

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BEYİN VE SİNİR CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**ORTA HAT KAPANMA DEFEKTLERİNDE FETUİN-A,
OSTEOPONTİN, TAS (TOTAL ANTİOKSİDAN STATUS), TOS
(TOTAL OKSİDAN STATUS) ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Gulyara ÇİĞDEM**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Hamza KARABAĞ**

**ŞANLIURFA
2018**

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BEYİN VE SİNİR CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**ORTA HAT KAPANMA DEFEKTLERİNDE FETUİN-A,
OSTEOPONTİN, TAS (TOTAL ANTİOKSİDAN STATUS), TOS
(TOTAL OKSİDAN STATUS) ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Gulyara ÇİĞDEM**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Hamza KARABAĞ**

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 27.10.2017 tarih ve protokol 17191 numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA
2018**

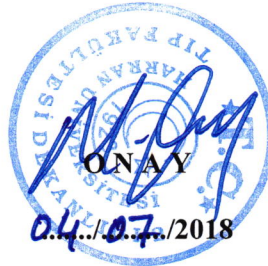
(Tezin Kabul ve Onay Belgesi)
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Gulyara ÇİĞDEM'in "Orta Hat Kapanma Defektlerinde Fetuin-A, Osteopontin, Tas (Total Antioksidan Status), TOS (Total Oksidan Status) Araştırılması" başlıklı tezi 28.6./2018 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek **Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı** Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı
Doç. Dr. Hamza KARABAĞ
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Üye
Doç. Dr. Mehmet ALPTEKİN
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Üye
Dr. Öğr. Üyesi K. Burak ETHEMOĞLU
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı



Prof. Dr. Mustafa DENİZ
Dekan Vekili
D E K A N

TEŞEKKÜR

Beş yıl sabırla hep yanımda olan, en zor ve en stresli durumlarda bile bana inancımı ve güvenini yitirmeyen, ciddi katkılar sunan danışmanım Doç. Dr.Hamza KARABAĞ'a teşekkür ederim.

Çalışmalarımnda emeği geçen ve yönlendiren Prof. Dr. Celal İPLİKÇİOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi K. Burak ETHEMOĞLU ve Uzm. Dr. Mustafa KILIÇ'a teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca, az da olsa çalışmalarım katkı sunan Uzm Dr. Erkan ÇAKMAK'a teşekkür ederim. Tezimi hazrlarken yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi İsmail KOYUNCU ve Arş. Gör. Dr. Büşra ÇEVİRGEN'e ayrıca teşekkür ederim.

Beyin ve sinir cerrahisi servis ekibimiz Mustafa DOĞAN, Ayşegül BENCİK, Seval BİÇER, Müslüm BAZ, Seçil GÜNGÖR, Melek DAĞOĞLU, merhum Abdulkadir ASLAN; yoğun bakım ekibi Birgül ŞİKAK, Aysel SİRİ, Serkan OK, Teslime TAŞYÜREK, Hadi KORKMAZ, Habib UZUN, Celal DOĞAN, Ferdi KALIR'a ayrıca teşekkür ederim.

Evde ve işte destek olan, yönlendiren eşim Prof. Dr. Recep ÇİĞDEM'e teşekkürü borç bilirim. Zor ve yoğun günlerde annelerine anlayış gösteren ve destekleyen sevgili çocuklarım Leyla ve Alim'e teşekkür ederim.

Dr. Gulyara ÇİĞDEM

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR | I |
| İÇİNDEKİLER | II |
| TABLolar DİZİNİ | IV |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | V |
| GRAFİKLER DİZİNİ | VI |
| RESİMLER DİZİNİ | VII |
| KISALTMALAR | VIII |
| ÖZET | X |
| ABSTRACT | XII |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Sinir Sistemin Embriyolojisi | 3 |
| 2.1.1. Organogenez | 3 |
| 2.1.2. Histogenez | 6 |
| 2.2. Orta Hat Kapanma Defektlerin Genel Bilgileri | 7 |
| 2.2.1. Spinal Disrafizm | 8 |
| 2.2.2. Kranioraşisizis | 10 |
| 2.2.3. Anensefali | 11 |
| 2.2.4. Ensefalosel | 12 |
| 2.2.5. Spina Bifida Okkulta | 15 |
| 2.2.6. Myelomeningosel | 17 |
| 2.2.7. Meningosel | 19 |
| 2.2.8. Hidrosefali | 19 |
| 2.2.9. Tanı Yöntemleri | 21 |
| 2.2.10. Tedavi | 23 |
| 2.2.11. Fetuin-A | 24 |
| 2.2.12. Osteopontin | 25 |
| 2.2.13. Total Oksidan Status | 27 |
| 2.2.14. Total Antioksidan Status | 27 |
| 3. MATERYAL VE METOD | 29 |
| 4. BULGULAR | 31 |

| | |
|-------------|----|
| 5. TARTIŞMA | 36 |
| 6. SONUÇ | 46 |
| KAYNAKLAR | 47 |



| | |
|--|----|
| Tablo-1: Hastaların dağılımı | 31 |
| Tablo-2: Vaka grubundaki hastaların dağılımı | 31 |
| Tablo-3: Vaka ve kontrol grubundaki hastaların TAS, TOS, Osteopontin, Fetuin A ve Osİ karşılaştırılması | 32 |
| Tablo-4: Vaka grubundaki hastaların TAS, TOS, Osteopontin, Fetuin A ve Osİ Karşılaştırılması | 34 |



| | |
|--|----|
| Œekil-1: KranioraŒiŒizis (www.genetikdunyasi.com/Noral tüp defektleri , Aralık 7, 2016) | 10 |
| Œekil-2: OHD’de doğum öncesi tarama ve tanı | 23 |
| Œekil-3: OPN Bulunduğu ve aktivasyonu sağladığı hücreler | 26 |



Grafik-1: TAS, TOS, Osİ, Osteopontinin ve Fetuin A'nin kendi aralarında korelasyon
Grafiği

35



| | |
|---|----|
| Resim-1: Kranioraşışizis (Apache Server at www.flaptour.com.tr Port 80, 2013-10-05) | 11 |
| Resim-2: http://yenianneyim.com/spina-bifida-bel-acikligi-anensefali/ | 12 |
| Resim-3: Oksipital bölgede ensefalosel preoperatif (posterior görünüm), | 13 |
| Resim-4: Lateral görünüm | 13 |
| Resim-5: İntraoperativ meninksler açıldıktan sonraki görünüm | 13 |
| Resim-6: Cranial meningosel | 14 |
| Resim-7: Occipito-serviko-torakal meningosel + iniensefali | 15 |
| Resim-8: Torakolomber meningomiyelosel vakası preoperativ görünüm, AP görüntü, | 17 |
| Resim-9: Lateral görünüm | 17 |
| Resim-10: Torakolomber miyelomeningosel intraoperativ görünüm. Meningomiyelosel kesesi açıldıktan sonra spinal kord ve dorsal kökler görüldü | 18 |
| Resim-11: İntraoperativ görünüm periosttan dural kanal oluşturuluyor | 18 |
| Resim-12: Periosttan dural kanal oluşturuldu | 18 |
| Resim-13: BOS sızmasını önlenmesi nedeni ile sentetik merial ile duraplasti yapıldı | 19 |
| Resim-14: Bilateral cilt flebi ile defekt kapatıldı | 19 |
| Resim-15: Hidrosefali ile olan bir bebek | 21 |

KISALTMALAR

| | |
|---------------|---|
| 8-OHG | : 8-hidroksiguanin |
| AChE | : Asetilkolinesteraz |
| AFP | : Alfa fetoprotein |
| AHSG | : Alpha-2-HS-glycoprotein |
| ALT | : Alanin Aminotransferaz |
| AP | : Anterior ve Posterior |
| AST | : Aspartat aminotransferaz |
| BUN | : Kan Üre Azotu |
| BOS | : Beyin Omurilik Sıvısı |
| CVS | : Kardio Vaskular Sistem |
| CYP2E1 | : Cytochrome P450 family 2 subfamily E member 1 |
| DM | : Diabetes Mellitus |
| DNA | : Deoksiribo Nükleik Asit |
| ETA-1 | : An Early Component of Type-1 |
| GKS | : Glasgow Koa Skalası |
| GIS | : Gastro İntestinal Sistem |
| GSH-Px | : Glutasyon peroksidaz |
| IFN-y | : İnterferon-y |
| IL-1 | : İnterlökin-1 |
| IL-6 | : İnterlökin-6 |
| IL-12 | : İnterlökin-12 |
| iOPN | : Intraselular Osteopontin |
| iNOS | : Intraselular Nitrik Oksit Sentaz |
| İSK | : Intraserebral kanama |
| kDNA | : Kalıp Deoksiribo Nükleik Asit |
| L | : Lumbar |
| LPS | : Lipopolisakkaritler |
| MDA | : Malondialdehit |
| MS | : Multiple Sklerosis |
| MSS | : Merkez Sinir Sistemi |
| MSAFP | : Materanal serum alfa fetoprotein |

| | |
|-------------|---|
| NO | :Nitrik Oksit |
| OHD | : Orta Hat kapanma Defekti |
| OPN | : Osteopontin |
| OSİ | : Oksidatif Stres İndeksin |
| OSS | : Otonomik Sinir Sistemi |
| PCO | : Protein karbonil |
| PSS | : Periferik Sinir Sistemi |
| ROS | : Oksijen türevleri |
| SOD | : Superoksid Dismutaz |
| sOPN | : Sekretuar Osteopontin |
| SNS | : Split notokord sendromu |
| SPP1 | : Salgılanan Fosfoprotein 1 |
| SSS | : Somatik Sinir Sistemi |
| SVO | :Serebrovaskular Olay |
| TH | :Torakal |
| TNF | : Tümör Nekroz Faktör TORCH Toksoplasma, Rubella (Kızamıkçık), Citomegalovirus, Herpes simplex |
| WHO | :Dünya Sağlık Örgütü |

ÖZET

Orta Hat Kapanma Defektlerinde Fetuin-A, Osteopontin, Tas (Total Antioksidan Status), Tos (Total Oksidan Status) Araştırılması

Dr. Gulyara ÇİĞDEM

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş ve amaç: Orta Hat kapanma Defekti malformasyonu doğumsal spinal omurgaların arka bölümlerinin birleşme kusurudur. OHD yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu çalışmada OHD'li olan hastalarda total antioksidan ve total oksidan statuslerin, osteopontin ve fetuin-A değerleri araştırıldı ve farklı hasta gruplarındaki dağılımı ortaya çıkarıldı. OHD malformasyonlarının alınan tedbirler ile aile ve toplum içinde azaltılması hedeflendi.

Metot: Çalışma Kasım 2015-Nisan 2018 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahi polikliniğine ve kliniğine, Yenidoğan ve Çocuk Hastalıkları kliniğine 0-5 yaş grubu arasında grup 1. Spina Bifida Occulta (n=22), grup 2. Spinal Meningosele veya Miyelomeningosele (n=26), grup 3. Hidrosefali (n=31) toplam 80 vaka ile Orta Hat Kapanma Defektleri olmayan 0-5 yaş kontrol grubu olarak 85 vaka, toplam 165 vaka çalışmaya alındı. Muayene sonrası hemogram, kan biyokimya, koagulogram bakıldı. Sonra toplanan kan serum örneklerinde OHD'yi etkileyen sitokinler fetuin-A, osteopontin, total antioksidant status (TAS) ve total oksidan status (TOS) araştırıldı.

Bulgular: TAS değeri hariç hasta ve kontrol grupları arasında TOS, Osİ, fetuin-A, osteopontin değerlerinde anlamlı farklılıklar tespit edildi (hepsi için, p<0.05).

Vaka grubunda TOS $12,31 \pm 3,19$. Osteopontin $4,69 \pm 2,90$. Fetuin A $1,03 \pm 0,48$. Osİ $1,06 \pm 0,34$.

Kontrol grup TOS $10,13 \pm 1,97$. Osteopontin $6,74 \pm 3,45$. Fetuin A $2,40 \pm 0,98$. Osİ $0,82 \pm 0,19$.

Hasta grupları arasında TAS değeri hariç TOS, fetuin-A, osteopontin değerlerinde anlamlı fark tespit edildi (p<0.05).

1. grup: 22 hasta spina bifida occulta (%27,5), TOS $13,73 \pm 2,75$. Osteopontin $6,92 \pm 3,70$. Fetuin-A $1,2 \pm 0,54$. Osİ $1,25 \pm 0,38$.

2. grup: 22 hasta meningomiyelosele ve meningocele ile birlikte alındı (%32,5). TOS $12,07 \pm 3,10$. Osteopontin $3,22 \pm 1,68$. Fetuin-A $1,04 \pm 0,61$. Osİ $1,02 \pm 0,30$.

3. grup: 32 hasta konjenital hidrosefali (%40). TOS $11,54 \pm 3,31$. Osteopontin $4,36 \pm 2,12$. Fetuin A $0,87 \pm 0,21$. Osİ $0,97 \pm 0,30$.

Sonuç: OHD'li hastalarda oksidatif stresin miktarında artma tespit edildi. Oksidatif stres değerleri ne kadar artarsa, doku ve organ hasarına bağlı OHD ile doğan bebeklerdeki malformasyon şiddetinin de o kadar arttığı belirlendi. OHD'li hastalarda OPN değerleri düşüklüğü nedeni ile osteoblast aktivitesinde azalma ve kemik matriksinde doku hasarının olduğu görüldü. Fetuin-A değerleri ne kadar azalırsa o kadar sinir dokusundaki hasarın yüksek olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Orta Hat kapanma Defekti, total antioksidan status, total oksidan status, osteopontin, fetuin-A.

ABSTRACT

A Research Of Fetuin-A, Osteopontin, Tas (Total Antioxidant Status), Tos (Total Oxidant Status) In Midline Closure Defect Of Neural Tube

Gulyara ÇİĞDEM, MD

Specialty Thesis, Department of brain and neurosurgery

Background and aim: Midline closure defect malformation is a congenital fusional defect of the posterior segments of spinal vertebrae. OHD is associated with high morbidity and mortality. This study investigated total antioxidant and total oxidant status, osteopontin and fetuin-A values in patients with OHD and found out their distribution in different patient groups. It aims to suggest measures in order to reduce OHD malformations in the family and community.

Methods: The study was carried out between November 2015 and April 2018 at Harran University Research and Practice Hospital Neurosurgical outpatient clinic and clinic, Neonatal and Child Diseases clinic. The research included patients between 0-5 years old; group 1 with Spina Bifida Occulta (n = 22), group 2 with Spinal Meningocele or Myelomeningocele (n = 26), group 3 with Hydrocephalus (n = 31), a total of 80 patients with middle line fold closure defects and 85 control group patients between 0-5 age without midline fold closure defects. After the examination, hemogram, blood biochemistry, coagulogram were taken. Serum samples were collected and then fetuin-A, osteopontin and total antioxidant status (TAS) and total oxidant status (TOS) of the cytokines which affecting OHD were investigated in this serum samples.

Results: We did not find any significant differences in TAS value. But we found out significant differences in TOS, OSI, fetuin-A, osteopontin values ($p < 0.05$ for all) between patients and control groups

TOS in the case group was 12.31 ± 3.19 . Osteopontin was 4.69 ± 2.90 . Fetuin-A was 1.03 ± 0.48 . OSI 1.06 ± 0.34

TOS in the control group was 10.13 ± 1.97 . Osteopontin was 6.74 ± 3.45 . Fetuin-A was 2.40 ± 0.98 . OSI was 0.82 ± 0.19 .

There were not significant differences in TAS value. But there were significant differences in TOS, fetuin-A, and osteopontin values among the patient groups ($p < 0.05$)

Group 1: 22 patients with spina bifida occulta (27,5%): TOS was $13,73 \pm 2,75$. Osteopontin was $6,92 \pm 3,70$. Fetuin-A was $1,2 \pm 0,54$. OsI was $1,25 \pm 0,38$.

Group 2: 22 patients both with meningomyelocele and meningocele (32,5%): TOS was $12,07 \pm 3,10$. Osteopontin was $3,22 \pm 1,68$. Fetuin-A was $1,04 \pm 0,61$. OsI was $1,02 \pm 0,30$.

Group 3: 32 patients with congenital hydrocephaly (40%): TOS was $11,54 \pm 3,31$. Osteopontin was $4,36 \pm 2,12$. Fetuin A was $0,87 \pm 0,21$. OsI was $0,97 \pm 0,30$.

Conclusion: It has been found out that the amount of oxidative stress increases in patients with OHD. It has been underlined that the greater the oxidative stress values are, the greater the tissue and the organ damages are in infants who were born with OHD. It has been seen that due to the low OPN values, a reduction in osteoblast activity and tissue damage in the bone matrix occur in patients with OHD. It has also been found out that the lower the fetuin-A values are, the higher is the damages in the nerve tissues.

Keywords: Midline Closure Defect, total antioksidan status, total oksidan status, osteopontin, fetuin-A.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikte, sinir sisteminin embriyolojik gelişimi başlar ve postnatal dönemde gelişim evrelerini tamamlar. Sinir sistemi, evrende bildiğimiz en komplike biyolojik bir yapıya sahiptir. Milyarlarca sinir hücreleri ve bunların aralarındaki trilyonlarca elektrokimyasal iletişim ve bağlantılar, yardımcı ve destek hücreleri, sinir sisteminin ana yapısını oluşturur. Bu inanılmaz karmaşık yapı, hafızayı, zekayı, öğrenmeyi gelişimi, konuşmayı ve istemli hareketlerin gerçekleşmesini sağlar. Bu yapı, tüm duyumlarımızı kontrol altında tutarak, sistemlerin ve organların uyumlu bir şekilde çalışmasını sağlar. Çalışmamızda inceleme konusu yaptığımız Orta Hat kapanma Defekti (OHD) doğumsal malformasyonların şekillenme bozuklukları ve spinal omurgaların arka bölümlerinin birleşme kusurudur (1).

OHD'nin etyolojisi ve patofizyolojisi hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır, fakat hala oluşum nedenleri hakkında bilgiler yetersizdir. Son yıllarda doğum öncesi yapılan testler ve tetkikler ile doğumsal sinir sistemi ve omurilik anomalileri daha erken tespit edilip takibi ve tedavisi düzenlenebilmektedir. Bu tür anomalisi olan hastaların çoğunda nörolojik defisit mevcuttur (alt extrimitelerde değişik oranlarda defisitler, sfinkter disfonksiyonları, ortopedik bozukluklar, sendromik hastalıklar, vb). (2) OHD'lerine eşlik eden en yaygın anomali hidrosefalidir. Bu durum, doğum sonrası hem hasta için, hem de aile için maddi ve manevi kayıplara neden olmaktadır.

Normalde OHD'li doğan bebek oranı 1/1000 dir. Fakat, ailede orta hat defektli bir bebek varsa, yeni doğacak bebekte bu oran 60/1000'e yükselir. (3) Bizim çalışma yaptığımız bölgedeki (Şanlıurfa ve yakınında bulunduğu iller), OHD görülme oranı Türkiye'ki diğer bölgelerde görülen OHD vakalarına göre daha fazla olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışma için 0-5 yaş grubu, OHD'leri olan 80 vaka tespit edildi ve OHD olmayan 0-5 yaş grubu, 80 vaka kontrol grubu oluşturuldu. Bu hastaların ailelerinde anamnez ve ailede mevcut olan OHD varlığı ve aileyi etkileyen risk faktörleri sorgulandı, hastalarda ve kontrol grubunda kan serum örnekleri alınarak biyokimya laboratuvarında toplandı. Toplanan kan serum örneklerinde OHD'yi etkileyen sitokinler Fetuin-A, Osteopontin ve total antioksidant status (TAS), total oksidan status (TOS) araştırıldı. Bu çalışmanın sonucunda, hastalığın nedenlerinin ortaya

ıkarılması, aile ve toplum için OHD'lerin azaltılması konusunda alınacak tedbirlerin önerilmesi hedeflenmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

Sinir sistemi ikiye ayrılır:

Merkez Sinir Sistemi (MSS) (beyin, beyincik ve omurilik),

Periferik Sinir Sistemi (PSS) (beyinden ve omurilikten çıkan sinirler ve ganglionlar).

Vücut kontrolü, his, duyu, uyarılara kas ve eklem hareketleri ile cevap vermesi, beyin tarafından omurilik yardımı ile sağlanır.

Fonksiyonel olarak:

Somatik Sinir Sistemi (SSS)

Otonomik Sinir Sistemi (OSS) ikiye ayrılır. Bu da kendi içinde ikiye ayrılır:

- a) Sempatik sinir sistemi,
- b) Parasempatik sinir sistemi. (4)

2.1. Sinir Sistemin Embriyolojisi

Fertilizasyon sonrası oluşan hücreye zigot adı verilir. Zigot daha sonra mitoz bölünme ile ikiye bölünür. Bölünmüş her bir hücre blastomer olarak adlandırılır. Blastomerlerin sayısı artıkça boyutları küçülür, fakat zigotun çapının boyutu değişmez. Zigotun 12-14 blastomerli haline erken morula denir. 16-32 hücreli hali ise geç morula olarak tanımlanır. Geç dönemde, morulanın içinde bir boşluk oluşur ve bu oluşan yapılar blastosel ve blastokist olarak adlandırılır. Hücrelerin bölünmeleri sonucunda üç tabaka oluşur:

- 1-Ektoderm (ekto-dış demek)-sinir sistemi ve deri gelişir
- 2-Mezoderm (mezo-orta demek)- iskelet, kan, bağ ve kas dokusu gelişir.
- 3-Endoderm (endo-iç demek)-iç organlar gelişir. (5; 6)

2.1.1.Organogenez

Antenatal dönemde embriyolojik 3. haftada ektodermin tabakası arka tarafından kalınlaşmaya başlar ve *nöral plak (neuralplate)* oluşur. Nöral tüpün oluşumu nöral plakın uyarılması ile başlar. Nöral plağın yan duvarları (lateral) yukarı doğru katlanarak (*neural fold*), ortada bir çukurcuk *nöral oluk (neural groove)* oluşur. Nöral plakların karşılıklı birbiri ile

kaynaşması sonrası silindir şeklinde *nöral tüp (canalis nöralis)* oluşur. Birleşmeler tek bir noktadan başlayıp sefalik ve caudale doğru ilerlediği gibi, birden fazla noktadan başlayarak sefalik ve caudale doğru olur. (7) Nöral tüp kapanana kadar *anterior* (ön) *porus* ve *posterior* (arka) *porus* amnion ile bağlantılıdır. Anterior nöroporus 25 günde, posterior nöroporus ise 27-28 günde kapanır. Nöral kanalın oluşumu 4 haftada tamamlanır. Kanalis nöralisin ön kısmı gaga şeklinde kıvrılır ve 3 dilatasyon (primer beyin vezikülleri) oluşur: (8)

- 1-Prosencefalon (Ön) Beyin
- 2-Mezensefalon (Orta) Beyin
- 3-Rhombesefalon (Arka) Beyin

Prosencefalon daha sonra telensefalon ve diensefalon diye ikiye ayrılır. Telensefalon bilateral genişleyerek beyin hemisferlerini oluşturur. Diensefalondan, talamus, (epitalamus ve hipotalamus), bazal ganliyonlar, epifiz, nörohipofiz, hipokampus, retina ve nervus opticuslar gelişir.

Mezensefalon çok değişiklik geçirmez. Kendisinden tectum ve tegmentum, krus serebri (beyin ayakları) gelişir.

Rhombensefalon ise metensefalon ve miyelensefalon diye ikiye ayrılır. Serebellum (beyinçik) ve Pons Cerebri (beyin köprüsü) metensefalondan gelişir. Beyin sapı (medula oblongata) ise miyelsefalondan gelişir (6).

Beynin kısımları şekillenmeye başladıktan sonra, beynin içindeki ventriküller şekillenir. Hemisferlerde oluşan ventriküller lateral ventriküller; sağ ve sol diye adlandırılır. Diensefalondaki boşluk, üçüncü ventrikül olarak adlandırılır. Mezensefalondaki boşluk, Serebral aquaduktus (Silvius) ismini alır. Rhombensefalondaki kaviteden dördüncü ventrikül oluşur. Serebral aquaductus üçüncü ventrikül ile dördüncü ventrikülü birbirine bağlar (9).

Kaudal kısmından medula spinalis (omurilik) gelişir. Nöral tüp kapandıktan sonra tüpün duvarında olan nöroepitalial (matrix) hücreler çok katlı yalancı (pseudostatifiye) hücrelere dönüşürler. Tüm kanal boyunca bir biri ile kompleks bağlantı oluştururlar ve hızla bölünerek nöral kanalın çap ve uzunluğuna büyümesini sağlarlar. Buna *çoğalma* basamağı denilir. Bölünen

nöroepitalial hücrelerden nöroblastlar ve glioblastlar oluşur. Buna da *hücreysel göç* basamağı denilmektedir. Nöroblastlar dışa doğru göç ederek yeni bir tabaka olan spinal kordun en dış katmanını oluştururlar (manto tabakası=spinal kordun en dış katmanı). Manto tabakasını oluşturan nöroblastların uzantıları (sinir lifleri) marjinal tabaka denilen yeni bir tabaka oluştururlar. Marjinal tabakanın sinir lifleri miyelin kılıfı ile kaplandıktan sonra beyaz renk alarak, spinal kordun substansia alba (beyaz cevher) adını alırlar. Bununla beraber sinirsel aktivite de artar. Manto tabakası ise substantia grisea (gri cevher) adını alır. Nöroblastların sürekli bölünmeleri dorsal ve ventral yönlerde olur Bunun sonucunda motor hücreleri içeren ventral (bazal, taban) kalınlaşma olur ve bunlar sonradan ön motor boynuzu oluştururlar. Dorsal (tavan) alar plakları ise duyu hücreleri içerir ve dorsal duyu boynuzlarını oluşturur. Nöronların dorsal ve ventral boynuzları hedef noktalara göç ettikten sonra birbiri ile bir ağ ve bağlantı oluştururlar. Bu olaya *kümeleşme* denir. (10) Dorsal ve ventral plaklar arasında orta hatta nöroblastlar yoktur ve sulcus limitans ile birbirinden ayrılırlar. Anterior plağın (bazal) orta hat uzunlamasında (longitudinal) anterior median fissur (oluk) oluşur. Nöral kanalın arka kısmındaki duvarlar birleştikten sonra, birleşme kısmında posterior median septum oluşur. Nöral kanalın orta kısmı kanalis santralis ismini alır. Motor ve duyu boynuzlar arasında spinal kordun TH1- TH12 ve üst lumbal L1-L3 seviyelerinde otonom sempatik sinir sistemine ait (intermediate) küçük ara boynuz oluşur ve bu olaya *sempatik çıkış* (outflow) denir (6).

Nöral fold oluştuğunda nöroektodermin lateralindeki komşu hücreler, birbirinden ayrılır ve *nöral crista* adını alırlar. Bu grup hücreler nöroektoderm'den ayrıldıktan sonra mezoderme girerler.

Nöral tüpün ventralinde, longitudinal aksinde, orta hatta, mezoderm içerisinde *notokord* (sırt ipliği) bulunur. Notokord embriyonun dik pozisyonda durmasını, sağ ve sol simetrisinin kontrolü, somit oluşumu ve hücrelerin endüksiyonunu ve belirlenmesini sağlar. Notokordun etrafında kolumna vertebralis oluştuğundan sonra notokord intervertebral disklerin nucleus pulposusunu oluşturur (11).

Antenatal dönemde, spinal kord ve spinal kolon ilk 2 ay aynı uzunluktadır. Spinal kord spinal kanalın tümünü doldurur. İntarauterin hayatın 6. ayında konus medularis S1 seviyesine kadar gelir. Yenidoğanda konus medularis L3 seviyesine kadar çıkar. (12) Ve erişkinde spinal kanal L3 seviyesinde sonlanır. Fakat dura koksigial bölgeye tutunmaya devam eder, piamaterin

uzantıları S1 seviyede periosta sonlanır ve filum terminale diye adlandırılır. Conus medularisin altındaki kalan sinir lifleri “at kuyruğu” ile benzerlik nedeni ile cauda equina olarak adlandırılır. Bu orantısızlık, spinal vertebraların ve spinal cord’un büyüme hızlarına bağlı olarak gelişir. Spinal kolon spinal korda göre daha yüksek bir hız ile uzar.

2.1.2. Histogenez

Yaklaşık intrauterin hayatın 7. haftasından başlayarak doğuma kadar olan süreçte hücrel değişimlere, farklılaşmalara ve hücrelerin birbiri ile komşuluk bağlantıları oluşturmalarına *histogenez* denir.

Nöron, sinir sisteminin yapısal ve fonksiyonel birimidir, gövdesi ve sitoplazmatik uzantıları vardır. Fonksiyonları; uyarı almak, onları kimyasal nörotransmitterleri salgılayarak başka hücrelere iletmek ve nörotransmitterleri depolamaktır.

Sinir sisteminin histogenezi, nöral tüpün etrafındaki bölgeden yani germinal matriksten başlar. Çok katlı yalancı (pseudostratifiye) hücreler çoğaldıktan sonra aşağıdaki 3 ana hücrelere farklılaşırlar:

Neuroblast (apolar): Nöronların birbiri ile veya başka organlar ile ağ kurabilmesi için uzantılara (akson) ihtiyaçları vardır. Farklılaştıkça önce tek uzantısı olur (unipolar) sonra hücrenin karşı kutbundan ikinci uzantı çıkınca (primitif akson, primitif dendrit) bipolar neuroblast oluşur. Görme, işitme, tat, koku alma organlarında bu tip nöronlar bulunur. Dendritlerin sayıları arttıkça, multipolar nöroblast’a, sonra da olgunlaştıkça nörona dönüşür. Nöronların çoğu bu yapıdadır. MSS ve otonom gangliyonlarda bu tip nöronlar bulunur (13).

Glioblast: Gliyal proliferasyon sonucunda Mantle ve marjinal tabakalara göç (migrasyon) ederler. Mantle tabakasında, astrositler oluşurlar. Marjinal tabakasında ise oligodentrositlere dönüşürler ve miyelin kılıfın yapımına katılırlar.

Epindim hücreleri direk nöroepitalial hücrelerden gelişirler ve SSS anatomik caviteleri (spinal kanal, ventricullerin iç duvarları) döşerler ve BOS üretiminde rol alırlar.

Nöral crista'dan kranial sinir gangliyonları, spinal gangliyonlar, sempatik ve preaortik gangliyonlar, Schwann ve gliya hücreleri gelişir.

Mikroglia, mezenkimal monositlerden kök alır.

Antenatal hayatın yaklaşık 4. ayında miyelinizasyon evresi başlar ve postnatal 1 yaşın sonunda tamamlanır. MSS miyelinler, oligodendrositler tarafından oluşurken; PSS, Schwann hücreleri tarafından yapılır. Miyelin kılıfı ince katman olarak aksonların etrafını sarar ve yapısında sfingomiyelin (fosfolipid) içerir. İnsan beyninin esas ağırlığı nöronların sayısına göre değil, miyelinizasyon sonucu artar (14).

Nöronların özelleşmiş bağlantı noktalarına *sinaps* denir. Sinapsların oluşumu, insanların yaşam süresince devam eder, ancak yaşlandıkça sinapsların oluşumu yavaşlar.

Hücrelerin migrasyonu sırasında, hedef bölgelere ve organlara ulaşmak için ve aynı zamanda bir biri ile ağ kurabilmek için destekleyici glia hücrelerine, glikoproteinlere, biyolojik ve kimyasal aktif maddelere ihtiyaç duyarlar. (15) Biyolojik ve kimyasal aktif maddelerin (Osteopontin, fetuinA, sitokinler, mediatörler vs.) yokluğunda veya eksikliğinde nöronların migrasyonu, nöronların kümeleşmesi, farklılaşması, aksonların uzaması bozulur ve bundan kaynaklı olarak histogenez ve organogenez tamamlanamaz. Bu da çeşitli konjenital (doğuştan olan) malformasyonlara neden olur.

2.2. Orta Hat Kapanma Defektlerin Genel Bilgileri

Orta Hat Kapanma Defektleri (OHD), yaygın konjenital malformasyonlardan biridir. OHD, ciddi sosyal ve ekonomik sorunları beraberinde getiren bir hastalıktır. Yüksek gelirli ülkelerde, prevalance son yıllarda düşmüştür. (16) Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 75 ülkede yaptırdığı araştırmaların sonuçlarına göre: Afrika (5.2-75.4; 10.000 doğumda 11.7), Doğu Akdeniz (2.1-124.1; 10.000 doğumda 21.9), Avrupa (1.3-35.9; 10.000 doğumda 9.0), Amerika (3.3-27.9; 10.000 doğumda 11.5), Güney Doğu Asya (1.9-66.2; 10.000 doğumda 15.8) ve Batı Pasifik (0.3-199.4; 10.000 doğumda 6.9) oranındadır. (17) Türkiye'de görülme sıklığı 1000 canlı doğumda, ortalama 3 oranındadır. Kuzey Anadolu'da 4,32; Doğu Anadolu'da 4,54; Batı Anadolu'da ise 2,17. Spina bifida insidansı, kız /erkek 4/1 oranındadır. Ailede OHD olan çocuk varsa ikinci

gebelikte bu risk %2 artar, OHD'li 2 çocuk varsa ilerideki gebeliklerde bu risk %6 oranına yükselmektedir. Gebelik sırasında OHD'li bebek varsa spontan düşüklerin görülme oranı 10,2% oranında görülmektedir. Tüm dünyada OHD'li hastaların morbidite ve mortalitesi yüksektir. (3)

OHD'lerinin nedenleri tam olarak bilinmemesine rağmen bazı varsayılan etki faktörlerinin olduğu düşünülmektedir.

1-Genetik (anöploidi, trisomiler 13, 18, 21). (18)

2-Çevresel teratojenler:

Virüsler (TORCH, son zamanda ortaya çıkan yeni bir virüs olup zika mikrosefaliye neden olmaktadır.) (19), hipertermi, radyasyon, vb. (18; 20),

Vitamin ve mineral eksiklikleri (Folikacid, B vitamini, çinko eksikliği).

Obesite ve kontrol altına alınmayan Diabetes Mellitus (DM). (18)

Antiepileptik ilaçlar (Valporoic acid, Karbamazepine...). (21)

Kötü alışkanlıklar (sigara, alkol). (22)

Nöral tüpün kapanması iki evrede gerçekleşir.

1. Evre: Buna preimplantasyon dönem de denilmektedir. İntrauterin hayatın 3-4. haftası veya nörolasyonun birinci aşamasıdır. Bu evrede anterior noroporus kapanır. Bu gelişim süreci, fetüsün en çok etkilendiği aşamadır ve fetüsü bu evrede etkileyen bir durum olursa fetüs en ağır malformasyonlar olacak şekilde etkilenir. Bu malformasyonlara bağlı olarak mortalite ve morbidite en yüksek seviyeye ulaşır (*kranial disrafizm*) (11).

2. Evre: Sacral ve koksigeal bölgeler, intrauterin hayatın 5-6. Haftasında, arka noroporus kapanması ile gelişir. Arka nöroporusun kapanması tamamlanmamış olursa, *spinal disrafizm* gelişir. Tüm nöral tüpün uzunluğunda kapanma defekti olursa *Kraniyoraşisizis* gelişir (8; 23).

2.2.1. Spinal Disrafizm

Embriyonel dönemde, posterior noroporusun kapanması sırasında, ektodermal tabakadan gelişen nöral dokunun ve mezodermal tabakadan gelişen ve ömürlüğü etrafından saran kemik ve cildin orta hatta yetersiz kapanması sonucu oluşan patolojik durumlar spinal disrafizm olarak adlandırılır. (24) Bu yetersiz kapanma spinal kanalın herhangi bir yerinde meydana gelebilir.

Ancak ençok lumbosakral ve torakolomber bölgede, bu kapanma yetersizliği görülür. Servikal bölgede kapanma defekti oranı ise tüm spinal disrafizimlerin % 1-5'ni oluşturur. (25) Türkiye'de, farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda OHD'nin görülme insidansının % 0,3-0,58 arasında olduğu görülmüştür (24).

Spinal disrafizm'in etyolojik nedenleri multifaktorialdir. Altta yatan nedenlerin arasında, tek gen otozomal resesif geçen hastalıkların kromozom anomalileri (26) ve özellikle folik acid yetersizliği görülmektedir (27; 28).

Hastanın klinik bulguları; hasarın olduğu bölgeye, oluşmuş spinal disrafizmin tipine, nöronal dokunun zedelenme derecesine, bunun yanında OHD'ye eşlik eden başka doğumsal bozukluğa göre değişkenlik gösterir. Dermiste hafif kıllanma, veya pigmentasyon bozukluğu, ile görülebildiği gibi, üriner ve intestinal sistemlerde ciddi sorunların eşlik ettiği ağır nörolojik defisitlerle de görülebilir. (29; 24; 30)

Rossi ve arkadaşlarına göre spinal disrafizimlerin sınıflaması şöyledir:

Spinal disrafizm sınıflaması

Açık spinal disrafizm

Myelomeningosel

Myelosel

Hemimyelomeningosel

Hemimyelosel

Kapalı Spinal disrafizm

Subkutanöz kitle ile birlikte lumbosakral *dural defektin eşlik ettiği lipom*

Lipomyelomeningosel

Lipomyelosel

Terminal myelosistosel

Meningosel

Servikotorasik *nonterminal myelosistosel*

Subkutanöz kitle olmaksızın

Basit disrafik durumlar

İntradural lipom

Filar lipom

Tight filum terminale

Persistent terminal ventrikül

Dermal sinus

Kompleks disrafik durumlar

1.Orta hat notokord birleşme anomalisi

a. Dorsal enterik fistül

b. Nöroenterik kist

c. Diastematomyeli

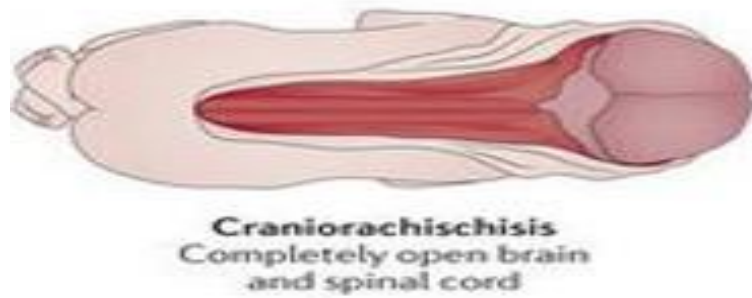
2.Notokord oluşum bozuklukları

a. Kaudal agenezi

b. Segmental spinal disgenezi

2.2.2. Kranioraşişizis

Kranioraşişizis, embriolojik dönemde, nöral tüpün tüm kanalı etkilediği kapanma defektinin bir malformasyonudur. Kapanma defektinin, en ağır anomalisidir ve hayat ile bağdaşmaz. Bu patolojik durumda olan fetüsler, genelde erken dönemde spontan abortus ile sonuçlanır. Kranioraşişizis, beyin ve omuriliğin tamamen açıkta olması, kalvarium ve omurga arkuslarının kapanmamış olması durumudur (şekil 1). (31)



Şekil-1: Kranioraşişizis (www.genetikdunyasi.com/Noral tüp defektleri, Aralık 7, 2016.)



Resim-1: Kranioraşışizis (Apache Server at www.flaptour.com.tr Port 80, 2013-10-05)

2.2.3. Anensefali

Bu malforasyon ismini yunanca kelimelerden almaktadır: *AN-* yok, + *ENKEPHALOS* – beyin. Bu defekt nöral tüpün anterior porusun kapanmaması sonucu oluşur. Doğuştan beynin (cerebral hemisferlerin) ve kafatası kemiklerin yokluğudur. Bazen beyin sapına rastlansa da genelde, beyin kemik ve cilt ile örtülü değildir. Bu duruma, 1000 doğumda, 1 bebekte rastlanır. İkinci gebelikte tekrarlama riski %5 artar. Bu patoloji hayat ile bağdaşmaz ve %65 ölü olarak doğar veya canlı doğular bile ilk 24 saat içerisinde yaşamları sonlanır. (32)

Anensefali 2 form da görülür:

- 1-Meroakrani kranial defekt, serebrovasküler kılıfı ile örtülüdür. Hafif formudur.
- 2- Holoakrani, beynin tamamen yokluğudur. Ağır formudur. (33)

Anensefaliyi etkileyen faktörler arasında genetik, çevresel etkenler, kötü alışkanlıklar, vitamin ve mineral eksikleri, düşük sosyal ve ekonomik hayat gösterilebilir. Gebeliğin üçüncü ayından itibaren en sık kesin tanı ultrasonik incelemelerle konulabilir. Tipik bir ultrasonografik incelemede, yüz şeklinin bozukluğu ve gözler hizasında kafatasının ve beynin tamamen veya kısmen yokluğu ve iç organ anomalileri tespit edilebilir. (34)

Normal gebelikte, fetus tarafından üretilen Alfa-Fetoprotein, amniyon sıvısında yüksek düzeydedir. Fakat kromozomal bozuklarda ve çoğul gebeliklerde Alfa-fetoprotein değerleri daha da artar. Ayrıca tanı konulması için gebeliğin 12-13 veya 14-16. haftasında amniyosentez yapılmalıdır. (18)



Resim-2: <http://yenianneyim.com/spina-bifida-bel-acikligi-anensefali/>

2.2.4. Ensefalosel

Ensefalosel (encephalocele) veya sefalosel, anterior noroporusun kapanması sırasında fetüsün teratojenlere maruz kalması sonucu oluşan konjenital bir anomalidir. Bu durumda, kafatasının kemik defekti (açıklıktan) nedeniyle beyin yapıları herniye olmuştur. (35)

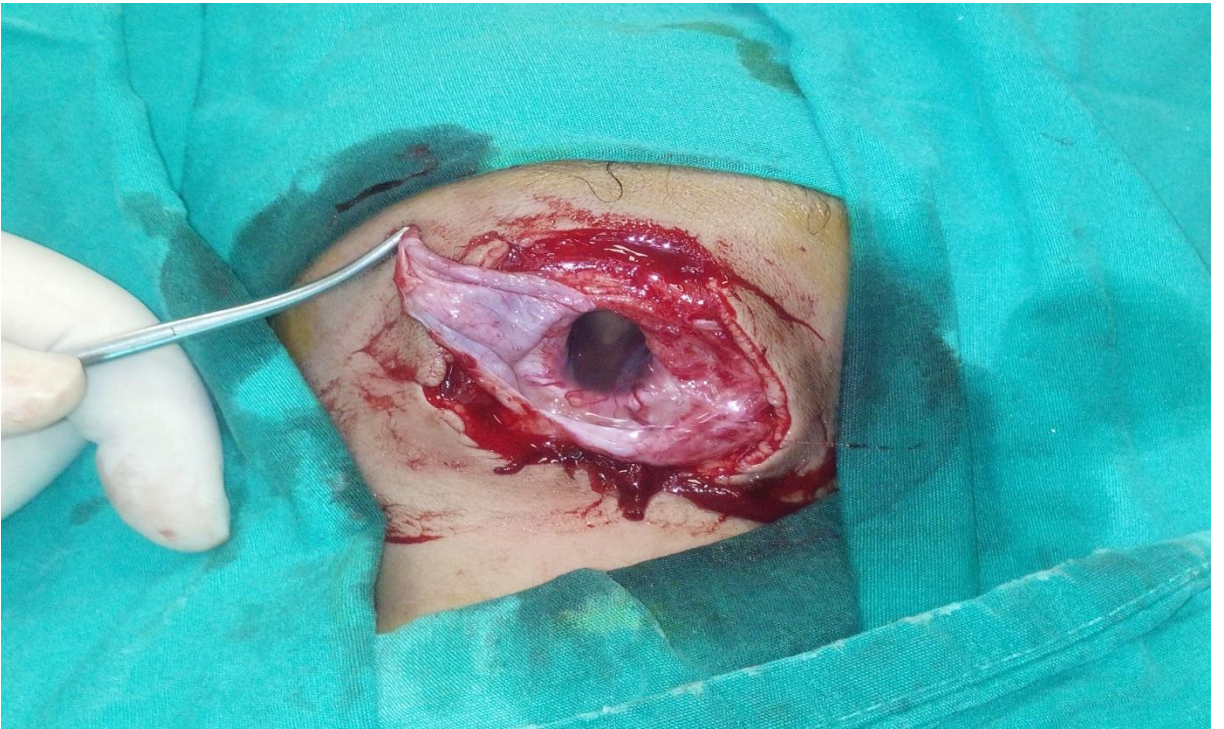


Resim-3:

Resim-4:

Resim-3 Oksipital bölgede ensefalosel preoperatif (posterior görünüm), (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji ABD.)

Resim-4 lateral görünüm (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji ABD.)



Resim-5: İntraoperatif meninksler açıldıktan sonraki görünüm (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji ABD.)

Herniasyon kesesinin içinde nöral doku varsa bu durum ensefalosel olarak adlandırılır. Bu tip anomalilerin prognozu daha kötüdür. Eğer herniasyon kesesinde sadece meninks ve serebrospinal sıvı (BOS) varsa bu durum kranial meningosel olarak adlandırılır (35).

Ensefalosel ve kranial meningosel, posterior (occipital bölge) ve anterior (nazal, etmoid, frontal, vb. kemikler) yerleşimlerde görülebilir. Posterior defektler, anterior defektlere göre daha sık görülür, fakat kranial meningoseller spinal disrafizimlere oranla daha azdır. Bu herniye patolojilerde, normal BOS dolaşımı sıklıkla etkilenir ve bu patolojilere hidrosefali çoğunlukta eşlik eder. Ayrıca nadir olarak bazal ensefalosel form görülür. Pediatrik vakalarda, nazo-orbital bölgenin açıklanmayan deformiteleri, burundan akıntı (liquorrhea), görme bozukluğu, burundan nefes almada zorluk ile karakterize semptomlar görülür (36).



Resim-6: Cranial meningosel (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji ABD.)

İniensefali, genişlemiş foramen magnumdan beyin dokusunun herniye olmasıdır. Genellikle ensefalosel ile birlikte görülür ve servikal bölgenin retrofleksiyonu ile karakterizedir (37). Tanı, intrauterin dönemde, ultrasonografik incelemeler ile deformitenin varlığı ve yüksek alfa-fetoprotein ve sitogenetik araştırması ile konulabilir (38).

Tedavisi cerrahidir.



Resim-7: Occipito-serviko-torakal meningesel + iniensefali (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji ABD.)

2.2.5. Spina Bifida Okkulta

Spina bifida okkulta, spinal kordun ve meninkslerin herniasyonu ve displazisi olmayan gelişim defektidir. Bir veya daha fazla omurga kemiğinde (vertebra) ayrışma oluşur. Bu ayrık yerde, omurilik veya meninksler yoktur. Bu nedenle, çoğu hastalarda belirti ve semptomlar görülmez, nörolojik problemler yaşanmaz. Fakat bazen kusuru olan yerde ciltte kıllanma, doğum lekesi gibi pigmentasyon veya yağ koleksiyonu görülebilir.

Spina bifida okkulta sınıflandırılması: (30)

Diyastometamiyeli: Spinal kordun herhangi bir bölgesinde sagittal aksta, fibroz septum veya kemik doku ile iki hemikord (iki veya tek dural kese olarak) ayrılmasıdır (39; 40).

Spinal lipom: Spinal kordun veya meninkslerin perivertebral alandaki yağ dokusu ile bağlantısıdır (29).

Gergin filum terminale (tethered kord sendromu): Filum terminalenin normalden daha kalın olması ve konus medularisin L1-L2 intervertebral mesafeden birkaç santim daha aşağıda sonlanmasıdır (41; 42). Bazen ürolojik, ortopedik ve nörolojik rahatsızlıklarda tethered kord sendromuna eşlik edebilir (43).

Anterior sakral meningoel: Kemik defekten meningoel kesenin anteriora doğru yani pelvis içine herniye olmasıdır (44).

Lateral torasik meningoel: Von Recklinghausen hastalığı veya Marfan sendromu ile birlikte çok ender görülen bir patolojidir. Torakal bölgedeki kemik defekten posterior mediastenuma meningoelin herniye olmasıdır (45; 46; 8). Genelde asemptomatik seyrederek (30).

Split notokord sendromu (SNS): Çok nadir görülen konjenital bir anomalidir, (47) gastrulasyon döneminde endoderm ve dorsal ektodermin anormal bölünmesi sonucu oluşur (48; 49). Yolk sak ve amniyon boşluğu arasında bir aksesuar nöroenterik kanal yer alır (50). Be nedenle omurga, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemin anomalileri eşlik eder (51; 52).

Kaudal regresyon sendromu: Çok nadir görülen konjenital bir anomalidir. Maternal DM ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (53). Spinal kordun kaudal kısmı etkilediği ve (54) konjenital anomali alt ekstremitelerde, gastrointestinal ve ürogenital sistemlerin malformasyonları ile karakterize dir (55).

Dorsal dermal sinüs: Üst ektodermin dermal komponenti ile nöroektodermden ayrılması kusuru sonrası omurganın kapalı tipte oluşan anomalisidir. Genelde asemptomatiktir, epidermoid tümör (56) veya apse (57) ile birlikte görülür (58).

Siringomiyeli-hidromiyeli: Siringomiyeli, spinal kordta sıvı birikmesidir. Genelde Chiari malformasyonu ile birlikte görülür. Hidromiyeli ise konjenital veya sonradan kazanılan santral kanalın genişlemesi, spinal kanalda sıvı dolu kistlerin oluşumu ve sekonder spinal kordun atrofisi ile tanımlanır. (59)

2.2.6. Myelomeningosel

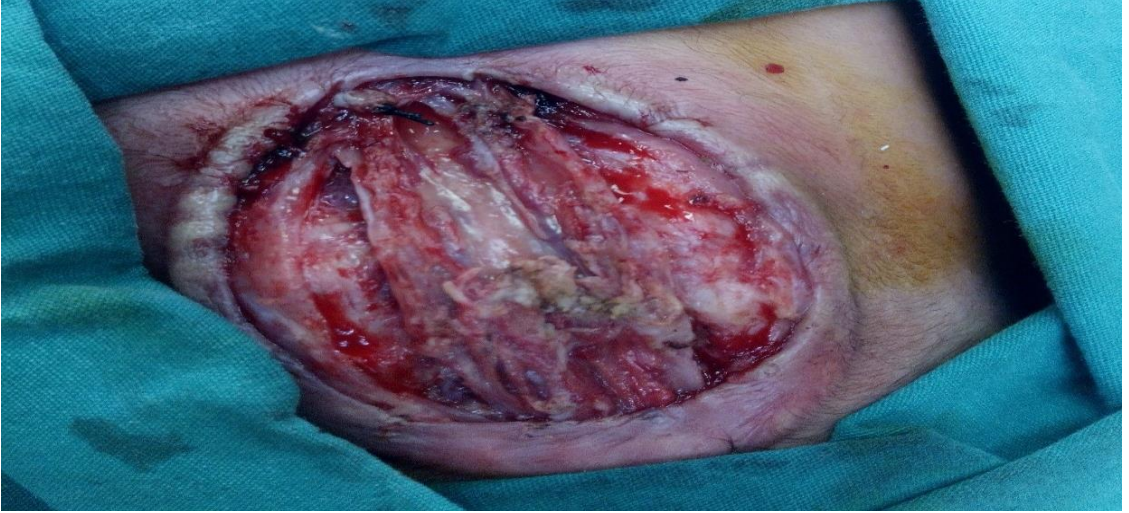
OHD defektlerin arasında en sık görülen anomalidir. (60) Yaklaşık gebeliğin 5-6. haftasında posterior noroporusun kapanma kusuru sonucu lomber, sacral veya koksigeal bölgelerinde oluşabilir. (18) Bir veya birden fazla vertebraların spinos süreçlerin yokluğu nedeni ile (46) spinal kordun kısmen meninksler ile açık omurilik kanalından dışarıya doğru herniye olmasıdır. (5) Bazen herniye kesede, spinal kord ile segmental, dorsal, non-foksiyonel sinir kökleri de bulunur, bu da değişik derecede nörolojik kayıpları beraberinde getirir (61). Nörolojik muayenede alt ekstremitelerde farklı derecelerde nörolojik defisit, scolyoz, uriner ve alt GİS disfonksiyonlar görülebilir.



Resim-8: Torakolomber meningomiyelosel vakası preoperatif görünüm, AP görüntü, (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji ABD.)



Resim-9: Lateral görünüm (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji ABD.)



Resim-10: Torakolomber miyelomeningosel intraoperativ görünüm. Meningomiyelosele kesesi açıldıktan sonra spinal kord ve dorsal kökler görüldü (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji ABD.)



Resim-11:

Resim-11 İntraoperativ görünüm periosttan dural kanal oluşturuluyor. (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji ABD.)

Resim-12:

Resim-12 Periosttan dural kanal oluşturuldu (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji ABD.)



Resim-13:

Resim-14:

Resim-13 BOS sızmasını önlenmesi nedeni ile sentetik merial ile duraplasti yapıldı (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji ABD.)

Resim-14 Bilateral cilt flebi ile defekt kapatıldı. (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji ABD.)

2.2.7. Meningosel

Meningosel de meningomiyelosel gibi arka porusun kapanma kusuru sonucu oluşan orta hat kapanma defektidir. Benzer şekilde posterior vertebral kanalın açıklığından sadece meninkslerin ve BOS'un dışarı herniye olmasıdır (60). Herniye kesede spinal kord veya dorsal köklere ait yapılar olmadığı için nörolojik muayenede motor veya duyuşsal kayıp görülmez. Bu nedenle OHD'ler arasında en hafif formudur.

2.2.8. Hidrosefali

Hidrosefalinin tıbbi terminolojisi yunan kökenli olup iki kelimenin birleşmesi ile oluşur: *hydro*; su demektir ve *cephalus*; kafa demektir. Beyin ve omurilik, BOS içinde yüzer halde bulunur. Beyin Omurilik Sıvısının (BOS) miktarındaki artışı, Hidrosefali olarak adlandırılır (62).

Hidrosefalinin insidansı nüfusa göre 100.000 canlı doğumda 0,25-0,8 arasındadır. (63) Hidrosefali her yaşta görülebilir. Pediatrik olgularda insidans ve prevalans yaşa göre, eşlik eden konjenital anomaliklere (OHD) göre, prematür bebek ve buna bağlı komplikasyonlara göre

değişkenlik gösterir. Fetal hidrosefali insidansı 1000 canlı doğumda 0,3-2,5 arasındadır. (64) Yaş artıkça, doğumsal anomalilere bağlı hidrosefali insidansında azalma görülür.

Pediyatrik hidrosefalide konjenital sebeplerin arasında X'e bağlı geçiş gösteren aqueductus stenozu, Chiary malformasyonu, meningomyelose vb. sayılabilir (65).

BOS üretim ve emilim hızı geçirilmiş enfeksiyöz hastalıklara, travmaya, tip-1 plazminojen eksikliğine, (66) merkezi sinir sistemi tümörlerine, merkezi sinir sistemi dejeneratif hastalıklarına, eşlik eden konjenital orta hat kapanma malformasyonlarına bağlı olarak değişir.

1. Neonotal dönem, 0-4 hafta: (67)

a) En sık rastlanan tip; doğumsal sinir sistemin anomalilerine bağlı gelişir.

b) Prematür bebeklerde; germinal matrice veya interventrikular kanamaya bağlı daha sık gelişir.

2. İnfantil dönem (5-50 hafta): (67)

a) Post hemorajik komplikasyonlar,

b) Beyin enfeksiyonları,

c) Post travmatik.

3. Çocuklarda ve yetişkinlerde:

Beyin içi kanamalar,

Post enfeksiyöz komplikasyonlar,

Travma,

Beyin tümörleri.

4. Yaşlılarda daha çok normal basınçlı hidrosefali görülür ve sebeplerin arasında şunlar sayılabilir:

BOS emiliminin azalması,

Beyin parankim atrofisi ile giden hastalıklar.

BOS'un üretimi ve emilimi dengeli bir döngü içerisindedir. Yetişkinlerde günlük yaklaşık toplam 500 cc BOS üretilir, bunun %80'i koroid plexuslar tarafından, % 20'si ise ependimal hücreler tarafından üretilir (6). Üretilen BOS ventriküller ve spinal sistemi dolaştıktan sonra subaraknoidal mesafede villuslar tarafından emilir ve beyin venoz sistemine drene olur. Bu ana BOS döngü mekanizmalarında: a) üretim, b) dolaşım, c) emilim bozukluk varsa, dolaşım

yollarında BOS birikimi olur. Bu BOS birikimine bağlı olarak intrakranial basıncı artışı olur. Bu basıncı artışına bağlı olarak ventrikuller dillate olur. Yüksek kafa içi basıncı, parankimin hipoksisine, iskemisine ve doku hasarına neden olur.

Klinik bulgular hastadan hastaya değişir. Bu hastanın yaşına, eşlik eden anatomik bozukluklara, kranial sütürlerin ve fontanellerin açıklığına bağlı değişir (68).

İnfantil donem kliniğinde: huzursuzluk, kusma, kafa çevresinde yaşa göre normalden fazla artış, kafatası cildinde incelme, açık olan fontanellerin bombeleşmesi, gözlerinde “batan güneş manzarası” nöbet görülür. (69)

Çocuklarda: baş ağrısı, baş çevresinde artış, mide bulantısı, kusma, çift görme, yürüme bozukluğu, motor ve duyu defisiti, nöbet görülür. (69)



Resim-15: Hidrosefali ile olan bir bebek (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji ABD.)

2.2.9. Tanı Yöntemleri

Ülkemizde gebelik sırasında fetüsün normal gelişimini belirlemek amacı ile prenatal testler yapılır (ultrasonografi, amniosentez, alfa-fetoprotein seviyesi, amniyotik sıvıda asetilkolinesteraz değeri vb.). Bu tarama testleri ile OHD’i olan fetüslerde erken tanı konulup, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için gereken tedaviye başlanabilir (70).

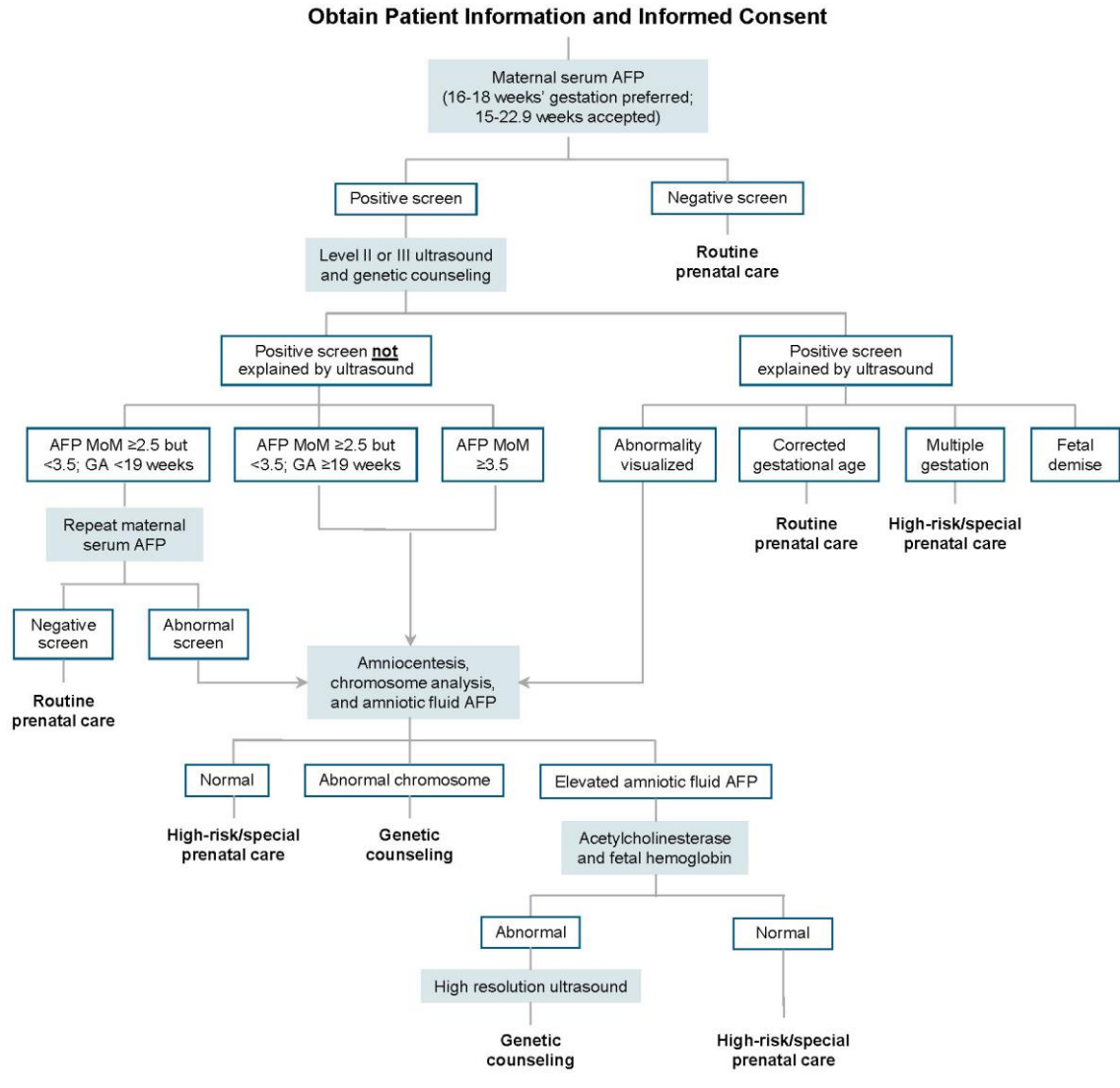
Ultrasonografik inceleme, OHD’i olan bebeklerin tespitinde yüksek duyarlı ve non invaziv tarama testidir. Eğer ultrason ile bir OHD tespit edilirse sonrasında anneden kan alınarak serumdaki materanal alfa fetoprotein (MSAFP) seviyeleri değerlendirilir. Alfa fetoprotein fetüste önce yolk kesesinde sonra gastroentestinal sistemde ve karaciğer tarafından sentezlenir ve fetal plazmanın majör proteindir. 30. gebelik haftasına kadar AFP seviyeleri maternal dolaşımında yükselir, daha sonra düşer. İkinci trimesterde MSAFP seviyeleri artarken, fetal serum seviyeleri azalmaktadır. Bunun yanında AFP yüksek miktarda amniyon sıvısında bulunur ve ikinci trimesterde fetüsün AFP değerleri amniyotik sıvınının AFP değerlerine paralel olarak azalır.

Kapalı OHD olan hastalarda; amniyotik sıvıda AFP değerleri düşük seviyede veya hiç saptanmayabilir. Bu tip OHD hastalarında tanı yöntemi olarak ultrasonografik inceleme daha değerlidir. Açık OHD (cilt ile örtülü değildir ve sinir dokusu direk olarak amniyon sıvısı ile temas eder) amniyosentez ile alınan amniyon sıvısında AFP ve asetilkolinesteraz (AChE) değerleri daha yüksektir (18).

Konjenital anomali riski altında olan bebeklerde kordosentez, koryonik villus örnekleme (CVS), fetal kan örnekleme ve fetal biyopsi tanı amaçlı yapılabilir.

Quest Diagnostics tarafından geliştirilmiştir tablo

Figure 2. Prenatal Screening and Diagnosis—Open Neural Tube Defects (NTD)



Şekil-2: OHD'de doğum öncesi tarama ve tanı

2.2.10. Tedavi

OHD ile doğan bebeklerde tedavi açık olan defektin cerrahi girişim ile kapatılmasıdır. OHD'ye hidrosefali eşlik ediyorsa ventrikuloperitoneal şant takılması önerilir veya obstruktif hidrosefali vakalarda endoskopik üçüncü ventrikulostomi yapılır (71). Büyük miyelomeningosel defektleri rekonstrüksiyon cerrahi ile dorsal interkostal arter perforatör flepleri kullanılır (72). Kapalı form OHD çoğu zaman cerrahi girişim gerektirmez, takip ve semptomatik tedavi önerilir.

2.2.11. Fetuin-A

Fetuin-A ilk defa 1944 senesinde sığır fetüsünün plazmasından izole edilmiştir. Sonrada insan fetüsünün kan serumundan tespit edilmiştir. Proteinin adı latın dilinde “fetüs” bebek anlamına gelmektedir. (73) Fetüslerde fetuin-A konsantrasyonu albümine göre birkaç kat daha yüksektir, majör plazma proteini ve esas plazma onkotik basıncı buna bağlıdır. Erişkinlerde ise oran tam tersidir. Fetuin–A diğer adı ile *alpha-2-Heremans-Schmid glycoprotein* diye bilinir. Fetuin-A (AHSG) plazma glikoproteini, ağırlık yaklaşık 60 kDa, serum konsantrasyonu 0,4–1,0 g/l, (74) kromozom lokalizasyonu 3q27.AHSG. Fetuin–A sentezi ve ekspresyonu, antienflamatuar sitokinleri (TNF/tümör nekroz faktörü, IL-1ve IL-6/ interlökin, IFN-y/interferon) % 50- %70 azaltarak regüle eder (75). Fakat fizyolojik rolü hala araştırılmaktadır.

Gebelik sürecinde bebeğin intrauterin döneminde plazma albumini gibi, fetuin-A aktif olarak birinci derecede karaciğerde, sonra böbreklerde, deride, gastrointestinal sistemde ve beyinde plexus corioideus tarafından sentezlenir. Erişkinlerde fetuin-A majör olarak karaciğerde sentezlenir. Travma sonrası, enfeksiyöz hastalıklar, çeşitli metabolik ve hormonal dengesizlikleri içeren patolojilerde tespit edilir. Bu nedenle fetuin-A, akut pozitif faz reaktanı (inflamasyon sırasında sentezi artar) veya negatif faz reaktanı (inflamasyon sırasında sentezi azalır) diye bilinir. (76) Fonksiyonel özellikleri bununla sınırlı değildir. Bazı araştırmalarda, plazma bağlayıcı protein olarak breast (meme) tümörünün hücre proliferasyon sinyallerin regülasyonunda rolü tespit edilmiştir (77; 78)

Diabetes Mellitus tip 2 ile ilgili araştırmalarda, insülin tarafından aktive olan tirozin kinase fosforilasyonu Fetuin –A tarafından inhibe edilerek insülin reseptörlerini ve insülin benzer (insülin like) reseptörleri bloke ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle bazı hastaların DM 2 ile insüline karşı direnci olduğu düşünülebilir (79).

Sekrete olan AHSG non-kollajen glikoprotein olarak kemik ve diş dokularında depolanır. Glikoprotein olarak sialikasid içerir, calcium ve fosfat ile çözünür kompleksleri oluşturarak hidroksiapatit oluşumunu engeller. Bu da iskemik ve aterosklerotik organlarda ve dokularda patolojik kalsifikasyonların metabolizmasını inhibe ederek regülasyonu sağlar (80)

Hematopoetik matriks korteksin plağında bulunur ve dokuların gelişimine katkıda bulunur.

Endositoz, beyin dokusu ve korteks gelişimlerinde çeşitli işlevlerde bulunur. Hayvanların üzerinde yapılan bazı araştırmalar, serebrovaskular olay (SVO) sonrası beyin doku iskemisini geliştirdiğini ve erken enflamasyon evrede fetuin A hemato-ensefalik bariyeri geçerek nöroproteksyonu sağladığını göstermiştir (81).

Alzheimer hastalığında beyin omurilik sıvısında (BOS) fetuin-A değerlerinin azaldığı görülmüştür (82).

Ayrıca, keratinositlerin göçü ve proteaz aktivite kontrolünü sağlar. Gebelik sürecinde düşük seviyede fetuin-A amniyotik sıvıda ve plazmada erken doğum riski oluşturur (83).

Biz ise bu çalışmamızda orta hat kapanma defektlerinde Fetuin-A plazma seviyelerini araştırarak orta hat kapanma defektlerindeki rolünü ve katkı payını tespit etmeye çalıştık.

2.2.12. Osteopontin

İsmi “osteo” kemik, “pontin” köprü anlamına gelen yapıdan almaktadır. Yani her iki kelime birlikte yazılınca “kemik bağlayıcı” anlamı kazanmaktadır. Osteopontin ilk defa 1985 yılında kemik dokusunda, osteoklastlarda bulunmuştur (84). Sonrasında farelerde kDNA klonlanarak OPN’in hangi nükleik asitleri içerdiği ve bu nükleik asitlerin dizilimi tespit edilmiştir. Birkaç yıl sonra insan OPN’si klonlanmıştır.

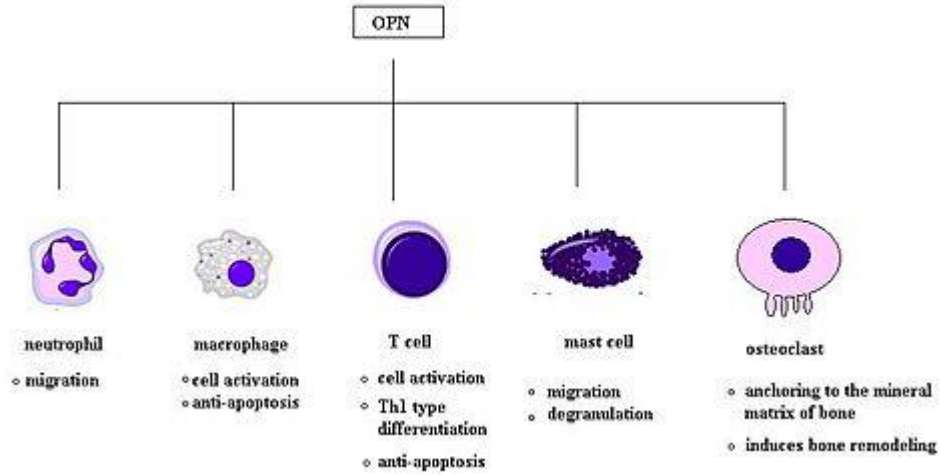
Osteopontin geni, SPP1 (salgılanan fosfoprotein 1), 4q21-q25 kromozomunda bulunur, 300 den fazla amino asit kalıntısı içerir, sialik asit açısından zengindir, yüksek oranda kemik dokuda 1,25-dihidroksivitamin D3 etkisi ile fosforile olur (85).

Genelde kullanılan adı Osteopontindir, fakat SPP1, salgılanan fosfoprotein 1, erken T lenfosit aktivasyonu 1, nephropontin, kemik sialoprotein I, idrar taşı proteini; uropontin veya ETA-1 olarak da bilinir (84).

Osteopontin multifonksiyonel non-kollajen fosfoglukoproteindir (84). İki çeşit OPN vardır: birincisi sekretuar OPN (sOPN) ikincisi intraselular OPN (iOPN)'dir (86).

Vucudun farklı organlarında (kemik, kas, uriner sistem, gastroentestinal sistem vs.) bulunur ve farklı hücrelerde (osteoblastlar, fibroblastlar, makrofajlar, epitel hücreleri, vaskular ve düz kas hücreleri) sentezlenir ve salgılanır (87).

Glukokortikosteroidler, retinoik asit ve 1,25 dihidroksivitamin D3, kemik hücrelerinde osteopontin ekspresyonunu artırır. (88) Multiple Sklerosis (MS) olan hastalarda kanda ve BOS sıvısında yüksek miktarda tespit edilmiştir ve MS'hastalığında bir biyomarker olarak çalışılır. (89) Kan, süt, üre gibi sıvılarda da bulunur. (90)



Şekil-3: OPN Bulunduğu ve aktivasyonu sağladığı hücreler Wikipedi.org.com

İmmun yanıtlarda hücrelerin hemotaksisi, adgezyonu ve migrasyonunu destekler (91). OPN aynı zamanda İFN-Y ve IL-12'nin ekspresyonunu regüle eden bir sitokindir (87).

OPN bir pro-enflamatuar moleküldür. Bazı araştırmalarda OPN eksikliği sitokrom P450 ailesi 2 alt üyesi E üyesi 1 (CYP2E1) ekspresyonunu azaltarak toksik maddelerin karaciğerde metabolizmasını inhibe ederek karaciğer hasarına karşı koruduğu gösterilmiştir. (92) OPN sitokinleri indükleyerek kanser progresiyonunda önemli rolü var (93).

Santral sinir sisteminde çeşitli dejeneratif, inflamatuvar veya travmatik hastalıkların sonucu oluşan doku hasarı sonrası OPN'in mikroglia üzerindeki proinflamatuvar sitokin ve doku tamircisi gibi etkileri de araştırılmıştır. Ayrıca nöroprtoteksiyon sağladığı tespit edilmiştir (94).

2.2.13. Total Oksidan Status

Hayat boyu insan vücudunda fizyolojik olarak kesintisiz metabolik süreçler oluşur. Hücreler aerobik metabolizma ürünleri olarak (hidroksil radikali, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit gibi) (95) zararlı oksidan molekül üretir. Bazı patolojik durumlarda (enflamasyon) (96) kötü alışkanlıklar (sigara, alkol, ilaçlar vb.), radyasyon, aldığımız besinler, kimyasal maddeler reaktif oksijen türevleri (ROS) üretimi artar (97). Antioksidan/oksidan denge bozulur ve oksidatif strese doğru kayar. Artmış ROS çift bağ içeren yapılarda (lipit, protein, DNA vb.) reaksiyon sonucu bir hidrojen atomu kopararak zincirleme oksidasyon reaksiyonlarını başlatır. Oluşan oksidatif hasar; metabolik hastalıklar, kardiyolojik hastalıklar, gastrointestinal sistem hastalıkları, erken yaşlanma (98) ve serebrovaskular bozukluklara yol açar. DNA hasarı sonucu Down sendrom gibi anomaliler oluşur (99).

Oksidatif hasar sonucu oluşan ürünler (malondialdehit (MDA), protein karbonil (PCO), 8-hidroksiguanin (8-OHG) gibi) vücut sıvıları ve dokularda biriktiği için biyokimyasal testler ile oksidatif stres değerleri tespit edilebilir (95).

Gebelik sürecinde artmış oksidatif stres intrauterin büyüme ve gelişim bozukluklarına ve fetüsün ölümüne neden olabilir (100).

2.2.14.Total Antioksidan Status

Antioksidan maddeler oksidan maddelere zıt etki ederek oksidatif stres sonucu oluşan ROS moleküllerini inhibe ederler. Vücudumuzda bulunan endojen antioksidan maddeler hücrelerin membran bütünlüğünü, dokuları ve organları serbest radikallere karşı korur. Bunlar: superoksid dismutaz (SOD), Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz, mitokondrial sitokrom oksidaz sistemidir. Ayrıca kasın ana proteini olan miyoglobulin, epifiz bezi tarafından salınan ve ciltte bulunan melatonin, kan ve plazmada bulunan seruloplazmin, transferrin, hemoglobin, ferritin, bilirubin de antioksidandır. Yine esansiyel aminoasitler glutasyon, sistein, metionin, anne

sütünde yüksek oranda bulunan ve yenidoğan bebeklerde hastalıklara karşı savunma da yardımcı olan laktoferin ve albümin de antioksidandır. Enflamasyonda ortaya çıkan sitokinler TNF-y ve IL-1 yine antioksidan ürünlerdir (101).

Meyve ve sebze ile alınan vitaminler, tokoferol (vitamin E), karoten ve askorbik asid (vitamin C) ekzojen antioksidanlardır. OHD'ye karşı önemli bir koruyucu özelliği olan folik asit te bir antioksidandır (102). Nonenzimatik serbest radikallerin toplayıcısı mannitol ve diğeri (allopurinol, oksipurinol) de antioksidandır (101).

TOTAL ANTİOXİDANT STATUS(TAS)= TOTAL OXİDANT STATUS (TOS)

OKSİDATİF STRES= (TOS (mmol H₂O₂ eqv./l)/TAS(mmol Trolox eqv./l)) X100

Bu nedenle OHD hastalarda oksidativ stres seviyelerini ve rolünü tespit ettik.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmayı Kasım 2015-Nisan 2018 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahi polikliniğine ve kliniğine, Yenidoğan ve Çocuk Hastalıkları kliniğine 0-5 yaş grubu, Spina Bifida Occulta, Spinal Meningosele veya Miyelomeningosele, Hidrosefali (80 vaka) ile Orta Hat Kapanma Defektleri olmayan 0-5 yaş kontrol grubu olarak (85 vaka) toplam 165 vaka toplandı. 5 yaş üstü, travma, spontan sistemik enfeksiyonlar (menenjit, bronşit, pnömoni, kızamık, kızamıkçık, kabakulak vb.), kalıtsal kas hastalıkları, metabolik hastalıkları (Fenilketonuri ve Histedinemi), organik asidemili hastalar, enzim eksikliği olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Bu hastalara yapılacak işlemler anlatıldı, gönüllü olarak Hasta Olur Bilgilendirme formu imzalatıldı, bütün ayrıntılı muayene, gerekli tetkikler – Hemogram, Kan Biyokimya (ALT, AST, BUN, Kreatinin vb), Koagulogram yapıldı. Fetuin –A, Osteopontin, TAS, TOS çalışması için hastalardan 3-5 ml önkol bölgesinden venoz kan örneği alındıktan sonra santrifuj edildi. Serum kısmı alınarak porsiyonlandı ve -80C’ derecede saklandı. Daha sonra çalışma gününde bu numuneler kullanıldı.

TOS seviyeleri piyasadaki mevcut tanı kitleri vasıtasıyla çalışıldı (Rel Assay, Gaziantep, Türkiye). Bu metoda göre serumda bulunan oksidanlar, ferröz iyonu ferrik iyona dönüştürürler. Ferrik iyonlar, asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırmaktadır. Serumda bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti, spektrofotometrik olarak ölçüldü. Standard olarak H₂O₂ kullanıldı ve sonuçlar µmol H₂O₂ equivalent/L olarak hesaplandı.

Serum TAS seviyeleri piyasadaki mevcut tanı kitleri vasıtasıyla çalışıldı (Rel Assay, Gaziantep, Türkiye). Bu metoda göre; Fe²⁺-o-dianisidine kompleksi, hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü düşük pH’da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. O-dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Örnekler spektrofotometrik olarak okutulduktan sonra sonuçlar mmol trolox eqv./L olarak hesaplandı.

Oksidatif Stres İndeksin (OSİ) bir indikatörü olan OSİ'nin hesaplanması için öncelikle TOS ve TAS'ın birimleri μmol şeklinde hesaplandı. Daha sonra, $OSİ(AU) = ((TOS \mu\text{mol/L}) / (TAS \mu\text{mol/L})) \times 100$ formülüne göre OSİ hesaplandı. Kısaca, TOS'un TAS'a bölünmesi ile elde edilmektedir

Serum OPN seviyeleri İnsan OPN ELİSA Kiti (Wuhan Fine Biotech. CO. Ltd.) vasıtasıyla çalışıldı. Serum Fetuin -A seviyeleri İnsan FETUA (Fetuin A) ELİSA Kiti (Wuhan Fine Biotech. CO. Ltd.) vasıtasıyla çalışıldı. Bu kitler, sandviç enzim bağlantılı immün sistemi emici teknolojiye dayanıyor. Anti-OPN ve Anti-FetuA antikolar, 96 plaka üzerine önceden karıştırılmıştır. Ayrıca, biyotin kojuge anti-OPN-antikoru ve anti-FetuA-antikoru, tespit antikoları olarak kullanılmıştır. Standartlar, test örnekleri ve biyotin kojuge saptama antikoları kuyulara sabitle eklendi ve yıkama tamponu ile yıkanmıştır. HRP-Streptavidin eklenmiş ve bağlanmamış konjugatlar yıkama tamponu ile yıkanmıştır. TMP substratları HRP enzimatik reaksiyonunu görselleştirmek için kullanıldı. TMB, asidik durdurma çözeltisi ilave edildikten sonra sarı renkte değiştirilen mavi renk ürünü üretmek için HRP ile katalize edildi. Sarı yoğunluğu, plakada yakalanan OPN ve FetuA miktarları ile orantılıdır. Bir mikropalak okuyucuda 450 nm'de absorbans ve daha sonra OPN ve FetuA konsantrasyonu hesaplanmıştır.

Kontrol grubu ve hasta grubundan alınan sonuçlar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Sonrada hasta grubundan çıkan sonuçlar Spina Bifida Occulta, Meningosel veya Meningomiyelosel ve Hidrosefali olarak üzere 3 ayrı gruba ayrıldı ve Kruskal-Wallis varyans analizi ile istatistik çalışması yapıldı.

Nümerik veriler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı veya yüzde şeklinde ifade edilmişlerdir. İstatistikî anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi.

Alınan sonuçlar tablo halinde sunuldu.

4. BULGULAR

Birinci tablo da 80 kişi hasta grubu (toplamı spina bifida occulta, meningomiyelosele, meningosele ve konjenital hidrosefali) %48,2 ve 85 sağlıklı birey ile -%51,8 arasındaki dağılımı göstermektedir.

Tablo-1: Hastaların dağılımı

| | Sayı | Yüzde |
|---------------|------|-------|
| Vaka grubu | 80 | 48,8 |
| Kontrol grubu | 85 | 51,2 |

İkinci tablo alınan vaka grubundaki dağılımı göstermektedir:

- 1.grup-22 hasta spina bifida occulta (%27,5)
- 2.grup- 22 hasta meningomiyelosele ve meningosele ile birlikte alındı (%32,5)
3. grup- 32 hasta konjenital hidrosefali (%40)

Tablo-2: Vaka grubundaki hastaların dağılımı

| | Sayı | Yüzde |
|---|------|-------|
| 1.grup spina bifida occulta | 22 | 27,5 |
| 2.grup meningomiyelosele ve meningosele | 26 | 32,5 |
| 3.grup konjenital hidrosefali | 31 | 40 |

Üçüncü tabloda vaka grubu (80) ile kontrol grubun (85) arasındaki aritmetik ortalama farkın anlamlılığını göstermek için non-parametrik Mann-Whitney U testi uygulandı. Sonuçta vaka grubunda ortalama \pm standart sapma TAS $1,18\pm 0,14$, kontrol grupta $1,22\pm 0,12$, p 0,23 bulundu. Bu, TAS değerinde kontrol ve vaka arasındaki gruplarda anlamlı bir fark olmadığını gösterdi. TOS $10,13 \pm 1,97$ vaka grubunda $12,31 \pm 3,19$, kontrol grupta $10,13 \pm 1,97$, p 0,00 bulundu. Böylece, TOS değerinde iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi. Vaka grubunda

Osteopontin değeri $4,69 \pm 2,90$, kontrol grupta $6,74 \pm 3,45$, p 0,00 bulundu. P değerinin 0,05 den düşük olması Osteopontin de iki grup arasında anlamlı fark olduğunu gösterdi. Fetuin A değeri vaka grubunda $1,03 \pm 0,48$, kontrol grubunda $2,40 \pm 0,98$, p 0,00. Bu sonuçlara göre anlamlı fark bulunmaktadır. Osİ vaka grubunda $1,06 \pm 0,34$, kontrol grupta $0,82 \pm 0,19$, p 0,00. Bu sonuç da anlamlı farkı gösterdi.

Tablo-3: Vaka ve kontrol grubundaki hastaların TAS, TOS, Osteopontin, Fetuin A ve Osİ karşılaştırılması.

| | Vaka grubu (80) | Kontrol grubu (85) | W | P |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|------|------|
| | Ortalama±Standart sapma | Ortalama±standart sapma | | |
| TAS (mmol Trolox eqv./l) | $1,18 \pm 0,14$ | $1,22 \pm 0,12$ | 3038 | 0,23 |
| TOS (mmol H2O2 eqv./l) | $12,31 \pm 3,19$ | $10,13 \pm 1,97$ | 1970 | 0,00 |
| Osteopontin (ng/ml) | $4,69 \pm 2,90$ | $6,74 \pm 3,45$ | 2149 | 0,00 |
| Fetuin A (ng/ml) | $1,03 \pm 0,48$ | $2,40 \pm 0,98$ | 362 | 0,00 |
| Os İ (AU) | $1,06 \pm 0,34$ | $0,82 \pm 0,19$ | 1892 | 0,00 |

Tablo 4. Kruskal-Wallis varyans analizi uygulayarak vaka grubu hastaların kendi içinde TAS, TOS, Osteopontin, Fetuin A ve Osİ karşılaştırıldı.

1.grup spina bifida occulta TAS ortalama \pm standart sapma değeri $1,15\pm 0,19$,

2. grup meningomiyelose ve meningose TAS ortalama \pm standart sapma değeri $1,20\pm 0,13$, 3. grup konjenital hidrocefali TAS ortalama \pm standart sapma değeri $1,19\pm 0,11$, X $1,490$, p $0,47$. Bu, vaka grubu hastaların kendi içinde TAS değerinde anlamlı bir fark bulunmadığını göstermektedir. 1.grup spina bifida occulta TOS $13,73\pm 2,75$, 2. grup meningomiyelose ve meningose $12,07\pm 3,10$,

3. grup konjenital hidrocefali $11,54\pm 3,31$, X $7,079$, p $0,02$. Buna göre, TOS'ta 1. grupta 3. grup arasında anlamlı fark bulunmaktadır. Osteopontin değerleri: 1.grup spina bifida occulta $6,92\pm 3,70$, 2. grup meningomiyelose ve meningose $3,22\pm 1,68$. 3. grup konjenital hidrocefali $4,36\pm 2,12$, X $17,510$, p $0,00$. Bu, Osteopontin değerinde tüm gruplar arasında fark olduğunu göstermektedir. Fetuin A değerleri: 1.grup spina bifida occulta $1,2\pm 0,54$ 2. grup meningomiyelose ve meningose $1,04\pm 0,61$. 3. grup konjenital hidrocefali $0,87\pm 0,21$, X $16,460$, p $0,00$. Buna göre Fetuin A da 1. grupta 3. grup arasında fark vardır. Os İ değerleri: 1.grup spina bifida occulta $1,25\pm 0,38$. 2. grup meningomiyelose ve meningose $1,02\pm 0,30$. 3. grup konjenital hidrocefali $0,97\pm 0,30$, X $9,097$, p $0,01$. Bu da Osİ 1.grupta 2. grup ve 1. grupta 3. grup arasındaki anlamlı farkı göstermektedir.

Tablo-4: Vaka grubundaki hastaların TAS, TOS, Osteopontin, Fetuin A ve Osİ karşılaştırılması.

| | 1.grup spina bifida occulta | 2.grup meningomiyelose ve meningose | 3.grup konjenital hidrosefali | X | P |
|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------|------|
| | ortalama \pm standart sapma | ortalama \pm standart sapma | ortalama \pm standart sapma | | |
| TAS (mmol Trolox eqv./l) | 1,15 \pm 0,19 | 1,20 \pm 0,13 | 1,19 \pm 0,11 | 1,490 | 0,47 |
| TOS (mmol H2O2 eqv./l) | 13,73 \pm 2,75 | 12,07 \pm 3,10 | 11,54 \pm 3,31 | 7,079 | 0,02 |
| Osteopontin (ng/ml) | 6,92 \pm 3,70 | 3,22 \pm 1,68 | 4,36 \pm 2,12 | 17,510 | 0,00 |
| Fetuin A (ng/ml) | 1,24 \pm 0,54 | 1,04 \pm 0,61 | 0,87 \pm 0,21 | 16,460 | 0,00 |
| Os İ (AU) | 1,25 \pm 0,38 | 1,02 \pm 0,30 | 0,97 \pm 0,30 | 9,097 | 0,01 |

Pearson bağıntısı uygulayarak korelasyon analizi yapıldı ve veriler korelasyon grafiği ile birlikte gösterildi. TAS mor, TOS kahverengi, Osİ kırmızı, Osteopontin sarı ve Fetuin A yeşil olarak renklendirildi. Kendi aralarındaki pozitif ve negatif ilişki oranı gösterildi.

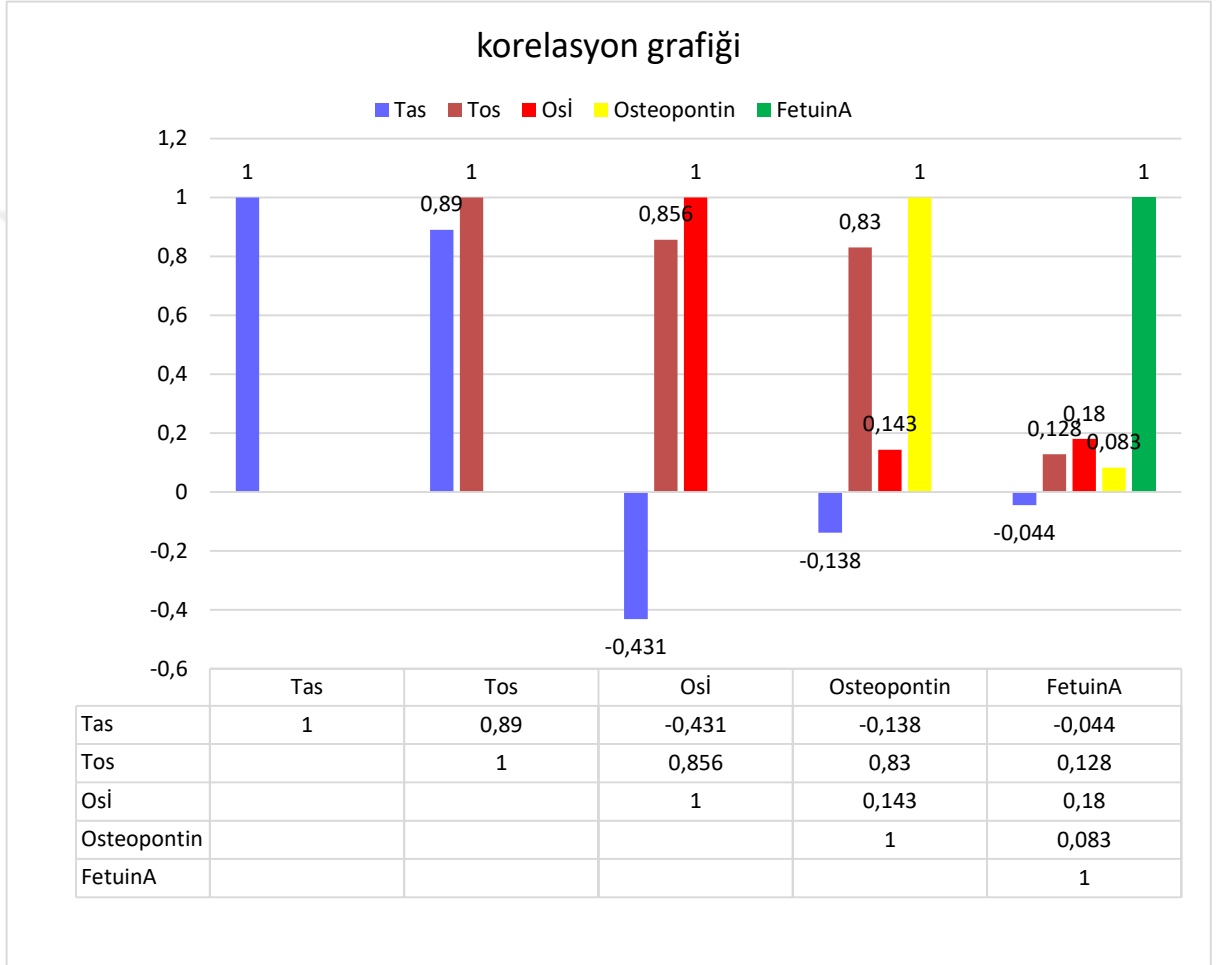
1 sütünde TAS değeri 1 olarak kabul edilirken, TOS, Osİ, Osteopontin, Fetuin A korelasyonu saptanmadı.

TOS değeri 1 olarak kabul edildiğinde TAS değeri 0,89 pozitif yönde korelasyon göstermiştir.

Osİ değeri 1 olarak alındığında TAS -0,431 negatif yönde, TOS 0,856 oranla pozitif yönde korelasyon göstermiştir.

Osteopontin değeri 1 olarak kabul edilirken, TOS 0,83, Osİ 0,143 ve pozitif yönde, TAS ile (-0,138) negatif yönde korelasyon göstermiştir.

Fetuin A değeri 1 olarak alındığında, TAS değeri ile tekrar negatif olarak (-0,044) tespit edildi ve TOS 0,128, Osİ 0,18, Osteopontin 0,083 pozitif yönde korelasyon göstermiştir.



Grafik-1: TAS, TOS, Osİ, Osteopontinin ve Fetuin A'nin kendi aralarında korelasyon grafiği.

5. TARTIŞMA

OHD anomaliler ile doğan bebekler ciddi sağlık sorunun yanında düşük yaşam kalitesi ile aile ve toplum için psikolojik bozukluklara, ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bölgemizde bu tür hastalıkların Türkiye'nin diğer bölgelerine göre daha sık görüldüğüne dikkat çekilmiştir. (24; 3) Özellikle bir ailede OHD hastalıklı bir birey varsa sonraki gebeliklerde OHD hastalıklı bir bebeğin doğma riski oranını artığı gözlenmiştir. (3) Günümüzde OHD hastalıklarına yönelik erken tanı ve tedavi teknikleri gelişmiş olması ve profilaksi yapılmasına rağmen böyle doğan hastalar erken yaşta ya kayıp edilmektedir veya defisitli bir yaşam sürmektedirler. Patogenezinde; vitamin ve mineral eksikleri (vitamin E, (103) vitamin-B ve folik asit eksikliği), genetik, çevresel ve metabolik faktörler gibi çoklu nedenler yer almaktadır. Biz bu çalışmamızda Antioksidatif/Oksidatif stres faktörleri, kemik gelişiminde katkıda bulunan glikoprotein, Osteopentin ve Fetuin A parametrelerinin OHD üzerindeki olumlu veya olumsuz etkilerini araştırdık. Hastalığın beraberinde getirdiği kusurluluk ne kadar büyük ise o kadar da TAS değerleri düşüyor; TOS ve oksidatif stress indeksi artıyor. Bu sonuçlara göre, gebelik planlayanlara veya daha önce ailede OHD'li hasta varsa gerekli bilgiler verilerek antioksidanları artırmak amacıyla antioksidan içeren vitaminlerin ve minerallerin alınması tavsiye edilmektedir. Bu riski olan hamile anne adaylarında zararlı kötü alışkanlıklar (alkol, sigara, madde bağımlılığı) varsa bu alışkanlıklardan vazgeçmesi önerilmektedir. Bebek için teratogen olabilecek zararlı çevresel faktörlere (virüslere, mikroplara karşı korunması, radyasyon ortamı, hava kirliliği vs.) maruz kalınmaması önerilmektedir. Bu hastalığın kader olmadığı ve erken profilaksi, tanı ve tedaviler ile önlenebileceği ailelere anlatılmalıdır.

Total oksidan ve antioksidan parametreler birçok alanda çalışılmıştır. Spontan intraserebral kanamalı (İSK) 30 hastada Total Oksidan/Antioksidan çalışılmıştır. İSK'lı hastaların serum TOS ve TAS seviyelerinin birlikte artması oksidatif stresin artışı göstermiştir. Bu bulgular İSK'nın patogenezinde oksidatif stresin rolünü destekler. Bunun yanı sıra, bu parametreler İSK'da hematoma hacmi ve GKS toplam puanı ile korelasyon içinde olmaması oksidatif stres belirteçlerinin prognostik değerinin olmadığına işaret eder. Bu çalışmada TAS ve TOS gibi oksidatif stres belirteçlerinin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. (104)

Preeklampatik annelerden doğan bebeklerden 7. gün alınan venöz kanında TAS/TOS seviyeleri araştırıldığı ve TOS düzeyleri preeklampatik anneden doğan bebekler ile kontrol grubu

arasında farklılık gözlenmediği rapor edilmiştir. Ancak kord kanında TAS düzeyleri preeklampitik annelerden doğan bebeklerde daha yüksek iken, 7. gün venöz kandaki TAS düzeyleri kontrol grubunda daha yüksek gözlemlenmiştir. Preeklampitik annelerden doğan bebeklerin alınan kan örneklerinde kontrol grubuna göre yüksek olan TAS parametresi, annede artmış olan oksidatif strese ve oksidatif hasara karşı fetusun antioksidan savunma mekanizması olduğunu göstermiştir (105).

Başka bir çalışmada, anne sütü ve mama ile beslenen bebeklerin, kan örnekleri alınarak plazmada toplam antioksidan ve oksidan stres indekslerin kapasitesi değerlendirilmiştir. Anne sütü ile beslenen bebeklerin ve mama ile beslenen çocukların arasında cinsiyet ve yaşa göre toplam antioksidan ve oksidan seviyelerinin arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Fakat anne sütü ve mama alan bebeklerde antioksidan seviyeleri yüksek, oksidan seviyeleri düşük bulunmuştur. Anne sütü alan grupta Osİ değerleri mama alan gruba göre düşük bulunmuştur (106). Bu çalışma bize antioksidan parametrenin önemini göstermektedir ve yenidoğan bebeğin anne sütü beslenmesi durumunda hastalıklara ve zararlı etkenlere karşı korunduğunu göstermektedir.

Ratların üzerinde 8 hafta boyunca günde 6 adet sigarayla yapılan deneysel sigaranın toksik etkisi ve bu toksik etkiye karşı resveratrol verilerek total oksidan/antioksidan kapasite araştırılması yapılmıştır. Sonuç olarak sigaranın toksik etkisine karşı vücudun kendini savunmak için sigara + resveratrol grubunda aktive olan antioksidan sistemin etkisi ile TAS ve TOS parametreleri yüksek bulunmuştur (107).

Başka bir çalışmada, yenidoğan döneminde sepsis tablosu olan hastalarda TAS ve TOS düzeyleri araştırılmıştır. Yenidoğan bebeklerde sepsis önemli bir oksidatif strese yol açtığı ve bebekte oluşan bu oksidatif strese karşı antioksidan sistemin savunma yaparak hastalığa karşı korumaya çalıştığı gösterilmiştir. İyileşme sonrası TAS değerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olması dokularda oluşan hasarın tamamen iyileşene kadar antioksidan savunma mekanizmalarının devam ettiği gösterilmiştir. Yapılan TAS ve TOS değerlerinin istatistiki sonuçları, kontrol grubuna göre anlamlı görülmüştür (108; 109).

OHD ile doğan çocuklar ile sağlıklı bireyler (kontrol grubu) arasında bakılan TAS değerleri çalışmamızda benzerlik göstermiştir (tablo-3, p >0,05). Çalışmamızın devamında OHD olan hastaları 3 gruba ayırdık sonra (grub-1; spina bifida occulta, grub-2; meningomyelose ve meningose, grub-3; konjenital hidrosefali) gruplar arasındaki TAS değerlerini inceledik. TAS

değerlerinde çok anlamlı bir fark tespit edemedik (tablo-4, $p >0,05$). Fakat kliniği ve OHD derecesi daha hafif olan hastalarda spina bifida occulta gibi (nörolojik defisitsiz hastalar) antioksidatif parametreler küçük bir farkla da olsa, ağır uriner ve anal sfinkterlerde eşlik eden disfonksyonları, nörolojik defisitli olan OHD hastalardan hafif yüksek bulunmuştur (tablo-4, $p <0,05$). Bu da konjenital hastalıklarda, özellikle açık disrafizm ile seyreden patolojilerde oluşan oksidatif strese karşı antioksidan savunma mekanizmasının önemli rolü olabileceği kanaatini doğurmaktadır.

OHD ile doğan çocuklar (vaka grubu; 80) ile sağlıklı bireyler (kontrol grubu; 85) arasında bakılan TOS ve Osİ değerleri arasında çalışmamızda anlamlı bir fark tespit edilmiştir. (tablo-3, $p <0,05$). TOS ve Osİ kontrol grubumuzda daha düşük tespit edilmiştir (tablo-3, $p <0,05$). Bu sonuçta konjenital orta hat defektleri olan bireylerde sinir sistemindeki hasarı onaran antioksidan ile hasarı oluşturan ve şiddetini artıran (sitokinler, serbest radikaller, proteolitik enzimler...) oksidan maddeler arasında bir dengesizlik söz konusu olduğunun kanıtıdır. Yani OHD olan hastalar ciddi oksidatif stress altındadırlar.

Hasta grupları arasındaki TOS ve Osİ seviyelerini incelediğimizde ise hasta grupları arasında da anlamlı bir fark tespit edilmiştir (tablo-4, $p <0,05$). En düşük TOS ve Osİ seviyeleri, ek nörolojik defisiti olmayan sadece konjenital hidrosefalisi olan hastalarda bulunmuştur. Ciddi organ ve hücre hasarı olan hastalarda (spina bifida occulta, spinal meningosel ve meningomiyelosel) TOS ve Osİ bir miktar daha yüksek bulunmuştur. (tablo-4, TOS: ortalama standart sapma $11,54 \pm 3,31$, $p;0,02$, Osİ: ortalama standart sapma $0,97 \pm 0,30$, $p;0,01$). Bu sonuç, antioksidan savunma mekanizmaların bu tür hastalarda (OHD li hastalarda) yetersiz olduğuna düşündürür ve buna karşı önlemlerin alınması için ileri araştırmalar yapılmasını gerektirir.

OHD ile doğan bebeklerde vertebral kanalın kemik yapısının kapanmasında çeşitli defektler mevcuttur. OPN, osteoblatlarda ve fibroblastlarda bulunur ve sekresyon sonrası kemiğin büyümesinde, gelişmesinde ve mineralizasyonunda işlev görür. OPN, osteoklastlarda hücre zarında bulunan vitronektin adlı reseptörü ile bağlandıktan sonra, bağlandığı osteoklastları mineralize kemik matriksine bağlar. Ayrıca yeni gelişen kemik dokusunda salgılanan OPN ise hidroksiapatit ile yüksek afinitesi ile bağlanarak öncesinde mineralize kemik matriksine taşıdığı osteoklastlarla hidroksiapatit ile bağlar (110).

OHD olan hastalarda kemik defektlerin yanı sıra beyin ve spinal kordta çeşitli derecede anomaliler mevcut olabilir. OPN Merkez Sinir Sisteminde (MSS) ekstrasellüler matrikste bulunur ve MSS hasarlanmış hücrelerin tamirinden sorumlu olan mikroglia hücrelerinin aktivasyonularını sağlayarak hasarlanmış nöral dokunun onarımında önemli rol oynar (94).

Açık spinal disrafizmi (meningosel, meningomyelosele vs.) olan hastalarda, normal anatomik doku olmadığı için beyin-kan bariyerinin bozuk olması da söz konusudur. Kan-beyin bariyeri bozulunca oksijen ve glukozun dengesi bozulur (111)Yapılan bir araştırmada farelerin beyininde ameliyat ile fokal serebral iske mi oluşturulmuştur. Ameliyat öncesi ve sonrası interventrikular BOS içine OPN verilmiştir. OPN etkisi altında beyin hücrelerinde bulunan protein kinazın Akt ve p42 / p44 MAPK fosforilasyonu artırılarak iske mi alanı OPN ile tedavi gören farelerde bu alan OPN tedavi görmeyen farelere kıyasla daha küçük bulunmuştur. Glukoz ve oksijen eksikliğinde, OPN'nin beyin-kan bariyerin ve beyin hücreleri üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (112).

Çalışmamızda OHD hastaları ile kontrol grubun (sağlıklı bireyler) arasındaki TOS ve oksidatif stres indekslerinin hasta grubunda daha yüksek olduğunu tespit ettik (tablo-3). Oksidatif streste hasar olan dokularda ve vücut sıvılarında anlamlı şekilde OPN ekspresyonu artmaktadır. Oksidatif strese duyarlı dokuların oksidatif etkilerine karşı OPN'in koruyucu rolü olduğu düşünülmektedir. (113) Çalışmamızda da literatür ile uyumlu bir şekilde OHD hastalarında anlamlı bir şekilde OPN yüksek tespit edilmiştir (tablo-3).

OPN, inflamatuvar ve immün reaksiyonlarda makrofaj ve lenfositlerde bulunan reseptörler ile etkinleşerek hücre sel uyarıyı ve hücre göçünü teşvik eder. OHD hastalığı da inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilebileceği için OPN bu hastalarda bu nedenle yüksek olabilir. (114) OPN, Lipopolisakkaritler (LPS) ile indüklenir ve Nitrik Oksit Sentaz (iNOS) ekspresyonunu inhibe ederek Nitrik Oksit (NO), TNF-a ve IL-6'nın salınımı azaltır. Bu şekilde, inflamatuvar dokularda enflamasyonu azalttığı düşünülmektedir (115).

Bazı kanser türlerinde (oligodndroglioma gibi) onkojenik potansiyeli belirlemede OPN'in rolü olduğunu düşünüyor. OPN, Sitokine like fosfoglikoprotein grubunda olması nedeni ile ekstraselüler matrikste bulunur ve ekstraselüler matrikste kalsiyum bağlayıcı rolü vardır. OPN,

integrinler ve CD44 aracılığı ile protein sentezindeki translasyonel modifikasyonu düzenleyerek kanser oluşum sinyali yollarını düzenlediği de tespit edilmiştir (116; 117).

Bir başka çalışmada; 425 Multiple Sclerosis (MS) olan hasta ve 688 kontrol grupta OPN haplotiplerinin dağılımı değerlendirilmiş ve haplotip-A homozigotlar, AA olmayanlarla arasında MS gelişme riski yaklaşık 1.5 daha düşük tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada MS atağı sırasında OPN'in bazı hastalarda yüksek olduğu ve bu OPN değeri yüksek olanların remisyon sürecinin daha hafif geçiş gösterdiği tespit edilmiştir. Bu veriler OPN seviyesinin hem MS gelişimini hemde MS'in ilerlemesini etkileyebileceğini göstermektedir (118).

Bir çalışmada, 6-hydroxydopamine (6-OHDA) kullanarak sıçanlara substantia nigra (SN) içerisine uygulama yapıldı. Bir zaman sonra tirozin hidroksilaz (TH) SN hücrelerin kaybına neden olduğu; buna paralel olarak mikroglia da OPN ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bu da nigral hücre sağkalımında önemli bir regülatör olarak görünmektedir ve Parkinson hastalığında nöroproteksiyonu sağlamasında rolüne işaret etmektedir (119).

OPN'nin nörodejeneratif hastalıklarda protektif rolü olduğundan, OPN'nin Alzheimer hastalığının (AD) hipokampusunda (59-93 yaş arası) ve kontrol grup beyinler ile karşılaştırılması yapılmıştır. Piramidal nöronların sitoplazmasında OPN'nin immünohistokimyasal lokalizasyonu bildirilmiştir. AD beyinlerinde, nöron OPN ekspresyonunda kontrol grubun beyinine göre %41'lik gibi önemli bir artış olduğu tespit edilmiştir. Bu da OPN'nin AD'de anormal nöron hücrelerinde nöronal remiyelinasyona neden olabileceğini düşündürür (120).

Malign gliom olan hastalarda retrospektif kohort çalışması yapılmış, OPN değerleri parafine gömülmüş dokularda tespit edilmiştir. Tümörlerin hacimleri radyasyon öncesi ve sonrası BT ve MR ile hesaplanmıştır. Bu çalışmanın sonunda OPN bir endojen hipoksi markeri olarak bilirlenmiştir (121).

OPN nin böbrek taşı oluşumu üzerinde de çeşitli çalışmalar devam etmektedir (122). OPN IL-12'yi indükleyerek ve makrofajlarda IL-10'u salınımı inhibe ederek, inflamatuvar durumlarda Th1 cevabını artırmaktadır. İnflamasyon ile karakterize olan hastalıklarda plazma OPN seviyesinin arttığı görülmüştür (87).

Koroner arter kalsifikasyonu olan 64 hastada koroner kalsiyum skorları (KKS) hesaplanmış ve açlık kan serum örneklerinde OPN ve Fetuin A seviyeleri araştırılmıştır. Sonra KKS ile ilişkisi araştırılmış ve serum OPN seviyeleri KKS ile orta derecede anlamlı fark gösterdiği belirlenmiş, ancak serum Fetuin a seviyelerinin KKS ile anlamlı farklı olduğu tespit edilememiştir. OPN'nin vasküler kalsifikasyon inhibitörü olduğu gösterilmiştir (123).

OHD ile doğan çocuklar (vaka grubu; 80) ile sağlıklı bireyler (kontrol grubu;85) arasında bakılan OPN değerleri çalışmamızda anlamlı fark göstermiştir (tablo-3, $p < 0,05$). OPN kontrol grubumuzda daha yüksek tespit edilmiştir (tablo-3, OPN kontrol grupta ortalama standart sapma $6,74 \pm 3,45$; vaka grubu ortalama standart sapma $4,69 \pm 2,90$). Bu da bize gelişim sırasında OHD'den etkilenmeyen spinal kanalı oluşturan kemik dokuda normal gelişimi, büyümeyi ve mineralizasyonunu sağlayan hücrelerde (osteoblast, osteoklast, fibroblast vs.) OPN sentezi ve sekresyonunun normal olduğunu göstermektedir. OPN'nin omurga gelişimi için önemli rolü olduğu gösterildi.

Çalışmamızın devamında OHD olan hastaları 3 gruba ayırdık sonra (grup-1; spina bifida occulta, grup-2; meningomiyelose ve meningose, grup-3; konjenital hidrosefali) gruplar arasındaki OPN değerlerini inceledik ve osteopontinde bütün gruplar arasında anlamlı bir fark tespit ettik (tablo-4, $p < 0,05$).

Nörolojik defisiti olmayan, beyin parenkimi normal gelişmiş (BBT), kapalı tip OHD ile 1.grup- spina bifida occulta 22 hastada (%27,5) OPN değeri en yüksek bulunmuştur (tablo-4, OPN standart sapma $6,92 \pm 3,70$).

Bunu takiben orta derecede nörolojik defisiti olan, geniş ve gergin fontaneler, yaygın ventrikulomegali ve beyin parenkimi aplazisi veya hipopazisi olan (BBT) 3.grup- konjenital hidrosefali olan 32 hastada (%40) OPN değeri orta seviyede bulunmuştur (tablo-4, OPN standart sapma $4,36 \pm 2,12$).

Ciddi nörolojik kayıpları olan (alt ekstrimiteler paraplejik), omurga kanalından açık vertebral defektlerinde dışarı doğru fıtıklaşmış spinal kord ve meninklslerinde ciddi hasarı olan hastalarda 2.grup- spinal meningose ve meningomiyelose toplam 26 hastada (%32,5) OPN değeri en düşük bulunmuştur (tablo-4, OPN: ortalama standart sapma $3,22 \pm 1,68$).

Korelasyon analizinde OPN, TOS, Fetuin A, Osl  pozitif yönde korelasyonu saptandı (korelasyon grafiği).

OHD'li hastaların kliniği daha iyi ve spinal kanalın açıklığı daha hafif formu olanlarda, OPN seviyeleri yüksek tespit edillerek kemik dokuya ve MRS gelişimine olumlu katkısı gösterildi. Bu nedenle, OPN içeren terapotik ilaçlar geliştirilerek, OHD riski altında olan anne adaylarına veya OHD olan erken postnatal dönemde yenidoğan bebeklere BOS içine enjekte edilerek uygulanabilir. Spinal kanalı oluşturan kemik dokudaki OPN osteoblastların ve osteoklastların yzerinde induktif etkisi ile bu hücrelerin proliferasyonunu arttırarak, spinal ve cranial disrafizmlerin oranları ve dereceleri d şurebilir. N roprotektor olarak normal sinir sistemi gelişimi için önemli bir parametredir. Bunun yanında OPN'nin yüksek oranda bulunduğu besinlerin (süt, kemik suyu) gebelik sırasında bolca alınması önerilebilir.

Klinik taramalarda ve hastalığın prognozu için OPN biyomarker olarak kullanabilir. Çalışmamızda Fetuin A'nın plazma seviyelerini tespit ettik ve OHD'li hastalarda Fetuin A'nın katkı payını kanıtlamaya çalıştık.

Bazı hastalıklarda (şiddetli karaciğer hasarı, siroz, akut viral hepatit, kanser (124) gibi) Fetuin A'nın sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir (125).

Bir çalışmada akut koroner sendromlu + kalp kapak kalsifikasyonu olan 95 hasta ve akut koroner arter hastalığı olan, ancak kalp kapak kalsifikasyonu olmayan 81 hasta incelenmiştir. Bu çalışmada akut koroner sendromu ve kalp kapak kalsifikasyonu olan hastalarda serum fetuin-A seviyeleri anlamlı derecede düşük saptanmıştır ve fetuin-A negatif akut faz reaktanı olduğu tespit edilmiştir (126).

Fetuin-A'nın, yriner sistemindeki taş oluşumu etiopatogenezindeki rolünün araştırıldığı bir çalışmada; fetuin A seviyesinde anlamlı bir farklılık tespit edilememiş, ancak OPN ile zayıf derecede pozitif yönde ilişki tespit edilmiştir (127).

Absans tipi epilepsinin tanısını, tedavisini ve prognozunu belirtmek amacı ile 1, 3, 6 aylık erkek sıçanların cortex ve thalamus beyin dokularında izole edilmiş ve gruplar arasındaki fetuin

A'nın ekspresyon düzeyleri karşılaştırılmış olduğu çalışmada; alınan beyin cortex ve thalamik doku incelemelerinde fetuin A ekspresyonu saptanmamıştır. Bu çalışmada, yaşa göre absans tipi epilepsinin patogenezinde fetuin-A'nın rolünün olmadığı sonucuna varılmıştır (128).

Alzheimer hastalarının BOS incelemesinde fetuin-A değerlerinin azaldığı bilirse de patogenezindeki rolü hala araştırılmaktadır. Alzheimer hastalığının patogenezinde, vaskular ve inflamatuvar faktörlerin rolü bilinmektedir. Fetuin-A plazmada bol bulunan bir proteindir. 65 yaş ve üstü Alzheimer hastalığı olan ve kontrol grubu arasında plazma fetuin A'nın araştırıldığı çalışmada; Alzheimer hastalığı olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla plazma Fetuin-A değeri çok daha düşük tespit edilmiştir. Fetuin-A'nın düşük değerleri antienflamatuvar plazma proteini olarak serebral iskemi ile seyreden Alzheimer hastalığının gelişiminde ve ilerlemesinde risk faktörü olduğu gösterilmiştir (129).

Gebeliğin ikinci trimestrinde, amniyosentez ile alınan amnion sıvı örneklerinde sitogenetik bir araştırmanın yapıldığı çalışmada; Grup 1 Down sendromlu kariyotip olan hastalar ile grup 2 normal kariyotipi olan hastalar arasındaki Fetuin A seviyeleri incelenmiştir. Bu çalışmada, grup 1 Down sendromlu kariyotip olan hastalarda fetuin A seviyesi anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir. Bu çalışmada azalmış Down Sendromlu fetüslerin gelişimi üzerinde düşük fetuin A değerlerinin etkisi olabileceği sonucuna varılmıştır (130) Buna benzer bir çalışma Yunanistan'da yapılmıştır. Bu çalışmada ise kromozomun 21. çiftinde trisomisi tespit edilen fetüslü gebelerden ve euploid kromozomu tespit edilen fetüslü gebelerde; ikinci trimesterde amniyosentez ile amniyon sıvısı alınmıştır. Alınan amniyon sıvılarındaki Fetuin A incelemelerinde kromozomun 21. çiftinde trisomisi tespit edilen fetüslerde Fetuin A'nın daha düşük olduğu görülmüştür (131).

Genetik olarak programlanmış normal kemik oluşumu osteogenezis olarak bilinir. Bazı dokularda ektopik mineralizasyonun oluşması ise patolojik kalsifikasyon olarak bilinir. Fetuin-A proteini, kalsiyum ve fosfat gruplarını birbirine bağlayarak daha büyük agregatları oluşturur. Oluşturulmuş büyük agregatlar albümin ve asidik plazma proteinleri ile bağlanarak kolloid hale gelip mineral iyonları stabilize eder. Fetuin-A mineral taşıyıcı protein olup, hücre veya dokularda sınırlı bir şekilde hareket eden lokal inhibitörleri tamamlayan patolojik mineralizasyonun inhibitörüdür. Fetuin-A eksikliği yumuşak doku kalsifikasyonuna neden olur (73).

Fetuin-A, kemikte yüksek oranda bulunur ve tüm kollajen olmayan kemik proteinlerinin % 25'ini oluşturur. Bu nedenle farklı kemik fenotipleri olan farelerde kemik oluşumu ve büyümesi araştırılmıştır. Kemik fenotipinde Fetuin A ekspresyonu eksik olan farelerde kondrositlerinin olgunlaşmasının bozulduğu ve femurların daha yavaş uzadığı rapor edilmiştir. Fetuin-A kemik fenotipinde defekti olmayan farelerde, yaşla birlikte kemik oluşumu arttığı, osteogenez ve kemik büyümesi için Fetuin A'nın gerekli olduğu gösterilmiştir (132; 73).

Bizim çalışmamızda, kontrol grubu ile hasta grubu arasındaki incelemede fetuin A seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (tablo 3,p=0,00). OHD olan hasta grubunda (80 vaka), kontrol grubuna (85 vaka) göre Fetuin A düzeyleri bir miktar daha düşük tespit edilmiştir (tablo-3,Fetuin A kontrol grupta ortalama standart sapma $2,40\pm 0,98$; vaka grubu ortalama standart sapma $1,03\pm 0,48$). Yenidoğan bebeklerde Fetuin A major plazma proteini olduğu halde, OHD olan hastalarda Fetuin A'nın sentezi ve sekresyonunda azalma olduğu tespit edildi. Fetuin A'nın düşük seviyelerde olması kemik ve sinir sistemi dokularının gelişimini olumsuz yönde etkiler. Özellikle Fetuin A seviyesinin düşük olması beyin dokusundaki kan-beyin bariyerinin tam olarak gelişimini olumsuz yönde etkiler. Çünkü, Fetuin A eksikliği endotel hücreleri tarafından oluşturulan sıkı bağlantıların gevşek olmasına neden olmaktadır (133). Gebelik sürecinde Fetuin A değerinin düşük olmasında spontan abortus ve erken doğum risklerinin yüksek olduğu görülmüştür (83; 131).

Çalışmamızın devamında OHD olan hastaları 3 gruba ayırdık (grub-1; spina bifida occulta, grub-2; meningomiyelose ve meningose, grub-3; konjenital hidrosefali). Sonra gruplar arasındaki Fetuin A değerlerini inceledik ve bütün gruplar arasında anlamlı bir fark tespit ettik (tablo-4, p =0,00).

1.grup- spina bifida occulta 22 hastada (%27,5) Fetuin A değeri en yüksek bulunmuştur (tablo-4, Fetuin A standart sapma $1,24\pm 0,54$). Bunu takiben orta değerler

2.grup- spinal meningose ve meningomiyelose 26 hastada (%32,5) bulunmuştur. (tablo-4, Fetuin A: ortalama standart sapma $1,04\pm 0,61$). 3.grup- konjenital hidrosefali olan 32 hastada (%40) Fetuin A değeri en düşük seviyede bulunmuştur (tablo-4, Fetuin A standart sapma $0,87\pm 0,21$). Bu verilere göre, Fetuin A'nın beyin dokusunun gelişimi, kan-beyin bariyerinin korunması ve beyindeki endovaskular yapıların gelişiminde rolü olduğu sonucuna varılmıştır. Çünkü daha az gelişmiş beyin parankim dokusu olduğu düşünülen ve BBT incelemede hidrosefali

tespit edilen hastalarda Fetuin A değerleri hidrosefalisi olmayan hastalara gore daha duşuk seviyelerde tespit edilmiştir.

Fetuin A ile TAS değerleri arasında negatif yonde bir korelasyon saptanmişken, Fetuin A ile TOS, Osİ ve OPN değerleri arasında ise pozitif yonde bir korelasyon saptanmiştır (korelasyon grafiği).



6. SONUÇ

1. Orta Hat kapanma Defekti ile doğan bebeklerde, antioksidan mekanizmanın yetersiz olduğu görülmüştür.

2. TOS ve oksidatif stresin arttığı durumlarda, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kalması sonucu organ hasarı oluşumu (kranial ve spinal disrafizm gibi) görülmüştür.

3. Orta Hat kapanma Defekti oluşumu ile oksidatif stres arasında paralel yönde korelasyon olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stres altında, ROS miktarında artma olur. Bu durum, hücre membranlarına, proteinlere ve en önemlisi DNA yapısına hasar vererek hücresel yıkıma (kemik ve sinir dokusunda) neden olur. Oksidatif stres değerleri ne kadar artarsa, doku ve organ hasarına bağlı OHD ile doğan bebeklerdeki malformasyon şiddeti de o kadar artar.

4. Artmış oksidatif strese bağlı olarak gelişen Orta Hat kapanma Defektli bebeklerdeki OPN değerleri, kontrol grubuna göre daha düşük olarak tespit edilmiştir. Düşük OPN değerleri olan hastalarda kemik matriksinde oluşan doku hasarına bağlı olarak osteoblast aktivitesi de azalmış olur.

5. OPN değerleri azalınca Orta Hat kapanma Defekti oluşumunda artış saptanmıştır.

6. Orta Hat kapanma Defekt ile doğan hastalarda, Fetuin-A değerleri ne kadar azalmış ise sinir dokusundaki hasarın derecesi de o kadar yüksek olarak tespit edilir.

KAYNAKLAR

1. Agahan Unlu, Celal Bagdatoglu, Cokalp Silav, Varol Aydın, Önder Cuney, Mehmet Selçuki. Orta Hat Kapanma Kusurlarında Kalsiyumun Önemi. Türkiye : Turknoroşirurji Dergisi , 2001; 11: 111 – 6.
2. Northrup H, Volcik Ka. Spina Bifida And Other Neural Tube Defects. Houston, Texas, Usa Curr Probl Pediatr Nov-Dec, 2000; 30(10):313-32.
3. Tunçbilek, Ergül. Türkiye'deki Yüksek Nöral Tüp Defekti Sıklığı Ve Önlemek İçin Yapabilecekler. Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi, 2004; 47: 79-84.
4. Netter, Frank H. Atlas Of Human Anatomy Philadelphia Saunders Elsevier, 2014; 163-164.
5. Soner Duru, Erhan Türkoğlu. Miyelomeningosel. Düzce, Türkiye Türk Nöroşirurji Dergisi , 2013; 2(23): 226-32.
6. Yıldırım, Mehmet. İnsan Anatomisi. İstanbul : Alemdar Ofset, 2001; 248-250.
7. Copp, Nicholas D. E. Greene And Andrew J. Development Of The Vertebrate Central Nervous System. Uk Prenat Diagn , 2009, Cilt 29: 303–11.
8. Yapıcı, Zuhale, Sinir Sisteminin Doğumsal Hasarları Ve Gelişimsel Hastalıkları, 29.5.2009.
9. Sara Zarko Bahar, Edip Aktin. Sinir Sisteminin Kısa Anatomisi. Türkiye Sinir Sisteminin Semiyolojisi, 22.02.2009; 2: 13-7.
10. Paridaen Jt, Huttner Wb. Neurogenesis During Development Of The Vertebrate Central Nervous System. Germany Embo Rep, Apr 2014; 15(4):351-64.
11. Copp, Nicholas D.E. Greene And Andrew J. Neural Tube Defects. London, Uk Annu Rev Neurosci, 2014; 37: 221–42.
12. F Sahin, M Selcuki, N Ecin, A Zenciroglu, A Unlu, F Yilmaz, N Mavis, And S Saribas. Level Of Conus Medullaris İn Term And Preterm Neonates. Ankara, Turkey Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, Jul, 1997; 77(1): 67–9.
13. Simge Aykan Zergeroğlu, Erhan Nalçacı. Santiago Ramon Y Cajal Ve Nöron Doktrin. Ankara Turk J Neurol, 2015; 21:81-4.
14. M. Eyüp Altunkaynak, Bünyami Ünal. Periferik Sinir Sistemi Destek Hücrelerine ve Miyelinizasyona Genel Bakış. The Eurasian Journal of Medicine. Nisan 2007; 39, 49-54.

15. Üngüren, Engin. Beynin Nöroanatomik Ve Nörokimsyal Yapısının Kişilik Ve Davranış. Alanya Uluslararası Alanya İşletme Fakültesi Dergisi, 2015; 7(1): 193-219.
16. Annie Lo, Dora Polšek, And Simrita Sidhu. Estimating The Burden Of Neural Tube Defects İn Low– And Middle–İncome Countries. Uk J Glob Health, Jun, 2014; 4(1): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073251/>, Erişim tarihi: 2.5.2018.
17. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang Bl, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J., Sniezek Je, Cannon Mj, Rosenthal J. Describing the prevalence Of Neural tube defects worldwide. USA, Plos One, April 2016; 11 (4): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27064786>, Erişim tarihi: 3.5.2018.
18. Nancy C. Rose, Michael T Mennuti. Fetal Neural Tube Defects Diagnosis, Management, And Treatment. USA, Glowm, April 2009; 1756-2228.
19. Kumar A, Singh Hn, Pareek V, Raza K, Dantham S, Kumar P, Mochan S, Faiq Ma. A Possible Mechanism Of Zika Virus Associated Microcephaly Imperative Role Of Retinoic Acid Response Element (Rare) Consensus Sequence Repeats İn The Viral Genome. İndia : Front Hum Neurosci, Aug 9, 2016; 10:403-4.
20. Utku Adilay, Bülent Güçlü, Eren Altun. Farklı Bilgisayarlı Tomografi Radyasyon Dozlarının Tavuk Embriyosunda Nöral Tüp Defekti Gelişimine Etkisi. Balıkesir Türk Nöroşirurji Dergisi 2018; 1(28): 267-76.
21. Manisha Goyal, Ashok Gupta, Manish Sharma, Priyanshu Mathur, And Naresh Bansal. Fetal Valproate Syndrome With Limb Defects An Indian Case Report. Article Id 3495910, 4 Pages, İndia Case Reports İn Pediatrics, 2016; 1-4.
22. Jarmasz Js, Basalah Da, Chudley Ae, Del Bigio Mr. Human Brain Abnormalities Associated With Prenatal Alcohol Exposure And Fetal Alcohol Spectrum Disorder. Canada : J Neuropathol Exp Neurol, 1 Sep 2017; 76(9):813-33.
23. Adibah Sahmat, Renuka Gunasekaran, Siti W. Mohd-Zin, Lohis Balachandran, Meow-Keong Thong, Julia P. Engkasan, Dharmendra Ganesan, Zaliha Omar, Abu Bakar Azizi, Azlina Ahmad-Annur, And Noraishah M. Abdul-Aziz. The Prevalence And Distribution Of Spina Bifida İn A Single Major Referral Center İn Malaysia. Front Pediatr, 2017; 5: 237-8.
24. Sümeyye Çoruh Kaplan, Cüneyt Göçmez , Mansur Dağgüllü. Myelodisplazik Hastalarda Nöroürolojik Komplikasyonlar. Diyarbakır : 2014; 41(1): 234-7.

25. Muharrem Çidem, Neval Bozok Arat, Murat Uludağ, Murat Özkaya, Kerem Gün, İlhan Karacan. Gizli Spinal Disrafizm Ve Skolyozlu İki Erişkin Olgu. İstanbul Abant Med J., 2014; 3(2):183-5.
26. Zoha Kibar, Ciprian M. Bosoi, Megan Kooistra, Sandra Salem, Richard H. Finnell, Patrizia De Marco, Elisa Merello, Alexander G. Bassuk, Valeria Capra And Philippe Gros. Novel Mutations İn Vangl1 İn Neural Tube Defects. Canada Hum Mutat, Jul 2009; 30(7): 706–15.
27. Kancherla V, Ibne Hasan Mos, Hamid R, Paul L, Selhub J, Oakley G, Quamruzzaman Q, Mazumdar M. Prenatal Folic Acid Use Associated With Decreased Risk Of Myelomeningocele A Case-Control Study Offers Further Support For Folic Acid Fortification İn Bangladesh. Plos One 30 Nov 2017; 12(11):
28. Yamamoto S, Wada Y. Awareness. Use And İnformation Sources Of Folic Acid Supplementation To Prevent Neural Tubedefects İn Pregnant Japanese Women. Japan Public Health Nutr 21, Nov 2017; 1-8.
29. Kırdar, Tufan Hiçdönmez . Spinal Lipomlar: Lipomyelomeningocele Ve Filum Terminale Lipomu Spinal Lipomas: Lipomyelomeningocele And Lipoma Of The Filum Terminale. İstanbul, Türkiye Türk Nöroşirürji Dergisi, 2013; 23(2): 244-9.
30. Mesut, Zeren. Spinal Disrafizimli Çocuklarda Üriner Sistemin Değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul – 2009; 24-5.
31. Kutsi Köseoğlu, Yelda Dayanır, Merter Keçeli, Alırıza Odabaşı. Akranı'nın İntrauterin Ultrasonografi Bulguları Olgu. Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2003; 10(2): 95-7.
32. Nureddin Yüzkat, Enver Sosuncu, Lokman Soyoral, Muhammed Bilal Çeğin, Uğur Göktaş. Anensefalik Bir Olguda Yaşama Tutunma Çabası Nöral Tüp Defektlerine Bir Bakış. Van Tıp Dergisi 2016; 23(1): 115-7.
33. Özgünen, Tuncay. Ultrasonografi İle Fetal Santral Sinir Sistemi Anomalilerinin Tanısı. Adana Dergipark, 2003; 12: 77-8.
34. Ercan Yılmaz, Tünay Efetürk, Tuncay Nas. Birinci Trimesterde Prenatal Anensefali Tanısı. Ankara Perinatoloji Dergisi, Agustos 2007; 15(2): 73-76.
35. Mutluer, Saffet. Ensefalosel Ve Kranial Meningosel. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi, 2007; 3(1):1-7.
36. Sakharov Av, Roginskiy Vv, Kapitanov Dn, Ivanov Al, Shelesko Ev, Gorelyshev Sk, Evteev Aa, Lemeneva Nv, Zinkevich Dn, Kochkin Ya, Ozerova V1, Satanin. Modern

- Diagnosis And Treatment In Children With Congenital Basal Encephalocele. La Russia Burdenko's Journal Of Neurosurgery, 2017; 81(3): 30-8.
37. Zatterale A, Della Pietra B, Perna A, Pozzolo S, Camera G. Iniencephaly Description Of A Case. Napoly Pathologica, Dec, 1995; 87(6):726-8.
38. Chen, Chih-Ping. Prenatal Diagnosis Of Iniencephaly Taipei, Taiwan. Taiwan J Obstet Gynecol, September 2007; 46(3): 199-208.
39. Ahmet Kavaklı, Hanefi Yıldırım, Murat Ögetürk, İlter Kuş, Evren Köse, Mustafa Sarsılmaz. Pediküler Kemik Defektinin Eşlik Ettiği Asemptomatik Adult Diastematomyelia Bt Ve Mrg Bulguları. Elazığ Fırat Tıp Dergisi, 2007; 12(4): 303-5.
40. Mehmet Selçuki Omit Trakya . Torakal Diastematomyeli. İzmir Turk Noroşirurji Dergisi, 1989; 1: 86-7.
41. Selçuki, Mehmet. Kısa, Kalın Ve Yağlı Filum Terminale. Manisa, Türkiye Türk Nöroşirürji Dergisi, 2013; 23(2): 233-7.
42. Mehmet Tatlı, Aslan Güzel, Özen Karadağ. Gergin Omurilik Sendromu. Sivas : C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi , 2004; 26 (3):149–52
43. Mehmet Selcukı, Mesut Mete, Mustafa Barutcuoglu, Yusuf Kurtulus Duransoy, Ahmet Sukru Umur, Deniz Selcukı. Tethered Cord Syndrome In Adults Experience Of 56 Patients. Manisa, Turkey Turkish Neurosurgery, 2015; 25 (6), 922-929.
44. Tarek P, Sunna, , Harrison J. Westwick, Msc, Fahed Zairi, İlyes Berania, And Daniel Shedid. Successful Management Of A Giant Anterior Sacral Meningocele With An Endoscopic Cutting Stapler: Case Report. Montreal, Quebec, Canada J Neurosurg Spine, 2016; 24: 862–6.
45. Hayatı Atabay, Celal İplikcioglu, Yusuf Kuyucu, Serdar Coşkun, Erdem Cotelı. Asemptomatik İntratorasik Meningosel: Olgu Sunumu. İzmir : Turk Noroşirurji Dergisi , 1995; 5: 97 – 9.
46. Hayati Atabay, Celal İplikcioglu. Spina Bifida Ve Meningomiyelosel . Turkey : J SSK Tepecik Hosp , 1994; 4(1-2-3): 14-19.
47. Yesim Coskun, Ipek Akman, Mustafa Kemal Demir, Ozlem Yapicier, And Salih Somuncu. A Case Of Split Notochord Syndrome: Presenting With Respiratory Failure In The Neonatal Period. İstanbul, Turkey : Intractable Rare Dis Res., May, 2016; 5(2): 121–3.
48. John C. Faris, James E. Crowe. The Split Notochord Syndrome. Usa : Journal Of Pediatric Surgery, August 1975; 10(4): 467–72.

49. Martinelli, A. Agangi D. Paladini P. Bagolan G. M. Maruotti P. Split Notochord Syndrome Variant: Prenatal Findings And Neonatal Management. USA : Prenatal Diagnosis, January 2005; 25(1): 23-7.
50. Barutçuoğlu, Mustafa, Umur, Ahmet Sukru,Özdemir, Seymen; Mete, Mesut,Selçuki, Mehmet . Double Split Cord Malformations İn A Child: Types I And Iı At 2 Different Levels İn The Same Route: Report Of A Rare Case. Turkey : Neurosurgery Quarterly,Wolters Kluwer, November 2015; 25(4): 495-8.
51. Mirza B, Sheikh A. Split Notochord Syndrome With Neuroenteric Fistula. Lahore, Pakistan. : J Pediatr Neurosci. Jan, 2011; 6(1): 87-8.
52. Coskun Y, Akman I, Demir Mk, Yapicier O, Somuncu S. A Case Of Split Notochord Syndrome: Presenting With Respiratory Failure İn The Neonatal Period. Turkey : Intractable Rare Dis Res., May, 2016; 5(2):121-3.
53. Ali Karaman, Hatip Aydın, Bilge Geçkinli. Kaudal Regresyon Sendromu: Bir Olgu Sunumu . İstanbul : J Kartal Tr, 2015; 26(1): 80-2.
54. S. A. Lynch, Y. Wang, T Strachan, J. Burn, And S. Lindsay. Autosomal Dominant Sacral Agenesis: Currarino Syndrome. UK : J Med Genet., Aug, 2000; 37(8): 561–6.
55. Saffet Tüzgen, Nurperi Gazioğlu, Mehmet Yaflar Kaynar, Beyhan Tüysüz, Cengiz Kuday. Kaudal Regresyon Sendromu: Olguların Nöroflirürji Açısından Değerlendirilmesi. İstanbul : Perinatoloji Dergisi, Mart 2001; 9(1):25-30.
56. Aydın K, Sencer S, Minareci O. Thoracocervical Dorsal Dermal Sinus Associated With Multiple Vertebral Body Anomalies. Turkey : Neuroradiology, Dec, 2001; 43(12): 1084-6.
57. Shah Jr, Joshi V, Patkar D. Dorsal Dermal Sinus With İntramedullary Abscess Formation. India : Australas Radiol., Dec, 2007; 51: 205-9.
58. Scott Elton, And W. Jerry Oakes. Dermal Sinus Tracts Of The Spine. Birmingham, Alabama: Neurosurg Focus , 2001; 10(1): 4-5.
59. Işık, Nejat. Chiari Malformasyonları Ve Siringomiyeli . İstanbul, Türkiye : Türk Nöroşirürji Dergisi, 2013; 23(2): 185-94.
60. Ömer İyigün, Zeki Şekerci,Necip Mercan, Mehmet Kocabaş,Cemil Rkunt,Fahrettin Çelik. Kranial Ve Spnal Disrafizm. Samsun ÖMÜ Tıp Dergisi, 1992; 9: sayfa no
61. Selçuki M, Manning S, Bernfield M. The Curly Tail Mouse Model Of Human Neural Tube Defects Demonstrates Normal Spinal Cord Differentiation At The Level Of The Meningomyelocoele: İmplications For Fetal Surgery. Manisa, Turkey : Childs Nerv Syst., Jan, 2001; 17(1-2):19-23.

62. Mutluer, Saffet. Hidrosefalinin Tanımı Ve Bos Dolanımı. Türkiye : Turkiye Klinikleri J Neurosurg, 2015; 5(1): 4-6.
63. Baş, Nuri Serdar. Hidrosefalide Epidemiyoloji: İnsidans Ve Prevalans. Türkiye : Turkiye Klinikleri J Neurosurg, 2015; 5(1):7-9.
64. Durua, Soner İntrauterin Hidrosefali Ve Tedavisi. Turkiye: J Neurosurg, 2015; 5(1): 87-91.
65. Vural, Murat. Hidrosefalide Ayırıcı Tanı. Turkiye : Klinikleri J Neurosurg-Special Topics, 2015; 5(1): 29-31.
66. Ali Annagür, Hüseyin Altunhan, Orhan Özbek, Banu Turgut Öztürk, Rahmi Örs. Doğuştan Hidrosefalinin Nadir Bir Nedeni Olarak Tip-1. Türkiye : Türk Ped Arş , 2013; 248-50.
67. Selçuk Göçmen, Ahmet Çolak. Pediatrik Hidrosefali Sınıflaması Ve Patofizyoloji. Türkiye : Türk Nöroşirürji Dergisi , 2013; 23; 174-9.
68. Etuş, Volkan. Clinical Presentation Of Hydrocephalus İn Children. Turkiye : Turkiye Klinikleri J Neurosurg-Special Topics 2015; 5(1): 19-21.
69. Çataltepe, Oğuz. Hidrosefal:Sınıflama,Patofizyoloji, Klinik Ve Tedavi. Turkiye : Temel Nöroşirürji, 2005; 2: 1446-51.
70. Funda Evcili, Gülbahtiyar Demirel, Z.Burcu Yurtsal, Emine Altun Yılmaz. Yenidoğan Tarama Testleri Eğitiminin Annelerin Bilgi Düzeyine Etkisi . Gümüşhane : Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2017; 6(1): 80 - 6.
71. Bekir Akgün, Sait Öztürk,Ömer Batu Hergünsel, Fatih Serhat Erol.Obstruktiv Hidrosefalide Endoskopik Üçüncü Ventrikulostomi Ve İntraventriküler Araknoid Kistlerde Ventrikulosistostomi. Elazığ Türk Nöroşirürji Dergisi, 2018; 28(1): 63-4.
72. Gökten Tenekeci, Hakan Özalp. Miyelomeningosel Defektlerinin Rekonstruksiyonunda Dorsal İnterkostal Arter Perförator Fleplerinin Kullanımı. Mersin : Türk Nöroşirürji Dergisi 87 (Pediatrik Nöroşirürji), 2018; 28(1): 264-5.
73. Willi Jahnen-Dechent, Alexander Heiss, Cora Scha`Fer, Markus Ketteler. Fetuin-A Regulation Of Calcified Matrix Metabolism. Germany : Circulation Research, June 10, 2011; 108: 1494-509.
74. Kimy. F. Hümeýra Yerlikayaa, İdris Mehmetođlu. Fetuin-A Ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya : Turkiye Klinikleri J Endocrin, 2012; 7(1): 21-7.
75. Celebi G, Genc H, Gurel H, Sertoglu E, Kara M, Tapan S, Acikel C, Karslioglu Y, Ercin CN, Dogru T. The Relationship Of Circulating Fetuin-A With Liver Histology And Biomarkers Of Systemic İnflammation İn Nondiabetic Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Saudi J Gastroenterol: May-June 2015; 21 (3): 139-145.

76. Strieder-Barboza C, De Souza J2, Raphael W, Lock AI, Contreras Ga. Fetuin-A: A Negative Acute-Phase Protein Linked To Adipose Tissue Function In Periparturient Dairy Cows. East Lansing : J Dairy Sci. Mar, 2018; 101(3): 2602-16.
77. Fernández-Grijalva A1, Aguilar-Lemarroy A2, Jave-Suarez Lf2, Gutiérrez-Ortega A1, Godinez-Melgoza Pa1, Herrera-Rodríguez Se, Mariscal-Ramírez I, Martínez-Velázquez M, Gawinowicz Ma, Martínez-Silva Mg, Cruz-Ramos Ja, Hernández-Gutiérrez R. Guadalajara. Alpha 2hs-Glycoprotein, A Tumor-Associated Antigen (Taa) Detected In Mexican Patients With Early-Stage Breast Cancer. Mexico : J Proteomics, 1 Jan, 2015; 112: 301-12.
78. Sakwe Am, Koumangoye R, Goodwin Sj, Ochieng. Fetuin-A ({Alpha}2hs-Glycoprotein) Is A Major Serum Adhesive Protein That Mediates Growth Signaling In Breast Tumor Cells. J. Usa : J Biol Chem, Dec 31, 2010; Cilt 285(53): 41827-35.
79. Oktan, Mehmet Asi. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Apelin, Fetuin-A Ve D Vitamininin İnsülin Direnci İle İlişkisi. İzmir, 2013;18.
80. Sanchez C, Mazzucchelli G, Lambert C, Comblain F, Depauw E , Henrotin Y. Comparison Of Secretome From Osteoblasts Derived From Sclerotic Versus Non-Sclerotic Subchondral Bone In Oa: A Pilot Study. Belgium : Plos One., Mar 2018; 13(3): 16-7.
81. Takuya Kanno, Kaori Yasutake, Kazunori Tanaka, Shinji Hadano, Joh-E Ikeda. A Novel Function Of N-Linked Glycoproteins, Alpha-2-Hs-Glycoprotein And Hemopexin: Implications For Small Molecule Compound-Mediated Neuroprotection. Japan : Plos One. 2017; 12(10): 1-21.
82. Gail A Laughlin, Linda K. Mcevoy, Elizabeth Barrett-Connor, Lori B. Daniels, Andjoachim H. Fetuin-A, A New Vascular Biomarker Of Cognitive Decline In Older Adults. Oxford : Clin Endocrinol, Jul, 2014; 81(1): 134–40.
83. Salih Burcin Kavak, Ebru Celik Kavak, Askin Sen, Rasit Ilhan, Murat Kaya, Ekrem Sapmaz, Ozgur Arat1, Selçuk Kaplan And Melike Baspinar. Fetuin A Concentration In The Amniotic Fluid Of Fetuses With Down Syndrome . Elaziğ, Turkey : Journal Of Genetic Disorders And Genetic Reports, 2015; 4:1-2.
84. Sudhir P. Sase, Jayashree V.Ganu, Nitin Nagane. Osteopontin: A Novel Protein Molecule. India : Indian Medical Gazette, February 2012; 62-3.
85. Marc D. Mckee, William G. Cole. Pediatric Bone. Canada : Academic Press, (Second Edition) 2012; 2: 9–37.
86. Cantor H, Shinohara MI. Regulation Of T-Helper-Cell Lineage Development By Osteopontin: The Inside Story. USA. : Nat Rev Immunol, Feb, 2009; 9(2):137-41.

87. Susan Amanda Lund, Cecilia M. Giachelli, And Marta Scatena. The Role Of Osteopontin In İnflammatory Processes. USA : J Cell Commun Signal., Dec, 2009; 3(3-4): 311–22.
88. Sathish Kumar Murali, Paul Roschger, Ute Zeit, Klaus Klaushofer, Olena Andrukhova Reinhold G Erben. FGF23 Regulates Bone Mineralization in a 1,25(OH)₂ D₃ and Klotho-Independent Manner. J Bone Miner Res. Jan 2016; 31 (1), 129-142.
89. Agah Elmira, Arshia Zardoui, Amene Saghazadeh, Mona Ahmadi, Abbas Tafakhori, Nima Rızaei. Bir Csf Olarak Osteopontin (Opn) Ve Multipl Skleroz İçin Kan Biyomarkeri: Sistemik Bir Derleme Ve Meta-Analiz. İran, USA : Plos Bir, 2018; 13(1): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5773083/>, Erişim tarihi: 5.5.2018.
90. Standal T, Borset M, Sundan A. Role Of Osteopontin İn Adhesion, Migration, Cell Survival And Bone Remodeling. Norway : Exp Oncol., Sep, 2004; 26(3):179-84.
91. Ramadan A, Afifi N, Yassin Nz, Abdel-Rahman Rf, Abd El-Rahman Ss, Fayed Hm. Mesalazine, An Osteopontin İnhibitor: The Potential Prophylactic And Remedial Roles İn Induced Liver Fibrosis İn Rats. Egypt : Chem Biol Interact, May 5, 2018; 289:109-18.
92. Wen Y, Wang C, Gu J, Yu C, Wang K, Sun X, Sun Y, Wu H, Tong Y, Xia Q, Kong X. Metabolic Modulation Of Acetaminophen-İnduced Hepatotoxicity By Osteopontin. China : Cell Mol Immunol., 7 May 2018; <https://www.nature.com/articles/s41423-018-0033-z>, Erişim tarihi: 20.5.2018.
93. James Ne, , Cantillo E, Oliver Mt, Rowswell-Turner Rb, Ribeiro Jr, Kim Kk, Chichester Co , Disilvestro Pa, Moore Rg, Singh Rk, Yano N, Zhao Tc. He4 Suppresses The Expression Of Osteopontin İn Mononuclear Cells And Compromises Their Cytotoxicity Against Ovarian Cancer Cells. Usa: Clin Exp Immunol., 10 May 2018; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/cei.13153>, Erişim tarihi: 25.5.2018.
94. Yu H, Liu X, Zhong Y. The Effect Of Osteopontin On Microglia. China: Biomed Res Int. 2017; 1-6.
95. Oğuzhan Özcan, Hüseyin Erdal, Gökhan Çakırca, Zafer Yönden. Oksidatif Stres Ve Hücre İçi Lipit, Protein Ve Dna Yapıları Üzerine Etkileri. Hatay, Türkiye : Journal Of Clinical And Experimental Investigations, 2015; 6 (3): 331-6.
96. Mahmut Abuhandan, Mustafa Çalık, Veysi Almaz, Süleyman Geter, Şahabettin Selek, Bülent Koca . Bakteriyel Menenjitli Çocuklarda Tedavi Öncesi Ve Sonrası. Şanlıurfa, Türkiye : Klimik Dergisi , 2012; 25(2): 67-70.
97. Erel, Ozcan. A New Automated Colorimetric Method For Measuring Total Oxidant Status. Şanlıurfa, Turkey : Clinical Biochemistry , 2005; 38: 1103–11.

98. E.I. Saygili, S.N. Aksoy, B. Gurler, A. Aksoy, O. Erel, M. Ozaslan. Oxıdant/Antıoxıdant Status Of Patients With Dıabetic And Senıle Cataract. Gaziantep, Turkey : Biotechnol. & Biotechnol. Eq. , 2010; 24(1): 1648-52.
99. Edebal, Oğuz Han. Prenatal Dörtlü Tarama Testinde Down Sendromu Riski Eşik Değerin Üstünde Çıkan Gebelerin Serumlarında Oksidan/Antioksidan Durumun Araştırılması. Ankara : Türkiye Cumhuriyeti Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2012; 4-7.
100. Mutlu B, Aksoy N, Cakir H, Celik H, Erel O. The Effects Of The Mode Of Delivery On Oxidative-Antioxidative Balance. Adana, Turkey : J Matern Fetal Neonatal Med, 2011; 24(11):1367-70.
101. Hayrullah Karabulut, Mehmet Şükrü Gülay. Antioksidanlar. Burdur : Mae Vet Fak Derg, 2016; 1(1): 65-76.
102. Erel, Ozcan. A Novel Automated Method To Measure Total Antioxidant Response. Sanliurfa , Turkey : Clinical Biochemistry , 2004; 37: 112– 9.
103. Surai Pf, Fisinin V1, Karadas F. Antioxidant Systems İn Chick Embryo Development. Part 1. Vitamin E, Carotenoids And Selenium. Published Online 2016 Mart, 2 (1): 1- 11.
104. Mehmet Uğur Çevik, Abdullah Acar, Yavuz Yücel, Sefer Varol, Eşref Akıl, Adalet Arıkanoglu, Hatice Yüksel. İntraserebral Kanamalı Hastaların Kanında Total Oksidan/Antioksidan Durumunun Araştırılması . Diyarbakır, Türkiye : Tjn , 2013; 19: 1- 2.
105. Altunhan, Hüseyin. Preeklampitik Anne Bebeklerinde Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Seviye Ve Paraoksonaz Düzeyleri. Manisa : Selçuk Üniversitesi Dijital Arşiv Sistemi, 2011; 40-43.
106. Abdullah Alpınar, Emel Torun, Emin Özkaya, Selçuk Uzuner, Ufuk Erenberk. Anne Sütü Ve Mama İle Beslenen Süt Çocuklarında Toplam Antioksidan Düzeylerinin Karşılaştırılması. İstanbul, Türkiye : Türk Ped Arfl , 2012; 47: 95-98.
107. Özge Kolkesen Şahin, Müge Çına Aksoy, Efkan Uz, Birsen Harun Dağdeviren. Deneysel Sigara Modelinde Resveratrolün Total Oksidan/Antioksidan Kapasite Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Isparta, Türkiye. : SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi, 2015; 6(1), 10-14.
108. Annagür, Ali. Yenidoğan Sepsisinde Total Antioksidan Seviye, Total Oksidan Seviye, Serum Paraoksonaz Düzeyleri. Konya : Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, 2011; 22-33, 42-44.

- 109.** Semra Aktuğ Ergan, Türkan Yiğitbaşı, Gürkan Yılmaz, Neşe Ölmez Sarıkaya, Banu Arslan. Romatoid Artritli Hastalarda Plazma Osteopontin Düzeyi Ve Hastalık Aktivasyonu İlişkisi. İzmir, Türkiye : Türk Fiz Tıp Rehab Derg, 2014; 60 (1): 30-5.
- 110.** Denhardt Dt, Noda M. Osteopontin Expression And Function: Role İn Bone Remodeling. Japan : J Cell Biochem, 1998; 72(30-31): 92-102.
- 111.** Yılmaz, Nebi. Kan-Beyin Bariyerinin Fizyopatolojisi. Van : Van Tıp Dergisi, 2006; 13 (1): 25-7.
- 112.** Robert Meller, Susan L Stevens, Manabu Minami, Jennifer A Cameron, Sonya King. Neuroprotection By Osteopontin İn Stroke. Usa : Journal Of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2005; 25: 217–25.
- 113.** Moriya, Yonghui Fu · Masayuki Hashimoto · Hidetoshi Ino · Masazumi Murakami · Masashi Yamazaki · Hideshige. Spinal Root Avulsion-İnduced Upregulation Of Osteopontin Expression İn The Adult Rat Spinal Cord. Japan : Acta Neuropathol , 2004; 107: 8–16.
- 114.** Denhardt Dt, Guo X. Osteopontin: A Protein With Diverse Functions. New Jersey : Faseb J. Dec, 1993; 7(15): 1475-82.
- 115.** Rabenstein M., Vay S. U., Flitsch L. J., Fink G. R., Schroeter M., Rueger M. Osteopontin Directly Modulates Cytokine Expression Of Primary Microglia And Increases Their Survival. A. Germany. : Journal Of Neuroimmunology., 2016; 299:130–8.
- 116.** Ahmed M1, Behera R, Chakraborty G, Jain S, Kumar V, Sharma P, Bulbule A, Kale S, Kumar S, Mishra R, Raja R, Saraswati S, Kaur R, Soundararajan G, Kumar D, Thorat D, Sanyal M, Ramdasi A, Ghosh P, Kundu Gc. Osteopontin: A Potentially İmportant Therapeutic Target İn Cancer. Pune, India. : Expert Opinion On Therapeutic Targets, 2011; 15(9):1113-26.
- 117.** Hüseyin Bozkurt, Evrim Önder, Bora Gürer, Muhammet Taha Eser, Hayri Kertmen, Zeki Şekerci. Oligodendroglionlarda Osteopontin Ekspresyon Düzeylerinin Histolojik Decele Ve Sağ Kalım İle İlişkisi. Sivas : Cumhuriyet Tıp Derg , 2014; 36: 548-54.
- 118.** Chiocchetti A1, Comi C, Indelicato M, Castelli L, Mesturini R, Bensi T, Mazzarino Mc, Giordano M, D'alfonso S, Momigliano-Richiardi P, Liguori M, Zorzon M, Amoroso A, Trojano M, Monaco F, Leone M, Magnani C, Dianzani U. Osteopontin Gene Haplotypes Correlate With Multiple Sclerosis Development And Progression. İtaly : J Neuroimmunol., Jun, 2005; 163(1-2):172-8.

- 119.** Joanna Iczkiewicz, Sarah Rose, Peter Jenner. Osteopontin Expression In Activated Glial Cells Following Mechanical- Or Toxin-Induced Nigral Dopaminergic Cell Loss. London,Uk : Experimental Neurology, September 2007; 207(1): 95-106.
- 120.** Wung Jk, Perry G, Kowalski A, Harris Pl, Bishop Gm, Trivedi Ma, Johnson Sc, Smith Ma, Denhardt Dt, Atwood Cs. Increased Expression Of The Remodeling- And Tumorigenic-Associated Factor Osteopontin In Pyramidal Neurons Of The Alzheimer's Disease Brain. Usa : Curr Alzheimer Res., Feb, 2007; 4(1): 67-72.
- 121.** Isnaniah Hasan, Sri Mutya Sekarutami, Renindra A. Aman, Nurjati C. Siregar, Rahmad Mulyadi. The Correlation Between Osteopontin Level And Radiation Response Of Malignant Gliomas At Cipto Mangunkusumo Hospita. Jakarta, Indonesia : Advances In Modern Oncology Reaserch, 2016; 2(6): 24-5.
- 122.** Taşçene, Neslihan. Farklı Kültür Ortamlarında Mdck Hücrelerinde Osteopontin Düzeyleri Ve Böbrek Taş Oluşumu İle İlişkileri. Ankara : Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü , 2008; 68-70.
- 123.** Ömer Uz, Ejder Kardeşoğlu, Ömer Yiğiner, Serap Baş, Osman M. İpçioğlu, Bekir Yılmaz Cingözbay, Zafer Işlak, Bekir Sıtkı Cebeci. The Relationship Between Coronary Calcification And The Metabolic Markers Of Osteopontin, Fetuin-A, And Visfatin. İstanbul : Türk Kardiyol Dern Arş , 2009; 37(6): 397-402.
- 124.** Nimptsch K, Aleksandrova K, Boeing H, Janke J, Lee Ya, Jenab M, Kong Sy, Tsilidis Kk, Weiderpass E, Bueno-De-Mesquita Hb, Siersema Pd, Jansen Eh, Trichopoulou A, Tjnneland A, Olsen A, Wu C, Overvad K, Boutron, Racine A, Freisling H, Katzke V, Kaaks R, Lagiou P, Trichopoulos D, Severi G, Naccarati A, Mattiello A, Palli D, Gioni S, Tumino R, Peeters Ph, Ljuslinder I, Nyström H, Brändstedt J, Sánchez Mj, Gurrea Ab, Bonet Cb, Chirlaque Md, Dorronsoro M, Quirós Jr ,Travis Rc, Khaw Kt, Wareham N, Riboli E, Gunter Mj, Pischon T. Plasma Fetuin-A Concentration, Genetic Variation In The Ahsg Gene And Risk Of Colorectal Cancer. Germany : International Journal Of Cancer, 2015; 137: 911–20.
- 125.** F. Hümeýra Yerlikayaa, İdris Mehmetođlu. Fetuin-A Ve Fizyopatolojik Etkileri Konya: Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi, 2012; 7(1): 21-7
- 126.** Afşar, Çiğdem Usul. Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Serum Fetuin-A Düzeyi, Kalp Kapak Kalsifikasyonu Ve Bunun Diğer Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisinin Değerlendirilmesi. İstanbul : S.B. İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 2009; 7.

- 127.** Yaman Fatih, Aybek Hüliya, Aybek Zafer. Üriner Sistem Taş Hastalığı Etiyopatogenezinde Fetuin-A Ve Osteopontin. *Türk Klinik Biyokimiy dergisi*, 2014;12(1): 21-29.
- 128.** Yüksel, Ramazan, Gönül Gürol, Zeynep Seçkin Akkılık, Sibel Sarı, Sevil Arabacı, Didem Güneri, Kadir Demircan, Fatih Ekici. Absans Epilepsinin Genetik Sıçan Modeli Olan Wag/Rij Sıçanların Beyin Dokularında Fetuin-A Ekspresyonu. *Türkiye Klinik Ve Deneysel Arastirmalar Dergisi* 2015; 6(4): 387-90.
- 129.** Smith Er, Nilforooshan R, Weaving G, Tabet N. Plasma Fetuin-A İs Associated With The Severity Of Cognitive İmpairment İn Mild-To-Moderate Alzheimer's Disease. *Uk : J Alzheimers Dis.*, 2011; 24(2), 327-33.
- 130.** Burcin Kavak, Ebru Celik Kavak, Askin Sen, Rasit Ilhan, Murat Kaya, Ekrem Sapmaz, Ozgur Arat, Selçuk Kaplan And Melike Baspinar. Fetuin A Concentration İn The Amniotic Fluid Of Fetuses With Down Syndrome. *Elaziğ, Turkey Journal Of Genetic Disorders And Genetic Reports*, 2015; 4(1), https://www.scitechnol.com/fetuin-a-concentration-in-the-amniotic-fluid-of-fetuses-with-down-syndrome-v0kt.php?article_id=2613, Erişim tarihi: 5.5.2018.
- 131.** S. Iliodromiti, 1 , N. Vrachnis, Evangelia Samoli, Z. Iliodromiti, C. Pangalos, N. Drakoulis, G. Creatsas, And D. Botsis. Fetuin A Concentration İn The Second Trimester Amniotic Fluid Of Fetuses With Trisomy 21 Appears To Be Lower: Phenotypic Considerations. *Greece: Mediators Of Inflammation*, 2012; 1-4.
- 132.** Brylka LJ, Köppert, S Babler A, Kratz B, Denecke B, Yorgan TA, Etich J, Costa IG, Brachvogel B, Boor P, Schinke T, Jahnen-Dechent W. Post-Weaning Epiphysiolysis Causes Distal Femur Dysplasia And Foreshortened Hindlimbs İn Fetuin-A-Deficient Mice. *Plos One* 2017 Oct 31;12(10), <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0187030>, Erişim tarihi: 5.5.2018.
- 133.** Ryabukhin Ia, Artemkina Iv, Gurina Oi, Sergienko V1, Chekhonin Vp. Immunochemical Assay Of Glia-Specific Antigens As A Criterion For Blood-Brain Barrier Permeability İn Rats During Acute İntoxication With Sodium Barbital. *Moscow. : Bull Exp Biol Med.*, May, 2001; 131(5): 502-4.



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : 74059997-050.04.04
Konu : Karar

Sayın Doç. Dr. Neşe Gül HİLALİ
Anabilim Dalı Başkanı

Yürütücüsü olduğunuz "**Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 2010-2017 Yılları Arasında Plasenta Perkrata nedeniyle Histerektomi Yapılan ve Organ Koruyucu Cerrahi Uygulanan Hastaların Morbidite Bakımından Karşılaştırılması**" başlıklı çalışmaya ilişkin Kurulumuzun 01.03.2018 tarih, 03 nolu oturum ve 28 nolu kararı yazımız ekinde gönderilmektedir. Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Zehra YILMAZ
Kurul Başkanı

Ek:1 Adet

14/03/2018 Sekreter
14/03/2018 Raportör

Zeynep ÇAVUŞ
Dr. Öğr. Üyesi Hakim ÇELİK

Evrakı Doğrulamak İçin : http://ebys.harran.edu.tr/envision/Validate_Doc.aspx?V=BE8A3CT8H

Adres:Osmanbey Kampüsü Mardin Yolu 20. Km 63300/Şanlıurfa
Telefon:0414 318 2278 Faks0414 318 3192
e-Posta:tip@harran.edu.tr Elektronik Ağ:tip.harran.edu.tr

Bilgi için: Zeynep ÇAVUŞ
Unvanı: Sekreter

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Etik Kurul Kararı

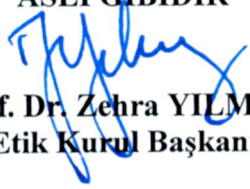
TARİH : 01.03.2018
OTURUM : 03
SAAT : 13:00

18/03/28

Karar: Üniversitemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Neşe Gül HİLALİ'nin yürütücüsü olduğu "Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 2010-2017 Yılları Arasında Plasenta Perkrata nedeniyle Histerektomi Yapılan ve Organ Koruyucu Cerrahi Uygulanan Hastaların Morbidite Bakımından Karşılaştırılması" başlıklı çalışmaya Etik Kurul onayı verilmesine,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

ASLI GİBİDİR


Prof. Dr. Zehra YILMAZ
Etik Kurul Başkanı



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

T.C. : 49222701142

Adı, Soyadı : Gülyara ÇİĞDEM

Anabilim Dalı : Beyin ve Sinir Cerrahisi

Tezin Adı : Orta Hat Kapanma Defektlerinde Fetuin-A, Osteopontin, Tas (Total Antioksidan Status), Tos (Total Oksidan Status) Araştırılması

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen **Orta Hat Kapanma Defektlerinde Fetuin-A, Osteopontin, Tas (Total Antioksidan Status), Tos (Total Oksidan Status) Araştırılması** çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 72 sayfalık kısmına ilişkin, 28.05.2018 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı %6'dır.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntıların bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer olmadığını, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 29.05.2018

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı: Gülyara ÇİĞDEM

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım 29.05.2018

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Doç. Dr. Hamza KARABAĞ

İmzası:

Çalışmamızın devamında OHD olan hastaları 3 gruba ayırdık (grup-1; spina bifida occulta, grub-2; meningomiyelose ve meningose, grub-3; konjenital hidrosefali). Sonra gruplar arasındaki Fetuin A değerlerini inceledik ve bütün gruplar arasında anlamlı bir fark tespit ettik (tablo-4, $p=0,00$).

1.grup- spina bifida occulta 22 hastada (%27,5) Fetuin A değeri en yüksek bulunmuştur (tablo-4, Fetuin A standart sapma $1,24\pm 0,54$). Bunu takiben orta değerler 2.grup- spinal meningose ve meningomiyelose 26 hastada (%32,5) bulunmuştur. (tablo-4, Fetuin A: ortalama standart sapma $1,04\pm 0,61$). 3.grup- konjenital hidrosefali olan 32 hastada (%40) Fetuin A değeri en düşük seviyede bulunmuştur (tablo-4, Fetuin A standart sapma $0,87\pm 0,21$). Bu verilere göre, Fetuin A'nın beyin dokusunun gelişimi, kan-beyin bariyerinin korunması ve beyindeki endovaskular yapıların gelişiminde rolü olduğu sonucuna varılmıştır. Çünkü daha az gelişmiş beyin parankim dokusu olduğu düşünülen ve BBT incelemede hidrosefali tespit edilen hastalarda Fetuin A değerleri hidrosefalisi olmayan hastalara göre daha düşük seviyelerde tespit edilmiştir.

Fetuin A ile TAS değerleri arasında negatif yönde bir korelasyon saptanmışken, Fetuin A ile TOS, Osİ ve OPN değerleri arasında ise pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır (korelasyon grafiği).

6. SONUÇ

1. Orta Hat kapanma Defekti ile doğan bebeklerde, antioksidan mekanizmanın yetersiz olduğu görülmüştür.

2. TOS ve oksidatif stresin arttığı durumlarda, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kalması sonucu organ hasarı oluşumu (kranial ve spinal disrafizm gibi) görülmüştür.

3. Orta Hat kapanma Defekti oluşumu ile oksidatif stres arasında paralel yönde korelasyon olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stres altında, ROS miktarında artma olur. Bu durum, hücre membranlarına, proteinlere ve en önemlisi DNA yapısına hasar vererek hücresel yıkıma (kemik ve sinir dokusunda) neden olur. Oksidatif stres değerleri ne kadar artarsa, doku ve organ hasarına bağlı OHD ile doğan bebeklerdeki malformasyon şiddeti de o kadar artar.

4. Artmış oksidatif strese bağlı olarak gelişen Orta Hat kapanma Defekli bebeklerdeki OPN değerleri, kontrol grubuna göre daha düşük olarak tespit edilmiştir. Düşük OPN değerleri olan hastalarda kemik matriksinde oluşan doku hasarına bağlı olarak osteoblast aktivitesi de azalmış olur.

5. OPN değerleri azalınca Orta Hat kapanma Defekti oluşumunda artış saptanmıştır.

6. Orta Hat kapanma Defekt ile doğan hastalarda, Fetuin-A değerleri ne kadar azalmış ise sinir dokusundaki hasarın derecesi de o kadar yüksek olarak tespit edilir.

%6

BENZERLİK ENDEKSİ

%5

İNTERNET
KAYNAKLARI

%4

YAYINLAR

%1

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

www.bezmialemscience.org

İnternet Kaynağı

%2

2

www.tmrd.org.tr

İnternet Kaynağı

%1

3

www.journalagent.com

İnternet Kaynağı

%1

4

ALPINAR, Abdullah, TORUN, Emel, ÖZKAYA, Emin, UZUNER, Selçuk and ERENBERK, Ufuk.

"Anne sütü ve mama ile beslenen süt çocuklarında toplam antioksidan düzeylerinin karşılaştırılması", TUBITAK, 2012.

Yayın

<%1

5

DERELİ, Feyza, TURASAY, Nilgün and ÖZÇELİK, Hayrullah. "Muğla İki no'lu Sağlık Ocağı bölgesinde yaşayan 0-6 yaş çocuğu olan annelerin ilkyardım konusundaki bilgi düzeylerinin belirlenmesi", Türk Silahlı Kuvvetleri, 2010.

Yayın

<%1

6

dergipark.ulakbim.gov.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

7

www.istanbulsaglik.gov.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

8

ŞAHİN KOLKESEN, Özge, ÇINA AKSOY,
Müge, UZ, Efkan and DAĞDEVİREN, Birsen
Harun. "Deneysel sigara modelinde
resveratrolün total oksidan/antioksidan
kapasite üzerine etkilerinin araştırılması",
Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Dergisi, 2015.
Yayın

<% 1

9

Submitted to Ege Üniversitesi
Öğrenci Ödevi

<% 1

10

www.dicle.edu.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

11

www.anakarder.com
İnternet Kaynağı

<% 1

12

BAYDIN, Serhat Şevki, KINA, Hakan, BAYDIN,
Sevda, CANAZ, Hüseyin, EMEL, Erhan and
ALATAŞ, İbrahim. "Spina Bifida", Logos
Yayıncılık, 2013.
Yayın

<% 1

13

DİKMETAŞ, Elif, TOP, Mehmet and ERGİN,
Gülpembe. "Asistan hekimlerin tükenmişlik ve

<% 1

mobbing düzeylerinin incelenmesi", TUBITAK,
2011.

Yayın

14

perinataljournal.com
İnternet Kaynağı

<% 1

15

gazetesok.net
İnternet Kaynağı

<% 1

16

www.turkiyeklinikleri.com
İnternet Kaynağı

<% 1

17

Ozdemir, Zeynep Canan, Ahmet Koc, Ali Aycicek, and Abdurrahim Kocyigit. "N-Acetylcysteine Supplementation Reduces Oxidative Stress and DNA Damage in Children with β -Thalassemia", Hemoglobin, 2014.

Yayın

<% 1

18

DAŞKAPAN, Arzu, ARIKAN, Hülya, ÇAĞLAR, Nail and TÜRKMEN, Nur, Tunalı. "Kronik kalp yetmezliğinde iki farklı egzersiz programının solunum fonksiyon testleri ve yaşam kalitesi üzerine etkileri: pilot çalışma", Türkiye Fizyoterapistler Derneği, 2005.

Yayın

<% 1

19

DAG, HANDE, SEVGL DONMEZ, EMINE SEN, and AHSEN SIRIN. "POSTPARTUM DISCHARGE READINESS SITUATION OF WOMEN WHO HAD VAGINAL DELIVERIES",

<% 1

- 20** AĞAOĞLU, Seydi Ahmet, TAŐMEKTEPLİGİL, Yalçın, AKSOY, Yılmaz and HAZAR, Fatih. "Yaz Spor Okullarına Katılan Gençlerin Yaş Gruplarına Göre Fiziksel ve Teknik Geliőimlerinin Analizi", Ankara Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, 2008. <% 1
Yayın

- 21** CONKBAYIR, Cenk, ONGUN, Aydan, BETON, Osman, KUMBASAR, Deniz, TUTAR, Eralp, ATMACA, Yusuf, ORAL, Derviş and EROL, Çetin. "Akut koroner sendromlu bireylerde C-reaktif protein (CRP) ve homosistein düzeylerinin çok damar hastalığı ile ilişkisi", MEBAS Medikal Basın, 2006. <% 1
Yayın

- 22** Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi Öğrenci Ödevi <% 1

- 23** www.jmood.org İnternet Kaynağı <% 1

- 24** www.fusabil.org İnternet Kaynağı <% 1

- 25** www.powershow.com İnternet Kaynağı <% 1

- 26** Harun Toy. "Serum prolidase activity and

oxidative stress markers in pregnancies with
intrauterine growth restricted infants", Journal
of Obstetrics and Gynaecology Research,

12/2009

Yayın

<% 1

Alıntılarını çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat