MR görüntülemeyi kötü bir görüntüleme yöntemi olmasına rağmen, ultra hızlı MRG gelişimi fetal görüntülemede önemli ilerlemeler sağladı. Ultrafast MRG teknolojisi, MRG sırasında fetal immobilizasyon ihtiyacını ortadan kaldırarak 20 saniyede bir MRG dizisi elde etmiştir (78). Obstetrik manyetik rezonans görüntüleme USG'nin yetersiz olduğu hastalarda, anomalinin derecesini değerlendirmek, tanıyı ve tedavi yaklaşımını planlamada değerli bilgiler sağlayabilir. İlk obstetrik MRG uygulamaları 1983 yılında Smith ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Avrupa uygulamalarında MRG öncesi anneye 1 mg oral flunitrazepam verilen merkezler bulunmaktadır. Ancak ABD uygulamalarında ve ülkemizde anneye sedasyon verilmemektedir. Fetal MR görüntülemesi 1.5 Tesla gücünde MR cihazlarında gerçekleştirilmektedir. Fetal MRG yapılacak cihazın hızlı ve yüksek rezolüsyonlu veri elde edilmesini sağlayan, gelişmiş bir teknolojiye sahip olması gerekmektedir. Böylece tetkik sırasında fetus hareketlerinden kaynaklanan artefaktlara bağlı görüntü kaybı önlenebilir. Kullanıma girmesinin üzerinden 20 yıl geçtikten sonra, fetal MRG günümüzde fetal beynin yapısal bozukluklarının değerlendirilmesinde önemli bir yere sahip olmuştur. Reeves ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, USG'de ventrikülomegali saptanan fetuslar %35 ile en geniş endikasyonu oluşturmaktadır. Levine ve arkadaşlarının 214 fetus üzerinde yaptığı bir çalışmada USG ile SSS problemi saptanan fetuslarda MRG %23 ek tanısal ve %14 tedaviye yönelik bilgi sağlanmıştır. MRG'nin bugüne kadar fetüste zararlı bir etkisi saptanmamıştır (77, 78).

### 2.5.2.3. Ultrasonografi

1970 yıllarında AFP ile tanın ve taramanın gelişmesine paralel olarak, MMC ve diğer NTD'lerinin tanısında non-invaziv bir yöntem olan ultrasonografide gelişmeler izlenmiştir. Fetal santral sinir sisteminin prenatal incelenmesi ve anomali tanısında fetal ve maternal en uygun olan radyolojik yöntem ultrasonografidir. Ultrasonografide gebelik haftası, yapan kişinin deneyimi ve ultrason cihazının rezolüsyonunu önemlidir. Ultrasonografi ile nöral tüp defekti tanısında fetal omurga, alt ekstremit ve kafa içi oluşumların incelenmesiyle üç temel inceleme yapılmaktadır. NTD'lerin prenatal dönemde ultrasonografi ile saptanabilme oranları gestasyonel yaş ve NTD'nin tipi ile değişkenlik gösterir. 1.trimesterde anensefali saptanma oranı %90'nın üzerinde ve ensefalosel saptanma oranı %80 iken spina bifida saptanma oranı %44 gibi daha düşük ölçülmektedir. Ancak ikinci trimester taramalarında spina bifida saptanma oranı %90'nın üzerinde çıkmaktadır (72, 74, 83). Günümüzde fetal omurga, ilk trimesterden itibaren sagittal, aksiyel ve koronal planlarda ultrasonografi ile incelenir, en iyi değerlendirme 16-20. Gebelik haftalarında yapılmaktadır. Spinal lezyonlar en iyi saggital düzlemde incelendiğinde tanımlanmıştır. MMC'nin güvenilir bir şekilde saptanması için, omurganın tüm uzunluğu boyunca servikalden sakrala kadar olan üç düzlemde ayrıntılı ve sistematik incelenmesi gerekmektedir. Spina bifida ile ilişkili olarak omurgada ciddi kifoskolyoza varan farklı deformasyonlar gözlenebilir. Gestasyonel yaşa göre küçük biparietal çap, değişen derecelerde ventrikülomegali (lateral ventrikül >10mm) gibi kranial özellikler, 2. Trimester fetüslerindeki vakaların %70'inde, 3. Trimester fetüslerinin hemen hepsinde izlenmiştir. 1980'lerin sonunda kranial bulgulara önemli katkılarda bulunan "Limon" ve "Muz" belirtileri tanımlanmıştır (79, 80, 81).

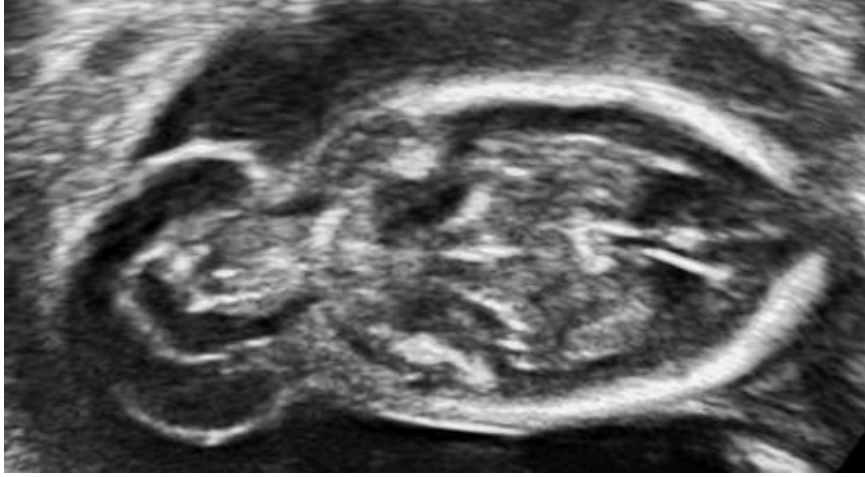
2. Trimester fetüslerinde genel olarak baş net izlenebilirken, fetal ve maternal sebeplerden spinal inceleme net yapılamayabilmektedir. Yapılan çalışmalarda kranial işaretlerin bulunmasının ardından 2. trimester taramalarında MMC'li fetüslerin %90-98'inin tespit edilebileceği öne sürülmüştür. "Limon" işareti frontal kemiklerin konkavitesine (frontal çentiklenme) bağlı oluşur. Gebeliğin erken dönemlerinde intrakranial basıncın azalması ile oluştuğu düşünülmektedir. Limon belirtisi, hemen tüm MMC'li fetüslerde 16. ve 24. Gebelik haftalarında izlenir.

Normal fetüslerin %1'inde görülebilir ve nöral tüp defekti nedeniyle izlenen limon belirtisinin 24. gebelik haftasından sonra hidrosefaliye bağlı intrakranial basınç artışıyla görülme sıklığı azalır ve vakaların sadece %50-30'unda izlendiği için daha az güvenilir bulunmuştur. Tüm hidrosefali olgularının %20'sinin sebebi spina bifida olmasına rağmen spina bifida olgularının %80'ine hidrosefali eşlik etmektedir. ‘Muz’ işareti serebellum kompresyonu nedeniyle serebellumun orta beyin etrafında kırılmasıyla izlenir. 14. Gebelik haftasında tespit edilebilir. Fetal ultrasonografi ile alt ekstremitte incelemesinde bacak hareketlerinde kayıp ve pes ekinovarus gibi deformiteler izlenebilir (80, 81, 82, 84, 85). Nöral tüp defekti izlenen fetusların çoğunluğunda biparyetal çap ve baş çevresi gestasyonel yaşa göre küçüktür. Meningomyelosele tanısı alan fetuslarda yapılan bir çalışmada biparyetal çapın 100 fetüsün 60'ında normalin altında olduğu izlenmiştir (79). Yapılan araştırmalarda oligohidramniyos, hidramniyos, şiddetli IUGR, kistik higroma, koroid plexus kisti, omfalosel, nukkal kalınlık gibi ek patolojik anomalilerin varlığı kromozomal anomali varlığına işaret etmektedir (82, 83, 86). Lezyonun spinal seviyesinin tahmin edilmesi, prognostik önemi açısından avantajlı bulunmuştur. 3-D ultrasonografi kullanılarak yapılan bir çalışmada vakaların %86'sında defektin seviyesinin kesin sonografik tahmini bildirilmiştir. Fakat anatomik düzey fonksiyonel seviyeyle uygun olmayabilir, bundan dolayı postnatal hareketlilik veya entelektüel fonksiyon kaybı tahminlerinde için ultrasonografi öngörücü bulunmamıştır (77).



Resim 5. Anensefali ultrasonografi (88)

Anensefali; 1.trimester ultrasonografi bulgularında ‘‘Mickey Mouse’’ bulgusu vardır ve CRL haftasından küçük ölçülür. Kranial kutup torakstan küçük ve düzensizdir, amniyon sıvısı ekojen izlenir. 2.trimester ultrasonografi bulgularında raniyumun üst kısmı izlenmez ve heterojen kitle görünümü vardır. Polihidramniyoz (hidramniyoz) izlenir (87).



Resim 6. Ensefalosel Ultrasonografi (89)

Ensefalosel; Parankimal kitlesi olan kemik defekti izlenir. Anensefaliden daha organize olduğu için girus paterni saptanabilir. %70-80 ventrikülomegali ile birlikte ve "Kist içinde kist" veya "hedef" işareti ventrikülomegaliyi düşündürür. (87)



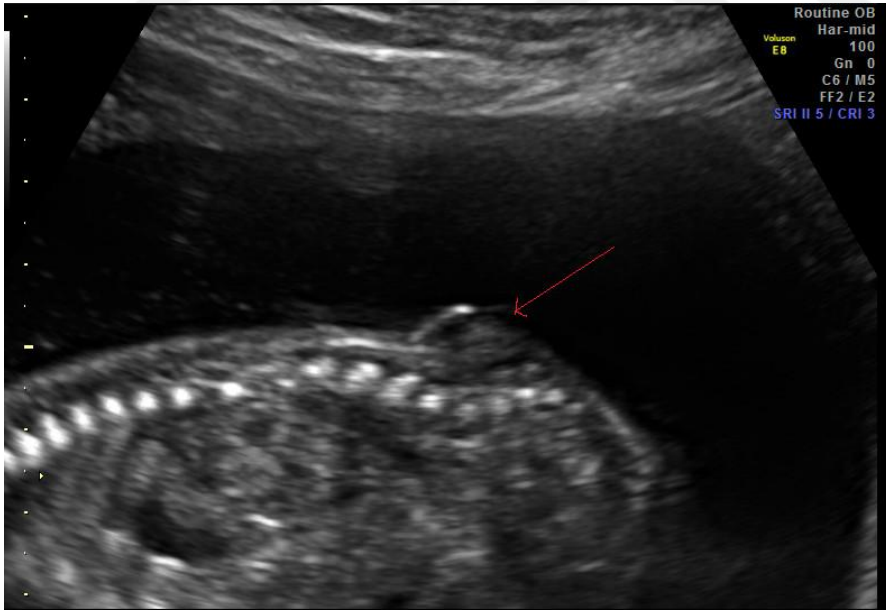
Resim 7. İniensefali Ultrasonografi (90)

İniensefali; 1. Trimesterde CRL kısa, kafa orantısız büyüktür ve boyun aşırı ve kalıcı hiperekstansiyondadır. Göz çukurları yukarı doğru (stargazer)'yıldızları izler'' görünümü vardır. En sık omfalosel ve diyafram hernisi eşlik eder (55-99).



Resim 8. Spina Bifida Kistika.Ultrasonografi. (91)

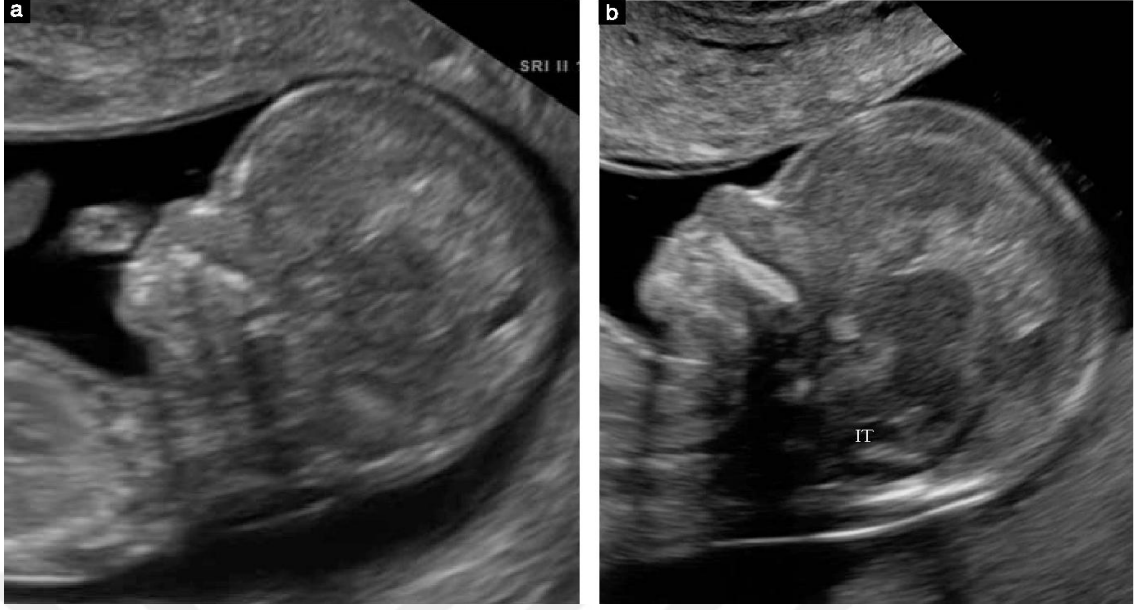
Spina bifida da ultrasonografisinde, dışa doğru ayrılan ossifikasyon merkezleri izlenir. Kemik defektini görmek için transver plan, defektin yayılımını değerlendirmek için koronal görüntü en iyisidir. Aksiyal görünümde ‘V’ veya ‘U’ şeklinde vertebra izlenir. Keseyi görmek için sagittal kesit kullanılmalıdır (87).



Resim 9. Meningomyelosele Ultrasonografi (92)

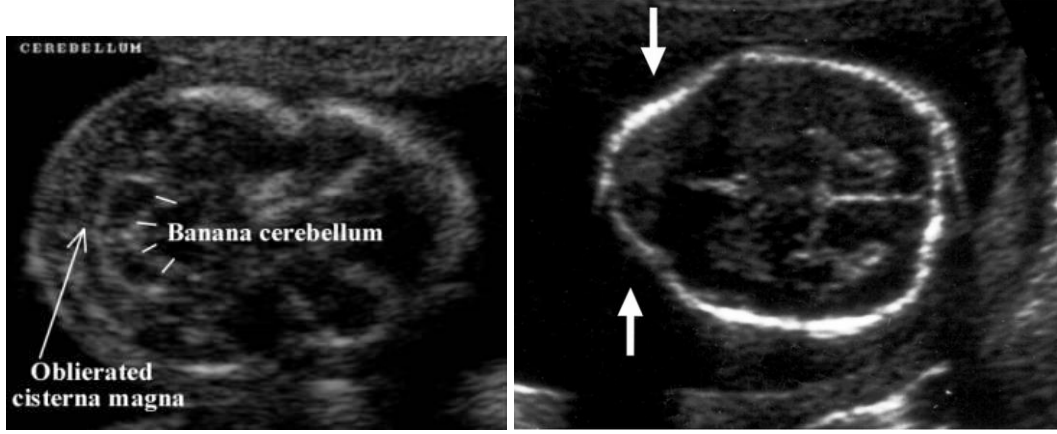
Meningomyelosele; Kompleks kistik kitle, kese meninks ve nöral elemanlar içerir (87)





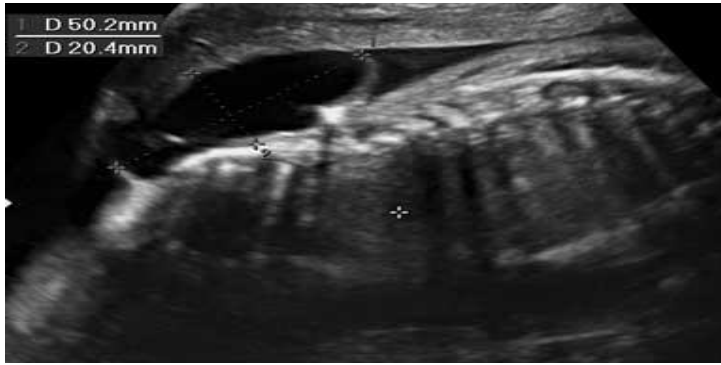
Resim 10. Arnold Chiari Tip 2 (93)

1. trimester, Intrakraniyal Saydımlık (İS); 4. Ventrikülün sagittal kesitte antero-posterior çapının ölçümüdür. Gestasyonel yaşla artmakla birlikte genellikle 1,5 mm'den büyüktür. İS yokluğu Chiari 2 malformasyonuna işaret eder ve 2.trimesterde takip gerektirir (87).



Resim 11 ve 12. Arnold Chiari Tip 2 Kranial Bulgular (94, 95)

2.Trimester: Posterior fossa kompresyonu, küçük ve oblitere sisterna magna (SM) en sık bulgudur ( $SM < 3mm$ ). Serebellum kompresyonu, serebellum orta beyin etrafında kıvrılır ve ‘‘Muz’’ bulgusuna sebep olur (Resim11). Frontal kemik konkavitesine bağlı ‘‘Limon’’ işareti izlenir fakat spesifik olmayan bir bulgudur ve 2. trimester fetulerinde %1 oranında izlenebilir. %50’sinde hafif olmakla beraber tanı anında %55, doğumda %90 oranında ventrikülomegali izlenir(atrial genişlik10-12mm) ve gebelik boyunca ilerleyebilir. Açık nöral tüp defektleri; %80 kese izlenir (meningosel, meningomyelosel), %20’sinde kese yoktur (87).



Resim 13. Lumbosakral Meningosel (96)

Anekoik kistik kitle, sadece meninkleri içerir, cilt ile kaplı olabilir (87)

## 2.6. BİRİNCİL KORUNMA

Konjenital malformasyonlar tedavi ve rehabilitasyonları zor ve masraflı olan, aile ve topluma büyük maddi ve manevi yükler getiren halk sağlığı sorunlarıdır. Prekonsepsiyonel dönemde konjenital malformasyonlara yol açan faktörlerin belirlenmesi ve gebelik takiplerinde erken tanı ile gerekli önlemlerin alınmasının önemini artırır (1 ,2, 4). Nöral tüp defektlerinin beraberinde görülen ortopedik, ürolojik ve nöroşirujik patolojiler sebebiyle oluşturulan multidisipliner tedavi yaklaşımlarında dahi morbidite ve mortalite oranları yüksektir (6, 7, 9). Nöral tüp defektlerinin sağ kalım oranları, hasta ve aileye maddi ve manevi etkileri düşünüldüğünde birincil koruma ve genetik danışmanlık gibi toplum yapısına uygun bir yol izlemek önemlidir (2, 3).

Nöral tüpte oluşan kapanma hataları, nöral dokuların dış ortama maruziyeti sebebiyle, intauterin cerrahinin palyatif yararlarına rağmen geri dönüşümsüzdür. Bu nedenle birincil önlemler NTD'lerin yükünü azaltmak için en uygun yaklaşımdır. Nöral tüp defekti olgularını önlemenin yollarını bulmak gelecekteki araştırmalar ve halk sağlığı için öncelikli olmuştur. Folik asit takviyesi, uygulamanın kısıtlı olduğu ülkelerde de yaygınlaştırılmaktadır. Ayrıca birkaç alternatif ve ek destek stratejileri değerlendirilmektedir. B12 vitamin takviyelerinin NTD sıklığını azalttığı izlenmiştir. Folik asit kullanımı yaygınlaştıkça folat-dirençli NTD oranında artış izlenmektedir. Dünyayı alternatif korunma stratejilerine yöneltmiştir. Bunların arasında belirgin olan, folat-dirençli bir fare suşu içinde NTD'lerini önleyebilen inositol kullanımıdır. Spina bifida riski yüksek olan bir grup kadında kullanılan inositolün pilot çalışmalarında, iyi tolere edildiği ve normal fetal sonuçlarla ilgili olduğu kanıtlanmıştır (97).

Sağlıklı bir gebelik için ve özellikle NTD'li gebelik riskini azaltmada perikonsepsiyonel bakım son derece önemlidir. Gebeliklerin planlı olması bireylerin kritik dönemde gerekli bakımı almalarını ve prenatal erken tanıyı kolaylaştıracaktır (3, 17, 19, 21, 106)

## 2.7. FETAL CERRAHİ

MMC yaşam boyu morbiditeye neden olan yaygın bir doğum kusurudur. MMC hastalarında, nörolojik defisitlerin ve ilişkili nörolojik problemlerin sadece nörolasyonun başarısızlığından kaynaklandığı düşünülmekteydi. Ancak günümüzde MMC ile ilişkili nörolojik defektlerin ana nedeninin basit bir şekilde tamamlanmamış nörolasyon olmadığı, daha ziyade gestasyon sırasında maruz kalınan, nöral dokuya giderek zarar veren; kronik, mekanik ve amniyotik-sıvı kaynaklı kimyasal travmanın neden olduğunu gösterilmiştir. MMC utero onarımı seçilmiş hastalarda gerçekleştirilmektedir ve MMC' li fetüs taşıyan anne adayları için ek bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Hayvan modellerinde ve klinik vaka serilerinde yapılan çalışmalar, fetal MMC onarımının güvenliğini ve etkinliğini test etmek için bir klinik denemenin temelini atmıştır (98). Ultrason, plasental lokasyonu haritalamak için intraoperatif olarak kullanılır ve myelomeningoseal (MMC) onarımı, diğer açık fetal ameliyatlara ile birlikte ex utero intrapartum tedavi (EXIT) prosedürleri sırasında histerotomi bölgesini seçmekte kullanılmaktadır (99).

### 2.7.1 Açık Fetal Cerrahi

Spina bifidalı bir fetüsün 22 haftalık gebeliğe ulaşmasından sonra anne ve fetüsün spinal lezyonu onarmak için ameliyata girebileceği düşünülmektedir. İlk olarak düşük transvers insizyon ile uterus açığa çıkarılır ve anneye membranların açılmasını engellemek ve uterin açıklığı sabitlemek için uterin stapler kullanılarak meningomyeloseal lezyonunu açığı çıkaracak şekilde hemostatik bir histerotomi yapılır. Fetüs istenilen müdahale ve fetal monitörleri için uygun şekilde yerleştirilir. Uterus havmini korumak ve kasılmasını önlemek için sürekli laktatlı Ringer solüsyonu infüze edilir. Bunu dural ve myofasial flep kullanılarak meningomyeloseal lezyonunun kapanması izler. Prosedürün tamamlanmasıyla kaybolan amniyotik sıvının yerine ısıtılmış antibiyotikli LR ilave edilir. Ameliyat sonrası anne ve fetüs yakın monitorizasyon ve tokoliz ihtiyacı duymaktadır. Doğum genellikle 36. Gebelik haftasında planlı sezaryen olarak gerçekleştirilmektedir (100).

Ameliyat sonrası, amniyotik sıvı sızıntıları, koryoamniyotik ayrılma ve annede kardiyojenik olmayan pulmoner ödem gelişmesi, vazoaaktif ajanların myometriyumun bozulmasına yol açtığı düşünülmektedir (101). Yapılan prospektif, randomize bir çalışmada, 26 haftalık gebeliğin öncesinde MMC için fetal cerrahinin nörolojik fonksiyonu koruyabildiği, Chiari II malformasyonunda arka beyninin herniasyonunu tersine çevirebileceği ve postnatal ventriküloperitoneal şant gerekliliğini ortadan kaldırabildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmada aynı zamanda, fetal cerrahinin, uterus skarı ve prematüre doğumla ilişkili önemli risklerle ilişkili olduğunu da gösterilmiştir (98, 99). Preterm eylem, açık fetal cerrahinin en sık görülen komplikasyonu olup, doğumda ortalama gestasyonel yaşı 34 hafta ve bir seride ameliyattan doğuma kadar geçen süre ortalama 10 hafta bulunmuştur (102).

#### 2.7.2. Fetoskopik Cerrahi

Laparoskopik ve video destekli cerrahi yaygın hake geldikçe, açık fetal cerrahiye alternatif olarak fetoskopik cerrahi önerilmiştir. Fetoskopik cerrahi, büyük bir laparotomi insizyonu sebebiyle ilişkili maternal morbiditeyi önler. Büyük histeretomi insizyonları sebebiyle olduğu düşünülen erken doğumların önüne geçilebileceği düşünülmektedir. Diğer fetal girişimlerle benzer şekilde hem anne ve hem fetusun sıkı intraoperatif takibi önemlidir ve yeterli tokoliz sağlanmalıdır (103). Yapılan çalışmalarda açık fetal cerrahi ve fetoskopik cerrahi arasında preterm membran ruptürü insidansında bir fark izlenmemiştir. Fetoskopik cerrahide koryoamniyotik ayrılma insidansında artış olduğu gösterilmiştir. Fetoskopik cerrahi, intrauterin fetal müdahale için daha az morbidite oranları ile umut vaat etmektedir, ancak özellikle ciddi gerçek etkinliğini belirlemek için randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (27, 103).

Nöral tüp defektlerinin intrauterin tedavisinde ve fetal cerrahide kök hücre kullanımıyla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Yapılan klinik deneylerin başarısını temel alan çalışmalarda, kök hücrelerin ameliyatta defekte enjeksiyonu ve etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Kök hücrelerin nöronlara farklılaşması ve hasar görmüş hücreler ile yer değiştirerek doğum sonrası nörolojik işlev geliştirmeleri amaçlanmıştır.

Retinoik asidin maternal uygulaması ile uyarılan MMC'li sıçan fetüslerinde ve yapay olarak oluşturulmuş koyun fetüslerinde kök hücrelerin nakli sağlanmıştır. Tüm yeni tedavilerde olduğu gibi, insan fetuslarında kök hücre transplantları göz önüne alınmadan önce, hem in vitro hem de hayvan modellerinde, hem etkinlik hem de güvenlik için en uygun protokolleri geliştirmek için çok fazla çalışmaya ihtiyaç duyulacaktır. Ayrıca, herhangi bir potansiyel in-utero tedavisinin etkinliğini en üst düzeye çıkarmak için erken sonografik tanıya ihtiyaç duyulacak ve 12 haftalık gebelik dönemi boyunca rutin sonografik tarama programlarının geliştirilmesini gerektirecektir (104, 105).



### 3. MATERYAL METOD

Bu çalışma, T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde Ocak 2015-Aralık2017 yılları arasında takip edilen intrauterin nöral tüp defekti tanısıyla komplike gebeliklerin verileri ile hazırlanan retrospektif istatistiksel bir veri tabanı çalışmasıdır.

Çalışmada intrauterin nöral tüp defekti tanısı ile komplike gebeliklerde sonografik bulguların ve lezyon seviyesinin tanı haftasıyla ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada 19-41 yaş aralığında, intrauterin nöral tüp defekti, meningomyelose tanısıyla kliniğimize gelen 64 tekil gebelik takibi incelenmiştir. Prenatal ilk tanı haftaları 16. ve 32. gebelik haftalarında değişen 64 fetüsün, ultrasonografide izlenen lezyon seviyesi, kranial bulguları "Limon", "Muz" belirtisi varlığı, lateral ventrikül çapı, meningomyelose kese çapı ve ilk tanı haftaları karşılaştırılmıştır. Spinal lezyon seviyeleri ultrasonografi ile 22 fetüsta lomber, 5 fetüsta torakolomber, 20 fetüsta lumbosakral, 15 fetüsta sakral, 2 fetüsta torakal olmak üzere 5 farklı seviyede gözlemlenmiştir. Lezyon seviyeleri; ultrasonografide lomber seviyede izlenebilenler 47 fetüs ve diğerleri 17 fetüs için, torakal ve sakral olarak ayrılmıştır. 64 fetüsün intrauterin ultrasonografide 20. gebelik haftasından sonra izlenebilen bacak hareketleri ve doğum sonrası ilk 1 saat bacak hareketleri ile spinal lezyon seviyesi, meningomyelose kese çapı ve ultrasonografide izlenen kranial bulgular karşılaştırılmıştır. 64 gebelikte doğum ortalama 37. gebelik haftasında ve sezaryen ile gerçekleştirilmiştir. Postoperatif (sezaryen sonrası) ilk 1 saat içindeki bacak hareketleri baz alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm gebelere bilgi verilmiş ve çalışmaya gönüllü katıldıklarına dair bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır. İstatistiksel yöntem olarak verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçülmüştür. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanılmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanılmıştır. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Uyum analizinde Kappa uyum testi kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza, İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde Ocak 2015-Aralık2017 tarihleri arasında nöral tüp defekti tanısıyla komplike gebeliklerden, meningomyelosele tanısıyla takip edilen 64 fetüs dahil edilmiştir. İlk tanı haftası 16. ve 32. gebelik haftalarında değişen olguların ilk prenatal tanı alma haftaları ortalama 19 bulunmuştur. Lezyon seviyesi %34,4'ü lomber, %31,3'ü lumbosakral, %23,4'ü sakral, %7,8'i torakal %3,1'i torakal olarak tanı alan fetüslerin lezyon seviyeleri; en sık izlenen lomber ve diğerleri olarak ayrılmıştır. Lezyonu ultrasonografide lomber seviyede de izlenebilen 47 fetüs, %73,4 lomber; sadece sakral ve torakal alanda izlenen 17 fetüs, %26,6 sakral+torakal olarak iki sınıfta toplanmıştır. Lateral ventrikül çapı 5 mm ile 49 mm arasında değişkenlik göstermiş ve ortalama 16mm bulunmuştur. Meningomyelosele kese çapı 10 mm ile 97 mm arasında olan fetüslerde ortalama 36 mm olarak hesaplanmıştır. Fetal ultrasonografik incelemede 17 fetüste %26,6 intrauterin bacak hareketleri izlenmemiş, 47 fetüste %73,4 izlenmiştir. Postoperatif (sezaryen sonrası ilk 1 saat) 23 bebekte %35,9 bacak hareketleri izlenmemiş, 41 bebekte %64,1 izlenmiştir. Fetal sonografik incelemede 35 fetüste %54,7 limon belirtisi izlenmiş, 29 fetüste % 45,3 izlenmemiştir. 33 fetüste %51,6 muz belirtisi izlenmiş, 31 fetüste % 48,4 izlenmemiştir. Maternal yaş 19-41 aralığında değişmekte olup ortalama 27 bulunmuştur. (Tablo 1) Ultrasonografide lomber seviyede lezyon izlenebilen 47 fetüsün en erken tanı haftası 16, en geç 32. gebelik haftasında tanı konulan torakolomber lezyondur. Sakral lezyonu bulunan 15 fetüs en erken 16, en geç 32. gebelik haftalarında tanı almışlardır. Sadece torakal lezyonu bulunan 2 fetüsten biri 20. diğeri 16. gebelik haftasında tanı almıştır (Tablo1-Tablo2).



Tablo 1. NTD saptanan gebeliklerde yaş, prenatal ilk tanı haftası ve kranial bulgular

	Min-Mak	Medyan	Ort.s.s./n-%
Yaş	19 - 41	27	28.4 ± 4.7
Tanı Haftası	16 - 32	19	19.1 ± 3.4
Lateral Ventrikül	5 - 49	16	19.8 ± 10.6
Kese (Mm)	10 - 97	36	41.3 ± 20.2
Lezyon Seviyesi	Lomber		22 34.4%
	Lumbosakral		20 31.3%
	Sakral		15 23.4%
	Torakal		2 3.1%
	Torako Lomber		5 7.8%
Lezyon Seviyesi	Lomber		47 73.4%
	Sakral-Torakal		17 26.6%
İntrauterin Bacak Hareketleri	(-)		17 26.6%
	(+)		47 73.4%
Limon Belirtisi	(-)		29 45.3%
	(+)		35 54.7%
Muz Belirtisi	(-)		31 48.4%
	(+)		33 51.6%
Postop Bacak Hareketleri	(-)		23 35.9%
	(+)		41 64.1%

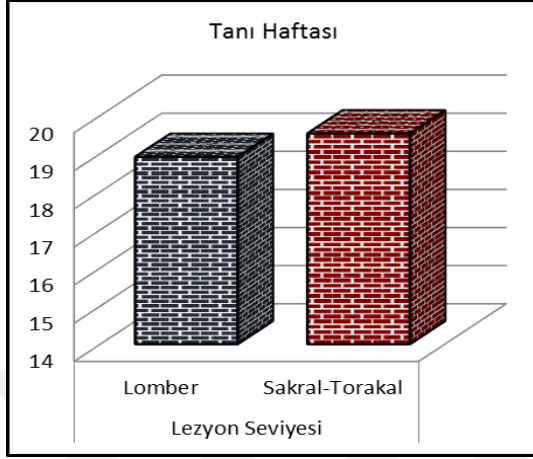
Tablo 2. NTD saptanan fetüslerde ilk tanı haftasının karşılaştırılması

		Tanı Haftası			p
		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	
Lezyon Seviyesi	Lomber	16 - 32	18	18.9 ± 3.1	0.681 <sup>m</sup>
	Sakral-Torakal	16 - 32	20	19.5 ± 4.1	
İntrauterin Bacak Hareketleri	(-)	16 - 32	20	19.4 ± 4.3	0.981 <sup>m</sup>
	(+)	16 - 32	18	19.0 ± 3.0	
Limon Belirtisi	(-)	16 - 32	20	19.5 ± 3.3	0.145 <sup>m</sup>
	(+)	16 - 32	18	18.7 ± 3.4	
Muz Belirtisi	(-)	16 - 32	20	19.4 ± 3.2	0.258 <sup>m</sup>
	(+)	16 - 32	18	18.8 ± 3.5	
Postop Bacak Hareketleri	(-)	16 - 32	18	18.9 ± 3.8	0.399 <sup>m</sup>
	(+)	16 - 32	20	19.2 ± 3.2	

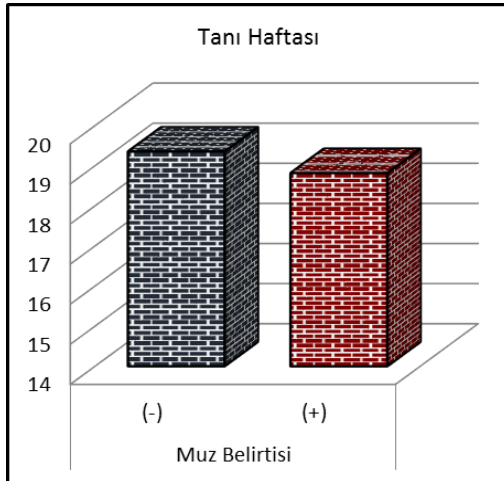
<sup>m</sup> Mann-whitney u test

NTD saptanan gebeliklerde ilk tanı haftalarına göre bulgular Tablo 2' de detaylandırılmıştır. Lomber ve Sakral-Torakal lezyon seviyesinde tanı haftası anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Limon belirtisi olan ve olmayan grupta tanı haftası anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Muz belirtisi olan ve olmayan grupta tanı haftası anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 2)

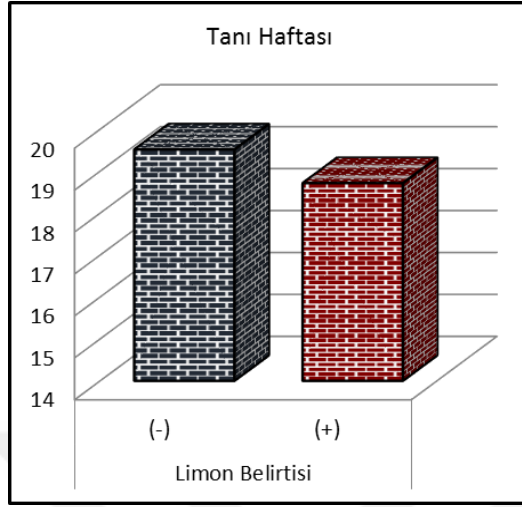
Şekil 4. NTD saptanan gebeliklerde ilk tanı haftası ve lezyon seviyesinin karşılaştırılması



Şekil 5. NTD saptanan gebeliklerde ilk tanı haftası ve ‘Muz’ belirtisinin karşılaştırılması



Şekil 6. NTD saptanan gebeliklerde ilk tanı haftası ve ‘‘Limon’’ belirtisinin karşılaştırılması



Tablo 3. NTD saptanan fetüslerde lateral ventrikül ve MMC kese çapı karşılaştırılması

		Lateral Ventrikül	Kese (Mm)
Tanı Haftası	r	-0.098	-0.108
	p	0.439	0.395

Spearman Korelasyon

Tanı haftası ile Lateral Ventrikül arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) korelasyon gözlenmemiştir.

Tanı haftası ile Kese arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) korelasyon gözlenmemiştir. (Tablo 3)

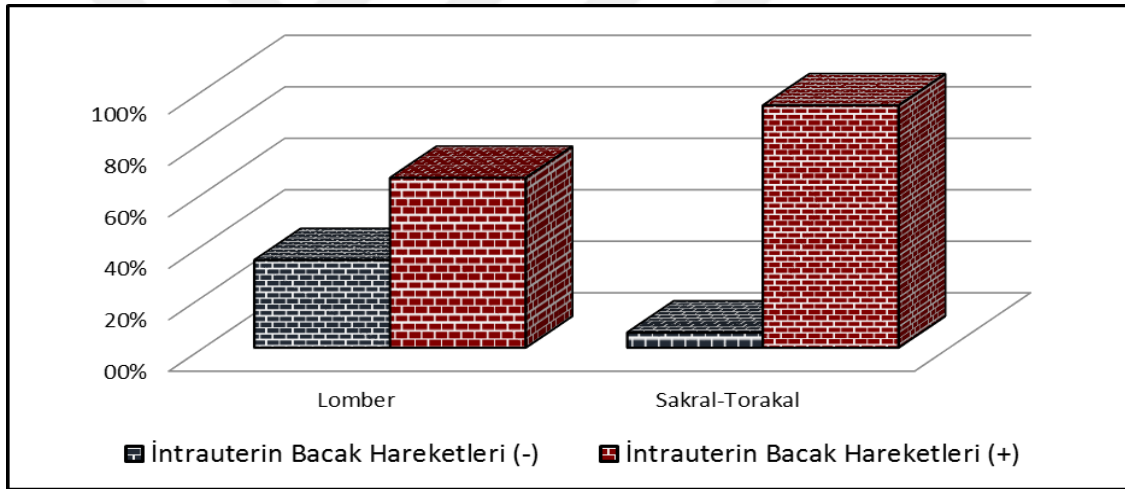
Tablo 4. NTD saptanan fetüslerde lezyon seviyesi ve kranial bulgular

		Lomber		Sakral-Torakal		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Lateral Ventrikül		22.3 ± 11.3	19.0	13.1 ± 4.0	12.0	<b>0.001</b> <sup>m</sup>
Kese (Mm)		38.1 ± 13.5	37.0	50.0 ± 31.2	31.0	0.568 <sup>m</sup>
İntrauterin Bacak Hareketleri	(-)	16	34.0%	1	5.9%	<b>0.024</b> <sup>x²</sup>
	(+)	31	66.0%	16	94.1%	
Limon Belirtisi	(-)	19	40.4%	10	58.8%	0.192 <sup>x²</sup>
	(+)	28	59.6%	7	41.2%	
Muz Belirtisi	(-)	21	44.7%	10	58.8%	0.317 <sup>x²</sup>
	(+)	26	55.3%	7	41.2%	
Postop Bacak Hareketleri	(-)	20	42.6%	3	17.6%	0.067 <sup>x²</sup>
	(+)	27	57.4%	14	82.4%	

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>x²</sup> Ki-kare test

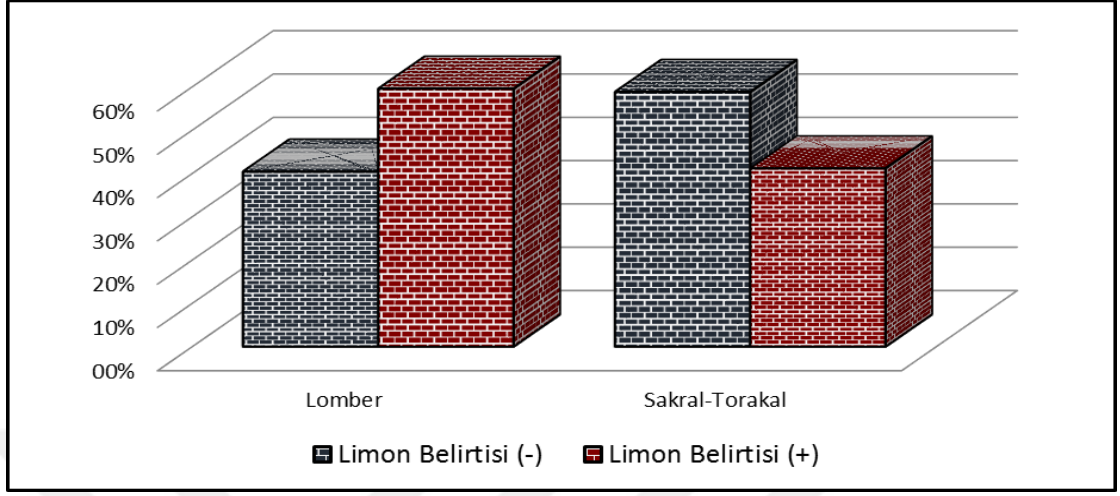
Lomber grubunda lateral ventrikül değeri Sakral-Torakal grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha **yüksek** bulunmuştur. Lomber ve Sakral-Torakal lezyon grubunda kese değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Lomber grubunda intra uterin bacak hareket oranı Sakral-Torakal grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha **düşük** bulunmuştur. Lomber ve Sakral-Torakal lezyon grubunda limon belirti oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Lomber ve Sakral-Torakal lezyon grubunda muz belirti oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Lomber ve Sakral-Torakal lezyon grubunda postop bacak hareket oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

Şekil 7. NTD saptanan gebeliklerde lezyon seviyesi ve sonografide gözlemlenebilen intrauterin bacak hareketlerinin karşılaştırılması

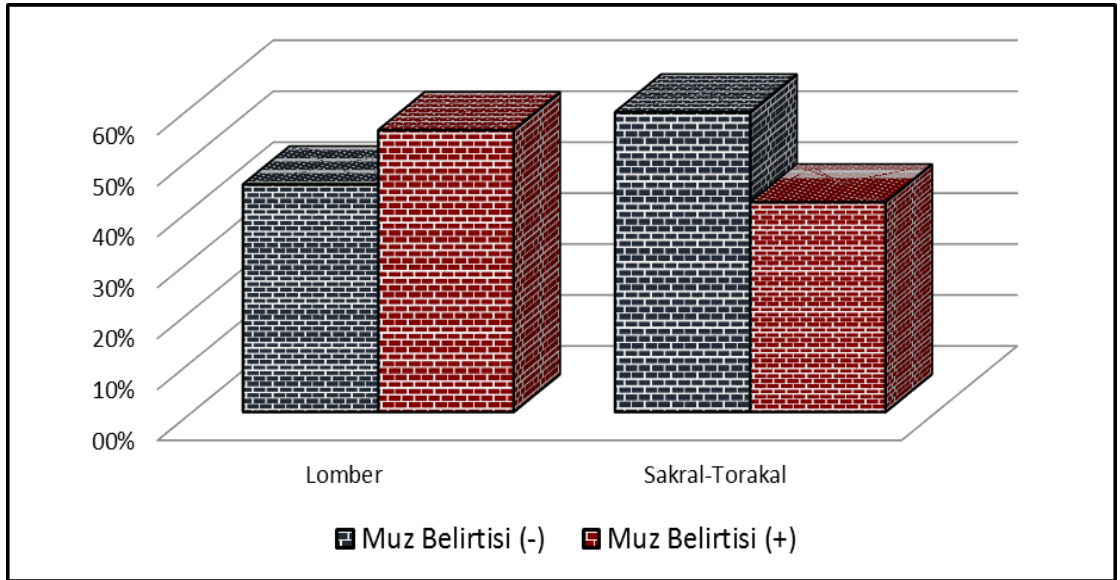


Lomber grubunda intra uterin bacak hareket oranı, Sakral-Torakal grubundan anlamlı olarak daha **düşük** bulunmuştur. (Tablo 4 – Şekil 7)

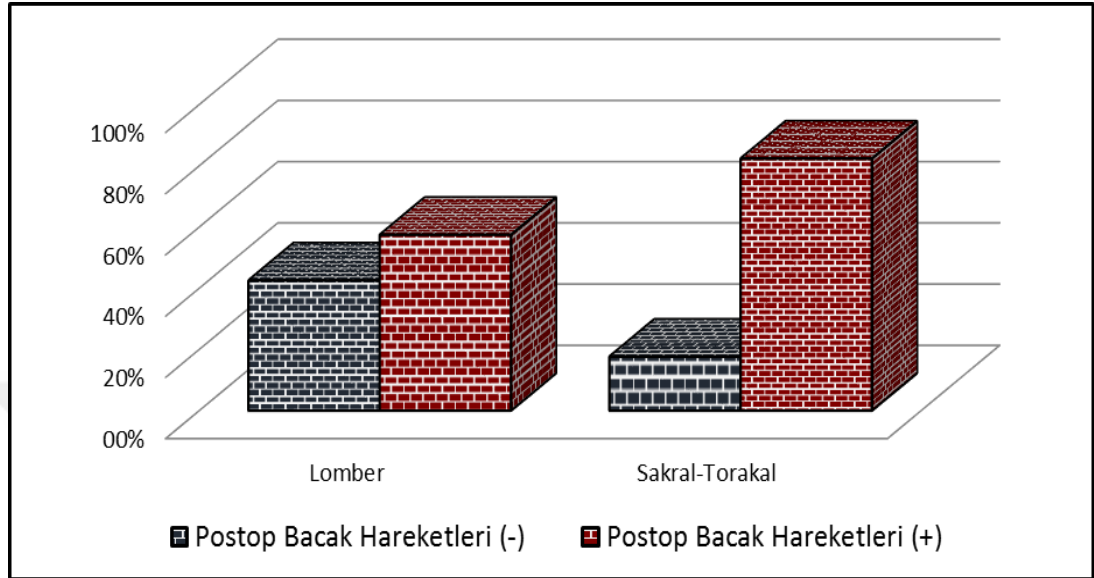
Şekil 8. NTD saptanan gebeliklerde lezyon seviyesi ve ‘Limon’ belirtisinin karşılaştırılması



Şekil 9. NTD saptanan gebeliklerde lezyon seviyesi ve ‘Muz’ belirtisinin karşılaştırılması



Şekil 10. NTD saptanan gebeliklerde lezyon seviyesi ve postoperatif bacak hareketlerinin karşılaştırılması



Tablo 5. NTD saptanan fetüslerde intrauterin bacak hareketleri ve kranial bulgular

		İntrauterin Bacak Hareketleri		Uyum %	Kappa	p
		(-)	(+)			
Limon Belirtisi	(-)	6	23	46.9%	0.111	0.330
	(+)	11	24			
Muz Belirtisi	(-)	7	24	46.9%	0.078	0.485
	(+)	10	23			
Postop Bacak Hareketleri	(-)	17	6	90.6%	0.784	<b>0.000</b>
	(+)	0	41			

Kappa Uyum Analizi

İntrauterin bacak hareketi ile limon belirtisi arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) uyum gözlenmemiştir. İntrauterin bacak hareketi ile muz belirtisi arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) uyum gözlenmemiştir. İntrauterin bacak hareketi ile Postop bacak hareketleri arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) **uyum gözlenmiştir.** (Tablo 5)

Tablo 6. NTD saptanan bebeklerde postoperatif bacak hareketleri ve kranial bulgular

		Postop Bacak Hareketleri		Uyum %	Kappa	p
		(-)	(+)			
Limon Belirtisi	(-)	8	21	43.8%	0.155	0.205
	(+)	15	20			
Muz Belirtisi	(-)	9	22	43.8%	0.135	0.264
	(+)	14	19			

Kappa Uyum Analizi

Postop bacak hareketleri ile limon belirtisi arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) uyum gözlenmemiştir. Postop bacak hareketleri ile muz belirtisi arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) uyum gözlenmemiştir. (Tablo 6)



## 5.TARTIŞMA

Nöral tüp defektleri klinik olarak üç ana grupta incelenebilir; kranial nöral tüp defektleri, (açık omuga) spina bifida aperta, (kapalı omurga) spina bifida okulta (1, 3, 11, 106). Spina bifida dünya çapında yaklaşık 1000 doğumda 4 oranında izlenir ve en sık görülen en ciddi alt tipi meningomyeloseldir (25, 26). Çalışmamıza, İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde Ocak 2015-Aralık2017 tarihleri arasında nöral tüp defekti tanısıyla polikliniğimizde takipleri yapılan gebeliklerden, 64 meningomyelosel tanılı fetüs dahil edilmiştir. Kliniğimize nöral tüp defekti tanısıyla gelip takipleri yapılan sınırlı sayıda gebelik NTD'i insidansını net yansıtmayacağı için sadece meningomyelosel tanılı fetüslerin takipleri incelenmiştir. Ülkemizde sağlık kayıtlarındaki aksamalar, kültürel farklılıklar, düşük sosyoekonomik koşullar sebebiyle aksatılan rutin poliklinik takipleri gibi sebeplerden dolayı nöral tüp defekti nedeniyle abort ve terminasyonların sayısı tartışmalıdır ve insidansı belirlemek için çok merkezli ve uzun süreli takiplere ihtiyaç duyulmaktadır. Dünyada ve Türkiye de yapılan araştırmalarda eğitim seviyesinin, kültürel farklılıkların ve tıbbi olanaklara ulaşımın ve folik asit kullanımının nöral tüp defekti insidansını dramatik bir şekilde azalttığını ve prenatal erken tanı oranlarını arttırdığını göstermektedir (3, 7,107, 109).

Anne yaşı minimalde olsa bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yapılan araştırmalar, nöral tüp defekti ile doğan bebeklerin ve nöral tüp defekti ile komplike gebelikler için riskin 20 yaş altında, 40 yaş üstünde daha fazla olduğunu gösterse de nöral tüp defekti tanısı alan fetüslerin en fazla 25-35 yaş grubundaki gebeliklerde görüldüğünü ortaya koymaktadır (2, 3, 7). Çalışmamızda, 19-41 yaş aralığındaki 64 gebeliğin yaş ortalaması literatür ile uyumlu, 27 bulunmuştur.

Çalışmamızda, meningomyelosel tanısıyla takip edilen 64 fetüsün ilk tanı alma haftaları 16 ve 32. gebelik haftası arasında değişmekte olup ortalama 19. gebelik haftasında prenatal ilk tanının konulduğu izlenmiştir. Yakın tarihli Avrupa verilerinde, nöral tüp defektlerinin %88'inin prenatal olarak teşhis edildiği gösterilmektedir. Spina bifida olgularında bu oran açık lezyonlarda %75 kadar bulunmuştur (110).



NTD'lerin prenatal dönemde ultrasonografi ile saptanabilme oranları gestasyonel yaş ve NTD'nin tipi ile değişkenlik göstermektedir. 1.trimesterde anensefali saptanma oranı %90'nın üzerinde ve ensefalosel saptanma oranı %80 iken spina bifida saptanma oranı %44 oranına düşmektedir. Ancak ikinci trimester taramalarında spina bifida saptanma oranı %90'nın üzerinde çıkmaktadır (72, 74). Çalışmamıza dahil edilen spina bifida/meningomyeloselel olgularının hepsi 16. gebelik haftasında veya sonrasında tanı almıştır (Tablo1). Eğitim seviyesi, tıbbi olanaklara ulaşım gibi yine aynı sebeplerden nöral tüp defekti ile komplike olan gebeliklerde, ilk tanı konulma haftası, sosyoekonomik ve kültürel olarak değişkenlik göstermektedir. Ülkemizde plansız gebelik oranının yaklaşık %20 olduğu düşünülürse, halen yürütölmekte olan ve genelde gebeliğin ilk üç aylık döneminden sonra verilen doğum öncesi bakım hizmetlerinin sağlıklı bir üreme için yeterliliği tartışma konusudur (107, 108).

Çalışmamıza dahil edilen, meningomyeloselel tanılı 64 fetüsün lezyonları, en sık %34,4 lomber seviyede, %31,1 lumbosakral, %23,4 sakral, %7,8 torakolomber ve %3,1 torakal seviyede olup servikal lezyon izlenmemiştir. NTD'de lezyon seviyesi en sık lomber bölgede olmakla beraber, servikal bölgeden sakral bölgeye kadar her noktada gelişebilir. Lezyonun seviyesine bağlı olarak çeşitli derecelerde nörolojik disfonksiyonlara sebep olabilir (23,24).

Çalışmamızda ultrasonografide izlenen, spinal lezyon seviyesi ve prenatal ilk tanı konulma haftası arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (Tablo 2). Prenatal ilk tanı haftası ile meningomyeloselel kese çapı karşılaştırılmış arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 3). Gebe sayısının kısıtlı olması ve gebelerin 1. trimester rutin poliklinik takipleri ile ilgili net verilerin olmaması sebebiyle rutin poliklinik takipleri yapılan, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

MMC'li bireyler genellikle lezyon seviyesinin altında; alt ekstremite paralizisi veya zayıflığı, fekal veya üriner inkontinans gibi motor ve duyu nörolojik sorunlar, ortopedik ve anatomik problemler gösterirler. Aksiyal lezyon seviyesi ile MMC'li bireylerin yaşadığı engellilik derecesi arasında güçlü bir korelasyon izlenmiştir. İngiltere'de 1960'lı ve 70'li yıllarda lezyonları onarılan 117 çocuğun 40 yıllık takibi sonucu, 11. torakal vertebranın (T11) üstünde lezyon bulunanların yalnızca % 17'si

hayatta kalmıştır, fakat 3. lomber vertebra altındaki lezyonlarda %61'i hayatta kalmıştır (26). Çalışmamızda 64 fetüsün, ultrasonografide izlenen spinal lezyon seviyesi ile 20. gebelik haftasından sonra intrauterin fetal bacak hareketleri ve sezaryen sonrası ilk 1 saatte gözlemlenebilen bacak hareketleri karşılaştırılmıştır. Lomber grubunda intra uterin bacak hareket oranı Sakral-Torakal grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha **düşük** bulunmuş olsa da Lomber ve Sakral-Torakal lezyon grubunda postop bacak hareket oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık izlenmemiştir (Tablo 4). İntrauterin ve doğum sonrası izlenen bacak hareketleri %90,6 oranında uyumlu ( $p < 0.05$ ) bulunmuştur. İntrauterin bacak hareketi ile limon belirtisi ve muz belirtisi arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) uyum gözlenmemiştir. İntrauterin ve doğum sonrası bacak hareketi ile muz belirtisi ve limon belirtisi arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) uyum gözlenmemiştir (Tablo 6). Çalışmamızda lezyon seviyeleri lomber ve diğerleri olarak ayrılmıştır. Lomber, sakral ve torakal olarak üç ayrı grupta incelenmemiş olup multidisipliner, çok merkezli, uzun süreli prospektif çalışmalarla net verilere ulaşılabilir.

Nöral tüp defeklerinin sonografik tanısı, ilişkili beyin ve kafatası anomalilerinin tanımlanmasıyla artmıştır. Kranial işaretlerin bulunmasının ardından 2. Trimester taramalarında MMC'li fetüslerin %90-98 oranında tespit edilebileceği öne sürülmüştür (81, 81, 85). 1993 yılında Blumenfeld ve arkadaşları, kranial anomalilerin 16. Gebelik haftasından önce spina bifida tanısında kullanılabilirliğini araştırmıştır. 8011 düşük riskli olguda 12. ve 17. gebelik haftasında (SAT'a göre hesaplanmış) yapılan transvaginal ultrasonografi ile kranial sonografik bulguların varlığı araştırılmıştır. 10 olguda (1,25/1000) fetal nöral tüp defekti, 3 servikokranial, 6 lumbosakral ve 1 torakal seviyede tespit edilmiştir. Sonuç olarak serebellar dismorfizm, Muz, Limon işareti ve serebellar hipoplazi gibi kranial bulguların transvaginal ultrasonografik inceleme ile spinal lezyondan önce saptandığını öne sürmüşlerdir. Bu nedenle, fetal kafatasının gebeliğin 17. haftasından önce transvajinal sonografik incelemesinin, düşük riskli gruplarda NTD'lerin saptanması için doğru bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır (111). Bizim çalışmamızda da 64 fetüsün lezyonları, en sık %34,4 lomber seviyede, %31,1 lumbosakral, %23,4 sakral, %7,8 torakolomber ve %3,1 torakal seviyede olup servikal veya servikokranial seviyede lezyon izlenmemiştir (Tablo 1).

Ultrasonografide lomber seviyede lezyon izlenebilen 47 fetüsün en erken tanı haftası 16, en geç 32. gebelik haftasında tanı konulan torakolomber lezyondur. Sakral lezyonu bulunan 15 fetüs en erken 16, en geç 32. gebelik haftalarında tanı almışlardır. Sadece torakal lezyonu bulunan 2 fetüsten biri 20. diğeri 16. gebelik haftasında tanı almıştır. (Tablo2). Literatürde tanı haftası ilk trimesterden başlarken bizim çalışmamızda en erken tanı haftası 16. haftadır, bu farkın en önemli nedenlerinden birisi de ülkemizde gebelikte transvaginal usg kullanımının kısıtlı olmasıdır. Çalışmamızdaki gebe sayısının kısıtlı olması ve gebelerin 1. trimester rutin poliklinik takipleri ile ilgili net verilerin olmaması da rutin poliklinik takipleri yapılan, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Bir başka çalışmada 1. Trimesterde yapılan transvaginal ultrasonografi ile 52 açık spina bifida ve 208 normal fetüsün, arka beyin anatomisi incelenmiş ve intrakranial saydamlık(IT), beyin sapı, cisterna magna karşılaştırılmıştır ve cisterna magnanın net izlenmediği fetüslerde spina bifida ile anlamlı korelasyon izlenmiştir (112).

Yapılan çalışmalar, kromozomal anomali taramasında kullanılan intrakranial saydamlık ölçümünün spina bifida erken tanısında da yararlı olduğunu göstermiştir (113, 114). Çalışmamızda 35 fetüsta %45,3 limon belirtisi; 33 fetüsta %51,6 izlenmiş olup (Tablo2), limon ve muz belirtisi arasında anlamlı korelasyon izlenmiş olsada; 2. trimester lateral ventrikül çapı da dahil kranial bulguların, prenatal tanı haftasıyla anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir (Tablo 3). Son yıllarda yapılan çalışmalarda nöral tüp defektlerinin 11-14 gebelik haftalarında erken tanısı tartışılmaktadır. 64 gebeliğin ilk tanı haftaları 16 ve 32 hafta arasında değişmektedir. 2013 yılında Khalil A. Ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada; 27 izole açık spina bifida ve 7700 sağlıklı kontrol grubunun 11-13. Gebelik haftasında ölçülen biparietal çap karşılaştırılmış ve BPD MoM değeri açık spina bifida olgularında anlamlı düşük bulunmuştur (115). Yapılan araştırmalar erken tanı taramada yararlı olabilir. Maternal yaş, sosyoekonomik düzey, folik asit kullanımı, obezite ve diabet gibi parametrelerde göz önünde bulundurulduğunda, 11-13 gebelik haftalarında BPD haftasına göre farklılık gösteriyor ise 16. Gebelik haftasından önce transvaginal ultrasonografi ile fetal kranial tarama gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Günümüzde yapılan araştırmalar sonucunda, MMC ile ilişkili nörolojik defektlerin ana nedeninin basit bir şekilde tamamlanmamış nötürlasyon olmadığı, daha ziyade gestasyon sırasında maruz kalınan, 1. Trimesterin sonlarında başlayan nöral dokuya giderek zarar veren; kronik, mekanik ve amniyotik-sıvı kaynaklı kimyasal travmanın neden olduğunu gösterilmiştir. Son yıllarda gelişen açık fetal cerrahi ve fetoskopi ile meningomyelosele keke onarımı 22. gebelik haftası sonrasında yapılabilmektedir. Fetal cerrahinin fetal ve maternal komplikasyonları tartışılmaktadır (27, 99, 100, 102) Yeni bir gelişme olarak nöral tüp defektlerinin intrauterin tedavisinde ve fetal cerrahide kök hücre kullanımıyla ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Potansiyel in-utero tedavisinin etkinliğini en üst düzeye çıkarmak için erken sonografik tanıya ihtiyaç duyulacağı düşünölmekte ve 12 haftalık gebelik dönemi boyunca rutin sonografik tarama programlarının geliştirilmesi planlanmaktadır (32, 104, 105).

Çalışmamızda nöral tüp defekti olan meningomyelosele lezyon seviyesinin prenatal ilk tanı konma haftasıyla ilişkisi bulunamamıştır. Çalışmamızda nöral tüp defekti ile komplike gebeliklerden, küçük bir kesitini almış olsakta, bu hastaların daha organize, multidisipliner yöntemlerle değerlendirilmesinin gerekliliğini ve ölkemizde nöral tüp defetkleri ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu anlıyoruz.

## 6. SONUÇ

Nöral tüp defektleri (NTD), dünya çapında 1 000 doğumda 0,1 ila 10 arasında doğum oranlarıyla sık gözlenen konjenital bir hastalıktır ve embriyogenezin ilk 4 haftası sırasında nöral tüpün kapanma defekti sonucu oluşur. Servikal bölgeden sakral bölgeye kadar her noktada gelişebilir. Lezyonun seviyesine bağlı olarak çeşitli derecelerde nörolojik disfonksiyonlara sebep olabilir. Etyoloji değişkendir, çeşitli genetik ve çevresel faktörler öne sürülmüştür. Tedavide fetal cerrahi gibi olanaklara rağmen küratif sonuçlar elde edilememekte ve bireyler ömür boyu tıbbi bakıma ihtiyaç duymaktadır. NTD'li bebek doğum oranları hala yüksek bulunmaktadır. Bunun önlenmesi adına beslenme politikalarının değişmesi, yeterli folik asit desteğinin sağlanması gerekmektedir. Dünyada son yıllarda yapılan araştırmalar önceliği nöral tüp defektlerini prekonsepsiyonel bakımla önlemeye yönelmiş olup, nöral tüp defekti ile komplike gebeliklerde erken tanının gelecek vaad eden kök hücre, fetal cerrahi gibi intrauterin tedavilerle doğum sonrası NTD kaynaklı komplikasyonları minimize etmek amaçlanmakta ve 1. trimester rutin ultrasonografik tarama programları geliştirilmeye çalışılmaktadır. Ülkemizde yeterince prospektif çalışma ve uzun dönemli takipler bulunmamaktadır. Bu hastaların daha iyi bir yaşam kalitesine ulaşmaları için çok merkezli uzun süreli takiplere ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Andrew J. Copp\* and Nicholas D. E. Greene. Genetics and development of neural tube defects. 13 November 2009
2. Liu J1,2, Li Z1,2, Greene NDE3, Li H1,2, Ren A1,2. The recurrence risk of neural tube defects (NTDs) in a population with high prevalence of NTDs in northern China. *Oncotarget*. 2017 Aug 3;8(42):72577-72583, eCollection 2017 Sep 22.
3. Au KS, Ashley-Koch A, Northrup H. *Dev Disabil Res Rev*. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. 2010;16(1) (1):6-15. Review.
4. Global health estimates (WHO)\_ Disease burden.2015
5. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. *Int J Epidemiol*. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. 2010 Apr;39Suppl 1:i110-21. Review.
6. Forte F, Holmes-Siedle M1, Lindenbaum RH, Galliard A. *J Med Genet*. Recurrence of neural tube defect in a group of at risk women: a 10 year study of Pregnavite. 1992 Feb;29(2) .
7. Yi Y, Lindemann M, Colligs A, Snowball C. Economic burden of neural tube defects and impact of prevention with folic acid: a literature review. *Eur J Pediatr*. 2011; 170:1391–1400.
8. Novotná M, Hašík L, Svabík K, Zizka Z, Belošovičová H, Břešťák M, Calda P. *Ceska Gynekol*. Detection of fetal major structural anomalies at the 11-14 ultrasound scan in an unselected population. 2012 Aug ;77(4):330-5.
9. Sepulveda W1, Wong AE, Fauchon DE, Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. *Int J Epidemiol*. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. 2010 Apr;39 Suppl 1:i110-21. Review.

10. Sepulveda W<sup>1</sup>, Wong AE, Fauchon DE. Fetal spinal anomalies in a first-trimester sonographic screening program for aneuploidy. *Prenat Diagn.* 2011 Jan;31(1). Epub 2010 Aug 23.
11. Rengasamy Padmanabhan Department of Anatomy, Faculty of Medicine and Health Sciences, UAE University, Al Ain, United Arab Emirates. *Congenital Anomalies Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects.* 2006; 46, 55 – 67
12. Phelan SA, Ito M, Loeken MR. Neural tube defects in embryos of diabetic mice: role of the Pax-3 gene and apoptosis. *Diabetes.* 1997;46:1189–1197.
13. Andrew J. Copp\* and Nicholas D. E. Greene. *Genetics and development of neural tube defects.* *J Pathol.* 2010 Jan.
14. Elliott L. Mancall, David. G. Brock, GRAY'S Clinical Neuroanatomy. *The Anatomic Basis for Clinical Neuroscience*
15. Richard S. Snell, *Clinical Neuroanatomy.* Wolters Kluwel. 7.Edition. s.50-150
16. Copp AJ<sup>1</sup>, Greene ND. Neural tube defects--disorders of neurulation and related embryonic processes. 2012 May 29.
17. Neural Tube Defects Nicholas D.E. Greene and Andrew J. Copp. *Annu Rev Neurosci.* 2014; 37: 221–242.
18. By Meenakshi Chaudhary, Onlymyhealth editorial team What are the causes of Anencephaly? Aug 28, 2014; ;43:12–26.
19. Nejat IŞIK İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği. Chiari Malformasyonları ve Siringomiyeli Chiary Malformation and Syringomyelia. İstanbul, Türkiye; 25.08.2013
20. Logan CV, Abdel-Hamed Z, Johnson CA. Molecular genetics and pathogenic mechanisms for the severe ciliopathies: Insights into neurodevelopment and pathogenesis of neural tube defects. *Mol Neurobiol.* 2010;43:12–26.

21. Del Campo AF, Salazar AE, Recio NB, Dimopoulos A: Transfacial surgical treatment and antropometric consideration of frontoethmoidal meningoencephaloceles. *Ann Plast Surg* 23:377-389. 1989.
22. Zugazaga Cortazar A<sup>1</sup>, Martín Martínez C, Duran Feliubadalo C, Bella Cueto MR, Serra L. Magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of neural tube defects. 2013 Apr. *Epub* 2013 Mar 1; 131–137.
23. Gökalp H.Z, Erongun U. Spinal disrafizm. *Nöroşirürji ders kitabı* 1988. s.295-313.
24. Paula J, Woodward, MD Anne Kennedy, Sohaey. Byrne. Oh, Puchalski, Winter. McLean. *Diagnostic Imaging Obstetrics- Second Edition*. 2014. Bölüm1.
25. Implications for fetal surgery. *J Pediatr Surg*. The first report to describe the detailed structure of myelomeningocele lesions in human fetuses and to provide evidence of progressive damage to the exposed (open) spinal cord; the prenatal approach to repair of myelomeningocele has been based on this evidence. Meuli M, et al. The spinal cord lesion in human fetuses with myelomeningocele. 1997;32:448–452.
26. Oakeshott P, Hunt GM, Poulton A, Reid F. This 40 -year follow -up of people whose myelomeningocele lesions were repaired soon after birth shows that higher spinal cord lesions have a worse prognosis than lower lesions, encompassing continence, ability to walk, and capacity to live and work independently. Open spina bifida: birth findings predict long-term outcome. *Arch Dis Child*. 2012;97:474–476.
27. Golombeck K, Ball RH, Lee H, et al. Maternal morbidity after maternal-fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2006;2005:10.
28. Adzick NS: Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. *Semin Fetal Neonatal Med*. 15(1):9-14, 2010
29. Fletcher JM, et al. Spinal lesion level in spina bifida: a source of neural and cognitive heterogeneity. *J Neurosurg*. 2005;102:268–279



30. Chiari Malformation Type 2 and Type 3: Başak Caner TOPKORU, Nejat IŞIK Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Bölümü, İstanbul, Türkiye: Türk Nöroşir Derg 2015, Cilt: 25, Sayı: 2, 281-285
31. *Pediatr Neurosci.* McLone DG, Knepper PA. The cause of Chiari II malformation: a unified theory. 1989;15:1–12.
32. Romeo Micu, Anca Lucia Chicea, Dan Georgian Bratu, Paula Nita, Georgiana Nemeti, Radu Chicea. Ultrasound and magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of open spina bifida. 2018 May; 20(2):221-227.
33. Neural tube defects, Human Pathology, humanpath.com, Wednesday 15 October 2003. (Erişim Tarihi:10.2017)
34. Kadanalı. S. Uzmanlık Tezi. Türkiye’de Nöral Tüp Defekti İnsidansı. 1992
35. Finn MA, Walker ML. Spinal lipomas: clinical spectrum, embryology, and treatment. *Neurosurg Focus.* 2007;23.
36. Chapman PH. Surgical treatment of spinal lipomas in childhood. In *Proceedings of the American Society for Pediatric Neurosurgery. Concepts in pediatric neurosurgery vol.3.* Basel: Karger 1983.
37. International Center on Birth Defects. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS), Annual Report 2011 with Data for 2009. International Center on Birth Defects; 2011.
38. Moore CA, et al. Elevated rates of severe neural tube defects in a high-prevalence area in northern China. *Am J Med Genet.* 1997;73:113–118.
39. Comparison of Two Surveillance Systems Joseph M. Lary, Ph.D. Larry D. Edmonds, M.S.P.H. Division of Birth Defects and Developmental Disabilities National Center for Environmental Health: Prevalence of Spina Bifida at Birth -- United States, 1983-1990.
40. Zaid R. Al-Ani, CABP, DCH, Sahar J. Al-Hiali, FICMS, CABP, Suhaib M. Al-Mehimdi, MBChB, DCH. Neural tube defects among neonates delivered in Al-Ramadi Maternity and Children’s Hospital, western Iraq. February 2010.

41. Carter CO, Evans KA. Spina bifida and anencephalus in Greater London. *J Med Genet.* 1973;10:209–234.
42. Copp AJ, Greene NDE. Genetics and development of neural tube defects. *J Pathol.* 2010;220:217–230.
43. Mitchell LE. Epidemiology of neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;135C:88–94.
44. Burren KA, Savery D, Massa V, Kok RM, Scott JM, Blom HJ, et al. Gene-environment interactions in the causation of neural tube defects: folate deficiency increases susceptibility conferred by loss of Pax3 function. *Hum Mol Genet.* 2008;17:3675–3685.
45. De Arcangelis A, Mark M, Kreidberg J, Sorokin L, Georges-Labouesse E. Synergistic activities of  $\alpha 3$  and  $\alpha 6$  integrins are required during apical ectodermal ridge formation and organogenesis in the mouse. *Development.* 1999;126:3957–3968.
46. Malcoe LH, Shaw GM, Lammer EJ, Herman AA. The effect of congenital anomalies on mortality risk in white and black infants. *Am J Public Health.* 1999;89:887–892.
47. Mitchell LE. Epidemiology of neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;135C:88–94.
48. Andrew J. Copp\* and Nicholas D. E. Greene. Genetics and development of neural tube defects. 2010 Jan ;220(2):217-30.
49. Wald N, Sneddon J, Densem J, Frost C, Stone R, MRC Vitamin Study Res Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet.* 1991;338:131–13.
50. Burren KA, Savery D, Massa V, Kok RM, Scott JM, Blom HJ, et al. Gene-environment interactions in the causation of neural tube defects: folate deficiency increases susceptibility conferred by loss of Pax3 function. *Hum Mol Genet.* 2008;17:3675–3685.

51. Greene NDE, Copp AJ. Inositol prevents folate-resistant neural tube defects in the mouse. *Nature Med.* 1997;3:60–66.
52. Cockroft DL, Brook FA, Copp AJ. Inositol deficiency increases the susceptibility to neural tube defects of genetically predisposed (curly tail) mouse embryos in vitro. *Teratology.* 1992;45:223–232.
53. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and metaanalysis. *JAMA.* 2009;301:636–650
54. Carmichael SL, Rasmussen SA, Shaw GM. Prepregnancy obesity: a complex risk factor for selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88:804–810.
55. Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham JE, Lander CM, Eadie MJ. Dose dependence of fetal malformations associated with valproate. *Neurology.* 2013;81:999–1003.
56. Lupo PJ, et al. Maternal exposure to ambient levels of benzene and neural tube defects among offspring: Texas, 1999–2004. *Environ Health Perspect.* 2011;119:397–402.
57. Padula AM, et al. The association of ambient air pollution and traffic exposures with selected congenital anomalies in the San Joaquin Valley of California. *Am J Epidemiol.* 2013;177:1074–1085.
58. Brender JD, Felkner M, Suarez L, Canfield MA, Henry JP. Maternal pesticide exposure and neural tube defects in Mexican Americans. *Ann Epidemiol.* 2010;20:16–22.
59. Ren A, et al. Association of selected persistent organic pollutants in the placenta with the risk of neural tube defects. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;138:12770–12775.
60. Li Z, et al. Indoor air pollution from coal combustion and the risk of neural tube defects in a rural population in Shanxi Province, China. *Am J Epidemiol.* 2011;174:451–458.

61. Righi E, et al. Trihalomethanes, chlorite, chlorate in drinking water and risk of congenital anomalies: a population-based case-control study in Northern Italy. *Environ Res.* 2012;116:66–73.
62. Schmidt RJ, et al. Maternal caffeine consumption and risk of neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85:879–889.
63. Grewal J, Carmichael SL, Ma C, Lammer EJ, Shaw GM. Maternal periconceptional smoking and alcohol consumption and risk for select congenital anomalies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008;82:519–526.
64. Cordier S, et al. Congenital malformations and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Epidemiology.* 1997;8:355–363.
65. Agopian AJ, Tinker SC, Lupo PJ, Canfield MA, Mitchell LE. Proportion of neural tube defects attributable to known risk factors. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2013;97:42–46
66. Kirke PN, et al. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med.* 1993;86:703–708.
67. Shaw GM, et al. Choline and risk of neural tube defects in a folate-fortified population. *Epidemiology.* 2009;20:714–719.
68. Ray JG, Blom HJ. Vitamin B12 insufficiency and the risk of fetal neural tube defects. *Q J Med.* 2003;96:289–295.
69. Carmichael SL, et al. Reduced risks of neural tube defects and orofacial clefts with higher diet quality. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166:121–126.
70. Wasserman CR, Shaw GM, Selvin S, Gould JB, Syme SL. Socioeconomic status, neighborhood social conditions, and neural tube defects. *Am J Publ Health.* 1998;88:1674–1680.
71. Erez S, Erez R. *Danforth Obstetrik ve Jinekoloji.* 1. Baskı İstanbul 1997; 201221.

72. John T. Queenan, John C. Hobbins ve Catherine Y. Spong Yüksek Riskli Gebelik Protokolleri 2012; 5. Baskı Çeviri; Prof. Dr. Bülent Tıraş, Dr. Pınar Cenksoy, Dr. Cahit Cenksoy
73. Rhoads GG, Mills JL: Can vitamin supplements prevent neural tube defects. Current Evidence and Ongoing investigations. Clin Obstetrics and Gynecology 1986; 29:569-576
74. Cameron M, Moran P. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. Prenat Diagn 2009; 29:402-411.
75. Alpha-fetoprotein and neural tube defects D.J.H. BROCK From the Department of Human Genetics, University of Edinburgh, Western General Hospital, Edinburgh. J. clin. Path., 29, Suppl. (Roy. Coll. Path.), 10, 157-16.
76. Haddow JE, Palomaki G, Knight GJ et al: Prenatal screening for major fetal disorders. In Haddow JE (ed): Fetal Disorders Associated With Elevated MSAFP Levels, vol 1, p 4. Scarborough, ME: Foundation for Blood Research, 1990.
77. Chitty LS. Ultrasound screening for fetal abnormalities. Prenat Diagn. 1995; 15:1241-1257.
78. Aksoy Ü, Yazıcı Z. Fetal merkezi sinir sisteminin incelenmesinde MRG'nin yeri. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2001; 7: 307-314.
79. Wald N, Cuckle H, Boreham J, Stirrat G. Small biparietal diameter of fetuses with spina bifida: implications for antenatal screening. Br J Obstet Gynaecol. 1980; 87:219-221.
80. Nicolaides KH, Gabbe SG, Campbell S, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. Lancet. 1986; 328:72-74.
81. Nyberg DA, Mack LA, Hirsch J, Mahony BS. Abnormalities of fetal cranial contour in sonographic detection of spina bifida: evaluation of the "lemon" sign. Radiology. 1988; 167:387-392.
82. Wald NJ. Prenatal screening for open neural tube defects and Down syndrome: three decades of progress. Prenat Diagn. 2010; 30:619-621

83. Campbell S, Pryse-Davies J, Coltart TM, Seller MJ, Singer JD. Ultrasound in the diagnosis of spina bifida. *Lancet*. 1975;305:1065–1068.
84. Thiagarajah S, et al. Early diagnosis of spina bifida: the value of cranial ultrasound markers. *Obstet Gynecol*. 1990;76:54–57.
85. Bahlmann F, et al. Cranial and cerebral signs in the diagnosis of spina bifida between 18 and 22 weeks of gestation: a German multicenter study. *Prenat Diag*. 2014;35:228–235.
86. Blumenfeld Z, Siegler E, Bronshtein M. The early diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diag*. 1993;13:863–871.
87. Paula J Woodward, MD Anne Kennedy, Sohaey, Byrne.Oh, Puchalski, Winter.McLean. *Diagnostic Imaging Obstetrics-Second Edition*.2014. Bölüm 2.
88. Check the Head: Emergency Ultrasound Diagnosis of Fetal Anencephaly  
Articles , Case Report , Current Issue: Volume 17 Issue 4 , Technology in  
Emergency Medicine Published: July 5, 2016.
89. Prenatal Diagnosis of Fetal Encephalocele Using Three-dimensional  
Ultrasound Sing-LingLiao<sup>1</sup>Pei-YinTsai<sup>1</sup>Yueh-ChinCheng<sup>1</sup>Chiung-HsinChang<sup>1</sup>  
Huei-ChenKo<sup>23</sup>Fong-MingChang<sup>123</sup> *Journal of Medical Ultrasound*Volume 20,  
Issue 3, September 2012, Pages 150-154
90. Dominique Thomas, MD, Marc Arens, MD, Valérie Segers, MD. Iniencephaly,  
12 weeks. Dept of Obstetrics and Gynecology, Hôpital Iris Sud, site Ixelles, 63  
rue J. Paquot 1050 Bruxelles Belgium
91. Luis F. Gonçalves, MD - Maria Verônica Munoz Rojas, MD, Gloria Valero  
MD\* Florianopolis, Brazil. Spina bifida 2000-08-20-19 Spina bifida
92. Roshni Patel, Sonographer, Triton College, Illinois, USA; Case Number:  
69969624. Spina Bifida. Last Updated: 2015-05-04

93. Rabih Chaoui, K. H. Nicolaides. From nuchal translucency to intracranial translucency: towards the early detection of spina bifida. Published 2010 in *Ultrasound in obstetrics & gynecology*
94. Goldstein RB, Podrasky AE, Filly RA et.al. Effacement of the fetal cisterna magna in association with meningocele. *Radiology* 1989;172:409-413.
95. Van den Hof MC, Nicolaides KH, Campbell J et.al. Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred and thirty fetuses with open spina bifida. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:322-327.
96. Fabrice Cuillier, MD, F. Cardus, MD Lumbosacral myelomeningocele. Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Félix Guyon, Saint-Denis de La Réunion, France. Center of Radiology, 97450 Le Port, Ile de la Réunion, France.
97. Bauer SB. The management of the myelodysplastic child: a paradigm shift. *BJU Int.* 2003;92:23–28.
98. Meuli M<sup>1</sup>, Moehrlen U. *Pediatr Surg Int.* Fetal surgery for myelomeningocele is effective: a critical look at the whys. 2014 Jul;30(7):689-97. Epub 2014 Jun 8.
99. Kathryn M. Maselli<sup>1</sup> and Andrea Badillo. *Advances in fetal surgery.* *Ann Transl Med.* 2016 Oct; 4(20): 394.
100. Bruner JP, Tulipan NB, Richards WO, Walsh WF, Boehm FH, Vrabcak EK: In utero repair of myelomeningocele: a comparison of endoscopy and hysterotomy. *Fetal Diagn Ther* 2000;15:83-88.
101. Wilson RD, Johnson MP, Crombeholme TM, et al. Chorioamniotic membrane separation following open fetal surgery: pregnancy outcomes. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:314-20. 10.1159.
102. Adzick NS. Open fetal surgery for life-threatening fetal anomalies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15;1-8. 10.1016/j.siny.2009.05.003.

103. Deprest J, Jani J, Lewi L, et al. Fetoscopic surgery: Encouraged by clinical experience and boosted by instrument innovation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11;398-412. 10.1016/j.siny.2006.09.003.
104. Fauza DO, Jennings RW, Teng YD, Snyder EY. Neural stem cell delivery to the spinal cord in an ovine model of fetal surgery for spina bifida. *Surgery*. 2008;144:367–373.
105. Li H, et al. Therapeutic potential of in utero mesenchymal stem cell (MSCs) transplantation in rat fetuses with spina bifida aperta. *J Cell Mol Med*. 2012;16:1606–1617.
106. Bauer SB. The management of the myelodysplastic child: a paradigm shift. *BJU Int*. 2003;92:23–28
107. Nazife AKAN. Nöral Tüp Defektli Bebek Doğum Riski Azaltılabilir, C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2002, 6.
108. PhD. Janet Molzan Turan, Dr. Lale Say, Dr. Ayten Bulut, PhD.; Nöral Tüp Defektlerinde Folik Asit Kullanımı. İstanbul Ü. Çocuk Sağlığı Enstitüsü, İstanbul Ü. Tıp Fak. Kadın ve Çocuk Sağ. Eğitim ve Araş. Birimi, Prof. İstanbul Ü. Çocuk Sağlığı Enstitüsü. Ağustos.2000.
109. Frey L, Hauser AW. Epidemiology of Neural Tube Defects. *Epilepsia* 2003; 44.
110. Chan A, Robertson EF, Haan EA, Ranieri E, Keane RJ. The sensitivity of ultrasound and serum alpha-fetoprotein in population-based antenatal screening for neural tube defects, South Australia 1986–. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102(5):370–376.
111. Blumenfeld Z<sup>1</sup>, Siegler E, Bronshtein M. The early diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diagn*. 1993 Sep;13(9):863-71.
112. Mangione R<sup>1</sup>, Dhombres F, Lelong N, Amat S, Atoub F, Friszer S, Khoshnood B, Jouannic JM. Screening for fetal spina bifida at the 11-13-week scan using three anatomical features of the posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol*. ;42(4):416-20, 2013 Oct.



113. Chaoui R<sup>1</sup>, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 34(3):249-52; 2009 Sep.
114. Chen FC<sup>1</sup>, Gerhardt J<sup>1</sup>, Entezami M<sup>2</sup>, Chaoui R<sup>3</sup>, Henrich W<sup>1</sup> Detection of Spina Bifida by First Trimester Screening - Results of the Prospective Multicenter Berlin IT-Study. *Ultraschall Med.* 2017 Apr;38(2):151-15. Epub 2015 Apr 14.
115. Khalil A<sup>1</sup>, Coates A, Papageorgiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Biparietal diameter at 11-13 weeks' gestation in fetuses with open spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Oct;42(4):409-15. Epub 2013 Aug 22

## 8. ETİK KURUL



### T. C. İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

İstanbul Bilim Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu  
Karar No: 20.04.2018/2018-03-05

**Çalışmanın Adı:** "Nöral Tüp Defekti Saptanan Gebeliklerde Sonografik Bulguların ve Lezyon Seviyesinin Tanı Haftasıyla İlişkisi" başlıklı klinik araştırma.

**Sorumlu Araştırmacı:** Dr. Öğr. Üyesi Yusuf OLGAÇ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Başkan  
Prof. Dr. Berrin TELATAR

Başkan Yardımcısı/Vekili  
Doktor Öğretim Üyesi Hande KAYMAKÇALAN ÇELEBİLER

Raportör  
Doktor Öğretim Üyesi Bahar ERBAŞ

Üye  
Prof. Dr. Reyhan DİZ KÜÇÜKKAYA

Üye  
Prof. Dr. Işın BARAL KULAKSIZOĞLU  
(Kongre İzni)

Üye  
Prof. Dr. Tufan PAKER  
(Kongre İzni)

Üye  
Doktor Öğretim Üyesi Hayriye VEHİD

Üye  
Doktor Öğretim Üyesi Suzan BOZKURT

Üye  
Doktor Öğretim Üyesi Oytun ERBAŞ  
(Kongre İzni)

Üye  
Ay. Özlem ÖZTÜRK

Üye  
Cafer KILIÇ  
(Mazeretli İzin)