

Meningomiyelosel ve Arnold-Chiari malformasyonu: 45 vakanın değerlendirilmesi

H. Tolga Çelik¹, Mavlon Meliboyev², İhtiyar Nizamov², Murat Yurdakök³

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pedatri Uzmanı, ³Pedatri Profesörü, CAMPI (Central Asia Medical Pediatric Institute, Uzbekistan) ²Anestezi ve Yoğun Bakım Uzmanı

SUMMARY: Çelik HT, Meliboyev M, Nizamov İ, Yurdakök M. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Meningomyelocele and Arnold-Chiari malformations: evaluation of 45 cases. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2010; 53: 10-16.

The aim of this study was to evaluate retrospectively the patients born in our hospital with neural tube defects. We investigated the demographic, prenatal, natal and postnatal features, familial risk factors, physical and radiological findings, and accompanying diseases of 45 (19 females, 26 males) patients. Incidence of neural tube defects in our hospital was shown to be higher than previous studies in our country. Meningomyelocele was seen in 42 (93%) of 45 patients, while meningocele was seen in three (7%) of 45 patients. Arnold-Chiari malformation type 2 was shown in 30 (71%) of 42 patients and Arnold-Chiari malformation type 1 was shown in only one (2%) of 42 patients. Neurologic and/or other findings were more frequently seen in patients with proximal spina bifida. We emphasize the reasons for the high incidence of spina bifida, methods of prevention and the importance of periconceptional folic acid administration.

Key words: meningomyelocele, spina bifida, Arnold-Chiari malformation.

ÖZET: Bu çalışmanın amacı hastanemizde doğan nöral tüp defekti olan hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesidir. Nöral tüp defekti olan 45 hastanın (19 kız, 26 erkek) demografik, prenatal, natal, postnatal dönem özellikleri, hastaların ailelerindeki risk faktörleri, fizik muayene ve görüntüleme bulguları, eşlik eden hastalıklar incelendi. Hastanemizde nöral tüp defekti sıklığının ülkemizde daha önce yapılmış çalışmalardakilerden fazla olduğu görüldü. Toplam 45 hastanın 42'sinde meningomiyelosel (%93), üçünde meningocele (%7) vardı. Meningomiyeloseli olan 42 vakanın 30'unda (%71) Arnold-Chiari tip 2 malformasyonu, birinde (%2) Arnold-Chiari tip 1 malformasyonu vardı. Daha proksimal yerleşimli spina bifidası olanlarda nörolojik bulguların ve/veya diğer bulguların daha fazla olduğu görüldü. Nöral tüp defekti sıklığının yüksek olmasının nedenleri, alınabilecek önlemler, perikonsepsiyonel folik asit kullanımının önemi tartışıldı.

Anahtar kelimeler: meningomiyelosel, spina bifida, Arnold-Chiari malformasyonu.

Nöral tüp defektleri (NTD) heterojen ve kompleks bir grup konjenital santral sinir sistemi (SSS) anomalisidir. Anensefali, spina bifida ve ensefalosel bu grupta yer alır. En sık kranioşizis ile birlikte anensefali ve miyeloşizis ile birlikte spina bifida aperta görülür. Bu iki anomali nörilasyon sürecinin olduğu fertilizasyon sonrası 17-30. günler arasında nöral tüpün kapanma defekti sonucu ortaya çıkar. Ensefalosel ise nöral tüp kapandıktan sonra oluşur^{1,2}. NTD'lerine sıklıkla birçok nöral ve nöral olmayan malformasyon eşlik eder³⁻⁵.

Lumbosakral spina bifidası olan hastalarda alt ekstremitelerde çeşitli derecelerde motor ve duyuusal disfonksiyon, anal ve üretral sfinkter yetersizliği, nörojenik mesane gibi sorunlar görülür. Özellikle torasik spina bifidası olan hastalarda ve lumbosakral spina bifidası olan hastaların çoğunda hidrosefali ve Arnold-Chiari tip 2 (meningomiyelosel ile birlikte hidrosefali olması) malformasyonu görülme olasılığı artmaktadır^{6,7}. Genel olarak konjenital malformasyonlar ve özellikle NTD yenidoğan döneminde ve yaşamın ilk bir yılında ölüm

hızını önemli ölçüde artırmaktadır⁸. NTD olan hastaların tedavisi ve izlemi multidisipliner işbirliği gerektirmekte ve önemli miktarda sağlık harcamasına neden olmaktadır⁹.

Bu çalışma hastanemizde doğan bebeklerde NTD sıklığını araştırmak ve bu hastaların klinik gidişini geriye dönük olarak incelemek amacıyla yapıldı.

Materyal ve Metot

Hastanemizde son 14 yılda (Ocak 1995-Mart 2009 yılları arasında) doğmuş olan 24.292 bebeğin kayıtları incelenerek NTD olan bebekler belirlendi. NTD saptanan 55 bebeğin 45'inin dosya kayıtlarına ulaşılabildi. Bu bebeklerin cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum haftası, beşinci dakika Apgar skoru, anne yaşı, gebelikte folik asit ve ilaç kullanımı, hipertansiyon, diyabet ve diğer anne hastalıkları, prenatal ultrasonografi bulguları, NTD'nin prenatal tespit edilme zamanı, ailede hastalık öyküsü, anne ve baba arasında akrabalık durumu, spina bifidanın yerleşim yeri, perfore olup olmadığı, anal tonus, alt ekstremitelerin muayene bulguları, eşlik eden ek anomaliler ve hastalıklar, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları, uygulanan tedavi, izlem süreleri, en son nörolojik bulguları, eksitus olanların mortalite nedenleri kaydedildi. İstatistiksel incelemeler için SPSS 11.5 programı kullanıldı.

Bulgular

Hastanemizdeki NTD sıklığı 10.000 canlı doğumda 22.6 olarak hesaplandı. Bebeklerin cinsiyet dağılımı 19 (%42.2) kız, 26 erkek (%57.8) şeklindeydi. Doğum ağırlıkları ortalama 2981 (± 651) gr, doğum haftaları ortalama 37.5 (± 3.2) hafta, beşinci dakika Apgar skorları ortalama 8.6 (± 1.8), anne yaşları ise ortalama 26.9 (± 4.8) arasında idi.

Hiçbir annede perikonsepsiyonel folik asit kullanımı öyküsü yoktu, beş anne (%11.1) gebelik tespit edildikten sonra en erken 10. haftada folik asit kullanmaya başlamış, 40 anne (%88.9) hiç folik asit kullanmamıştı.

Gebelikte ilaç kullanımı öyküsü dört (%8.9) annede vardı. Bir anne epilepsi nedeniyle ilk trimesterde valproik asit, bir anne gestasyonel hipertansiyon nedeniyle ikinci ve üçüncü trimesterde alfa metildopa, iki anne üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle ikinci trimesterde amoksisilin klavulonik asit kullanmıştı.

Annelerin hastalık öykülerinde bir annede gestasyonel hipertansiyon vardı, hiçbir annede diyabet bulunmuyordu.

Prenatal dönemde ultrasonografi ile NTD tanısı konulma zamanı ortalama 29.2 (± 6.7) hafta idi. Ultrasonografilerde 16 vakada (%35.6) meningomiyelose, 21 vakada (%46.7) meningomiyelose ile birlikte hidrosefali, iki vakada (%4.4) hidrosefali, bir vakada (%2.2) normal bulgular saptanmıştı. Dış merkezlerde izlenen ve hastanemizde doğum yapan beş (%11.1) gebe doğumdan hemen önce tanı aldı.

Ailede hastalık öyküleri arasında iki vakada spina bifida, bir vakada epilepsi, bir vakada hidrosefali, bir vakada Turner sendromu tanısıyla gebelik terminasyonu öyküsü vardı. Anne baba akrabalığı beş (%11.1) vakada vardı, bunların dördünde ikinci, birinde üçüncü derece akrabalık vardı. Ailesinde hastalık öyküsü olanların hiçbirinde anne baba akrabalığı bulunmuyordu.

Vakaların 20'sinde (%44.4) başka bir anomali ve/veya hastalık vardı (altısında nörojenik mesane, birinde ambigu genitalya, üçünde pelvikaliektazi, üçünde skolyoz, birinde hemihipertrofi, 10 vakada çeşitli ortopedik deformiteler). Ayrıca üç vakaya sırasıyla trizomi 18, Goldenhar sendromu, valproik asit embriyopatisi tanısı konuldu.

Fizik muayene ve görüntüleme (kranial ultrasonografi, kranial ve/veya spinal BT/MRG) çalışmaları sonucu hastalardan 42'sine meningomiyelose (30'unda Arnold-Chiari tip 2, birinde Arnold-Chiari tip 1 malformasyonu vardı), üçüne meningose tanısı konuldu. Meningomiyelose olan 42 vaka ile meningose olan üç vakanın fizik muayene ve görüntüleme bulguları Tablo I ve II'de özetlenmiştir.

Hastalardan 18'ine kese eksizyonu, 14'üne kese eksizyonu ile birlikte ventriküloperitoneal (V/P) şant ameliyatı yapıldı; üç vakaya aile ameliyatı kabul etmediği için, 10 vakaya da eksitus veya eşlik eden hastalıklar nedeniyle ameliyat yapılamadı.

NTD vakalarının 14'ünde doğum sonrasında keseden BOS sızıntısı görülmüş, hemen antibiyotik tedavisi başlanmış, bu hastalardan ikisi menenjit-sepsis nedeniyle yenidoğan döneminde kaybedilmişti. Toplam altı hasta eksitus oldu. Ölüm nedenleri menenjit-sepsis (üç vaka), immatürite-prematürite (bir vaka), multipl konjenital anomali (iki vaka) idi. Eksitus olanların dışında izlem süreleri ortalama 17 (± 26.2) aydı.

Tablo I. Meningomiyeloseli olan 42 vakanın bulgularının özeti.

Spina biftida dizeyi	Vaka sayısı	Alt ekstremitede nörolojik bulgu	Anal tonus azlığı	Nörojenik mesane	Renal pelviste genişleme	Korpus kallozum disgenezisi/ agenezisi	“Tethered kord”	Skolyoz	Ortopedik sorunlar	Diğer bulgular
	5 [MMC + hidrosefali (4), MMC + serebellar tonsil herniasyonu (1)]	4	3	2	-	1	-	1	1 (artrogripozis multipleks konjenita)	2 (kosta anomalisi, ambiguus genitaliya)
Torako-lumbal	21 [MMC + hidrosefali (17), MMC (4)]	17	9	-	1	1	1	1	6 [“club foot” (2), çift başparmak (1), aşıl tendonu kısıklığı (2), pes plano valgus (1)]	5 [kosta anomalisi (1), hemihipertrofi (1), sağ akciğer hipoplazisi (1), pulmoner HT (1), inguinal herni (1)]
Lumbal	5 [MMC + hidrosefali (3), MMC (2)]	3	2	-	-	-	-	1	2 (club foot)	1 (serebellum hipoplazisi)
Lumbo-sakral	11 [MMC + hidrosefali (6), MMC (5)]	7	3	4	2	-	2	-	2 (gelişimsel kalça displazisi, ekin deformitesi)	1 (ASD)

MMC meningomiyelosel, HT hipertansiyon.

Tablo II. Meningoseli olan üç vakanın bulgularının özeti.

Bulgu	Vaka 1	Vaka 2	Vaka 3
Spina bifida düzeyi	lumbal	lumbal	lumbal
Alt ekstremitede nörolojik bulgu	–	–	+
Anal tonus azlığı	–	–	+
Nörojenik mesane	–	–	–
Renal pelviste genişleme	–	–	–
Korpus kallozum disgenezi/agenezi	–	–	–
“Tethered kord”	–	–	–
Skolyoz	–	–	–
Ortopedik sorunlar	–	–	–
Diğer bulgular	–	ASD	–

Tartışma

Nöral tüp defektinin görülme sıklığı coğrafi bölge, ülkenin gelişmişlik düzeyi, ırk, bebeğin cinsiyeti, ailenin sosyoekonomik ve eğitim durumu, anne yaşı ve parite sayısına bağlı olarak ülkeden ülkeye değişmektedir^{10,11}. Dünyada NTD sıklığı 1000 canlı doğumda 0.4-5 arasındadır¹²⁻¹⁵. Abortus ve ölü doğumlarda NTD sıklığı birkaç kat daha fazladır^{16,17}. Çalışmamızda hastanemizde doğan bebeklerde NTD sıklığı oldukça yüksek (10.000 canlı doğumda 22.6) bulundu. Ülkemizde sağlık kayıt sisteminin iyi olmaması nedeniyle NTD sıklığı konusundaki bilgilerimiz çeşitli çalışmalara dayanmaktadır. Türkiye’de çeşitli illerde yapılmış çalışmalarda NTD sıklığının 1000 canlı doğumda 3-5.8 arasında olduğu gösterilmiştir. NTD sıklığı Avrupa ve ABD’de daha düşüktür¹⁸. Bu farkın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte prenatal tanı, NTD saptanan gebeliklerin sonlandırılması, genetik danışma ve beslenme durumu etkili gibi görünmektedir¹⁹⁻²³. Ülkemizde gebe izleminin yeterli olmaması, akraba evliliğinin fazla olması ve dini nedenlerle prenatal tanı konulsa bile gebeliğin sonlandırılmaması NTD sıklığının gelişmiş ilkelere daha fazla olmasına katkıda bulunmaktadır. Çalışmamızdaki vakalardan beşinde anne baba akrabalığı vardı, bunların aile öykülerinde spina bifida yoktu. Bizim çalışmamızda bulduğumuz değerler ülkemiz değerlerinden yüksek olmasının nedeninin bu vakaların ileri inceleme ve tedavi amacıyla hastanemize gönderilmeleri olduğunu düşünüyoruz. Vakaların 10’u (%22.2) 24. gebelik haftasında veya daha erken dönemde, 35’i (%77.8) 25. gebelik haftasında veya daha geç tanı aldı (Bu vakalardan 16-18. gebelik haftası arasında tanı alan 41 vaka Ankara içinden veya dışından gönderilen vakalardı). Ülkemizde tıbbi terminasyon için yasal sınır 24. gebelik

haftasıdır. Bu haftadan erken dönemde prenatal tanı konulan tüm vakaların anne ve babalarına tıbbi terminasyon önerildiği, fakat ailelerin kabul etmediği dosya kayıtlarından öğrenildi. Bu da hastanemizde ve ülkemizde NTD sıklığının gelişmiş ülkelere daha fazla olmasına katkıda bulunmaktadır. Türkiye’de yapılmış bir çalışmada NTD sıklığının 35-39 yaş arasındaki annelerden doğan bebeklerde en yüksek (1000 canlı doğumda 5.6) olduğu gösterilmiştir²⁴. Bizim çalışmamızda anne yaşları 18-38 (ortalama 26.9±4.8) arasında değişiyordu. Anne yaşlarının en fazla kümелendiği yaş aralığı 23-28 yaş idi (26 anne, %57.8). Yalnızca beş annenin yaşı 35 ve daha ileri idi. İleri yaştaki anne oranının düşük (%11.1) olması bu bilgiyi desteklemektedir.

NTD, fetal gelişim zamanına bağlı olarak, yalnızca sinir sistemini değil, diğer birçok organı da etkiler^{25,26}. Meningomiyelosellere neredeyse daima Arnold-Chiari tip 2 malformasyonu da eşlik eder⁷. Bir çalışmada gelişimsel defektlerin en fazla kranioraşişizis ve üst torasik spina, daha az olarak anensefali ve lumbosakral spina bifida ile birlikte görüldüğü, buna karşın sakral spina bifida vakalarına gelişimsel defektlerin eşlik etmediği bildirilmiştir. Eşlik eden anomalilerin nöral tüpün ve çevresindeki dokuların bozulmasının bir mekanik etkisi sonucu geliştiği yorumu yapılmıştır⁹. Meningomiyeloseli olan vakalardan torako-lumbal yerleşimli olan beş vakanın dördünde (%80), lumbal yerleşimli olan 21 vakanın 17’sinde (%81), lumbo-sakral yerleşimli olan beş vakanın üçünde (%60), sakral yerleşimli olan 11 vakanın yedisinde (%64) en az bir nörolojik bulgu ve/veya diğer bulgular vardı. Sayılar karşılaştırmalı istatistik vermeye yetecek kadar yeterli olmamakla birlikte spina bifidanın düzeyi arttıkça nörolojik ve/veya diğer bulguların görülme oranının arttığı bilgisini desteklemektedir.

Vaka sayısı çok az olmakla birlikte en az bulgu miyeloseli olan üç vakada vardı. Miyeloseli olan üç vakanın birinde (%33) en az bir nörolojik bulgu ve/veya diğer bulgular vardı.

Çalışmamızda, 42 meningomiyelosel vakasının 30'unda (%71.4) Arnold-Chiari tip 2 malformasyonu, birinde (%2.4) Arnold-Chiari tip 1 malformasyonu vardı. Spina bifidanın düzeyine göre, meningomiyeloseli olan vakalardan torakolumbal yerleşimli olan beş vakanın dördünde (%80) Arnold-Chiari tip 2, birinde (%20) Arnold-Chiari tip 1, lumbal yerleşimli olan 21 vakanın 17'sinde (%81), lumbosakral yerleşimli olan beş vakanın üçünde (%60), sakral yerleşimli olan 11 vakanın altısında (%55) Arnold-Chiari tip 2 malformasyonu vardı. Literatür bilgisi ile uyumlu olarak meningomiyeloselli vakaların çoğuna hidrosefali eşlik ediyordu, buna karşılık meningoseli olan üç vakada hidrosefali veya serebellar tonsil herniasyonu yoktu.

Nöral tüp defekti ile ilişkili olarak birçok kromozomal ve tek gen bozuklukları bildirilmiştir. Spina bifida otozomal trizomilerde daha sık görülmektedir⁹. Vakalardan birinde trizomi 18, birinde Goldenhar sendromu (okulo-aurikülo-vertebral sendrom) vardı. Trizomi 18 olan hastadaki başlıca bulgular lumbal yerleşimli meningomiyelosel, serebellar tonsil herniasyonu (Arnold-Chiari tip 1 malformasyonu), alt ekstremitelerde parezi, artrogripozis multipleks konjenita, ambigu genitalya idi. Goldenhar sendromu olan hastada torako-lumbal yerleşimli meningomiyelosel, korpus kallozum agenezisi bulguları vardı. Literatürde bugüne kadar meningomiyelosel ve Goldenhar sendromu birlikteliği bildirilmemiştir²⁷. Ayrıca literatürde başka kromozomal bozukluklar, konjenital kalp hastalıkları, iskelet displazileri de bildirilmiş, bu bozuklukların NTD ile birlikte yenidoğan döneminde ölüm hızını önemli derecede artırdıkları belirtilmiştir^{8,9}. Hastalarımızda trizomi 18'in dışında bir kromozomal bozukluk tanımlanmadı, konjenital kalp hastalığı olarak bir meningomiyeloselli, bir meningoselli vakada ASD vardı. Meningomiyeloselli vakalarda iskelet bozuklukları olarak artrogripozis multipleks konjenita (bir vaka), kosta anomalisi (iki vaka), çift başparmak (bir vaka), gelişimsel kalça displazisi (bir vaka), hemihipertrofi (bir vaka) bulunuyordu.

Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda valproik asitin NTD gibi santral sinir sisteminin konjenital malformasyonlarına neden olduğu

bildirilmiştir^{9,28}. Annesi epilepsi hastası olduğu için gebeliğin ilk üç ayında valproik asit kullanan bir vakada lumbal yerleşimli meningomiyelosel, "club foot" deformitesi, çift el başparmağı, anal tonusta ve alt ekstremitte kas gücünde azalma vardı, tüm bu bulguların valproat teratojenitesine bağlı olduğu sonucuna varıldı.

Folik asit eksikliğinin NTD'lere neden olduğu, perikonsepsiyonel folik asit verilmesinin NTD rekürrensini %50-70 azalttığı gösterilmiştir. Folik asit normal DNA yapımı için gerekli hücre içi nükleotidlerin sentezi ve hücre içi metilasyon reaksiyonları için esansiyel olan bir maddedir. Hücre folik asit metabolizmasında değişik enzimler rol almaktadır. Yapılan çalışmalar metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enziminin bu metabolik yolda anahtar rol oynadığını göstermiştir. Folik asit metabolizmasında yer alan enzimleri kontrol eden genlerin polimorfizmleri, mutasyonları, enzim aktiviterinde azalmaya ve homosisteinin metionine yeniden metilasyonu için gerekli folik asit gereksiniminin artmasına neden olur. Yeteri kadar folik asit bulunmadığında hücre içinde homosistein birikir, metioninin yeniden metilasyonu sağlanamaz ve sonuçta DNA metilasyonu eksik olur. DNA hipometilasyonu da DNA'nın yapım ve onarım bozukluğuna yol açar. Folik asit metabolizmasında yer alan enzimlerin aktiviterinin düşük olduğu durumlarda homosisteinin metionine yeniden metilasyonunun normal şekilde sağlanabilmesi için diyetle alınan folik asit miktarını artırılması gerekir. Nöral tüpün taslağı gebeliğin erken dönemlerinde oluştuğu için perikonsepsiyonel dönemde ortamda yeterli folik asit bulunması gerekir^{29,30}. Bizim hastalarımızın hiçbirinde annede perikonsepsiyonel folik asit kullanımı öyküsü yoktu, beş anne (%11.1) gebelik tespit edildikten sonra en erken 10. haftada folik asit kullanmaya başlamış, 40 anne (%88.9) hiç folik asit kullanmamıştı. Bu ailelere genetik danışma verirken sonraki gebeliklerinde NTD rekürrensini azaltmak için perikonsepsiyonel dönemde folik asit kullanmaları gerektiği anlatılmalıdır.

Gebelik sırasındaki düşük vitamin B12 düzeyleri NTD riskini bağımsız olarak artırabilmektedir³¹. Vitamin B12, homosisteinin metionine yeniden metilasyonunda görev alan enzimlerin kofaktörü olarak görev yapar. Bu enzimlerin aktiviterini etkileyen mutasyonlarda veya vitamin B12 eksikliği durumlarında ortamda homosistein artar, bu da spina bifida riskini artırır³². Lumbo-

sakral meningomiyeloseli olan bir vakanın annesinde vitamin B12 düzeyi düşüktü ve gebeliğinin ikinci ayından sonra folik asit kullanmıştı. Bu hastadaki spina bifidanın vitamin B12 eksikliğine bağlı olduğu düşünüldü. Bu annenin sonraki gebeliklerinde perikonsepsiyonel folik asitin yanı sıra yeterli vitamin B12 de kullanması gerekmektedir.

Nöral tüp defekti tanısı gebeliğin 16-18. haftalarında bakılan alfa-fetoprotein düzeyi yüksekliği ve ultrasonografi taraması ile konulabilir, böylece NTD'li bebeklerin doğumu önenebilir¹⁸. Çalışmamızda bebeklerin dosyalarında annelerinin alfa-fetoprotein değerleri yer almadığı için bu bilgiye ulaşamadık. Prenatal öykülerinde ultrasonografi ile oldukça ileri gebelik haftalarında (ortalama 29.3±6.7 hafta) tanı konulduğunu gördük. Bu bulgu ülkemizde halen gebe izleminin yeterli yapılmadığının bir göstergesidir. Nöral tüp defekti riskinin azaltılması için perikonsepsiyonel dönemde folik asit kullanımının etkinliği bugün için tartışılmaz bir kesinliktedir¹⁸. Kontrollü çalışmalar perikonsepsiyonel folik asit kullanımının üriner sistem, kardiyovasküler sistem ve ekstremiteler anomalileri ile dudak ve damak yarıklarının görülmesini de azalttığını göstermiştir³³. Bu bilgi pek çok ülkede toplum sağlığı politikalarına dönüştürülmüş ve tahılların folik asitle zenginleştirilmesine başlanmıştır. Ülkemizde henüz böyle bir sağlık politikası bulunmamaktadır. Nöral tüp defektləri, beraberinde nörolojik veya diğer sistemlerle ilgili hastalık veya bozuklukların da eşlik ettiği, pediatri, beyin cerrahisi, fizik tedavi gibi farklı tıp dallarının işbirliğini ve uzun dönem izlemini gerektiren, oldukça fazla sağlık harcamasına neden olan bozukluklardır¹⁸. Ülkemizdeki yüksek NTD sıklığını azaltabilmek için başta doktorlar olmak üzere tüm sağlık çalışanlarının perikonsepsiyonel dönemde folik asit kullanımını ve aile öyküsü olan kişilerin genetik danışma almalarını önermeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Campbell LR, Dayton DH, Sohal GS. Studies on the etiology of neural tube defects. *Teratology* 1986; 34: 171-187.
- Dias MS, Partington M. Embryology of myelomeningocele and anencephaly. *Neurosurg Focus* 2004; 16: E1.
- Gardner WJ. Hypothesis; overdistention of the neural tube may cause anomalies of non-neural organs. *Teratology* 1980; 22: 229-238.
- Kálién B, Robert E, Harris J. Associated malformations in infants and fetuses with upper or lower neural tube defects. *Teratology* 1998; 57: 56-63.
- Davies BR, Durán M. Malformations of the cranium, vertebral column, and related central nervous system: morphologic heterogeneity may indicate biological diversity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 563-571.
- Rintoul NE, Sutton LN, Hubbard AM, et al. A new look at myelomeningocele: functional level, vertebral level, shunting, and the implications for fetal intervention. *Pediatrics* 2002; 109: 409-413.
- McLone DG, Dias MS. The Chiari II malformation: cause and impact. *Childs Nerv Syst* 2003; 19: 540-550.
- Pinar H. Postmortem findings in term neonates. *Semin Neonatol* 2004; 9: 289-302.
- Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom (Kyoto)* 2006; 46: 55-67.
- Laurence KM, Carter CO, David PA. Major central nervous system malformations in South Wales. II. Pregnancy factors, seasonal variation, and social class effects. *Br J Prev Soc Med* 1968; 22: 212-222.
- Xiao KZ, Zhang ZY, Su YM, et al. Central nervous system congenital malformations, especially neural tube defects in 29 provinces, metropolitan cities and autonomous regions of China: Chinese Birth Defects Monitoring Program. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 978-982.
- Moore CA, Li S, Li Z, et al. Elevated rates of severe neural tube defects in a high-prevalence area in northern China. *Am J Med Genet* 1997; 73: 113-118.
- Feuchtbaum LB, Currier RJ, Riggle S, et al. Neural tube defect prevalence in California (1990-1994): eliciting patterns by type of defect and maternal race/ethnicity. *Genet Test* 1999; 3: 265-272.
- Windham GC, Edmonds LD. Current trends in the incidence of neural tube defects. *Pediatrics* 1982; 70: 333-337.
- Drugan A, Weissman A, Evans MI. Screening for neural tube defects. *Clin Perinatol* 2001; 28: 279-287.
- Nishimura H, Uwabe C, Shiota K. Study of human post-implantation conceptuses, normal and abnormal. *Okajimas Folia Anat Jpn* 1987; 63: 337-357.
- Shiota K, Uwabe C, Nishimura H. High prevalence of defective human embryos at the early postimplantation period. *Teratology* 1987; 35: 309-316.
- Tunçbilek E. Türkiye'de yüksek nöral tüp defekti sıklığı ve önlemek için yapılabilecekler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 79-84.
- Lemire RJ. Neural tube defects. *JAMA* 1988; 259: 558-562.
- EUROCAT Working Group: Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal diagnosis, 1980-1986. *J Epidemiol Community Health* 1991; 45: 52-58.
- Stevenson RE, Allen WP, Pai GS, et al. Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States. *Pediatrics* 2000; 106: 677-683.
- Chan A, Pickering J, Haan E, et al. "Folate before pregnancy": the impact on women and health professionals of a population-based health promotion campaign in South Australia. *Med J Aust* 2001; 174: 631-636.

23. Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, et al. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995-2002. *Pediatrics* 2005; 116: 580-586.
24. Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikasıfoğlu M. Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. *Turk J Pediatr* 1999; 41: 299-305.
25. Gardner WJ. Hypothesis; overdistention of the neural tube may cause anomalies of non-neural organs. *Teratology* 1980; 22: 229-238.
26. Seller MJ, Kalousek DK. Neural tube defects: heterogeneity and homogeneity. *Am J Med Genet Suppl* 1986; 2: 77-87.
27. Vendramini-Pittoli S, Kokitsu-Nakata NM. Oculoauriculovertebral spectrum: report of nine familial cases with evidence of autosomal dominant inheritance and review of the literature. *Clin Dysmorphol* 2009; 18: 67-77.
28. Shepard TH, Brent RL, Friedman JM, et al. Update on new developments in the study of human teratogens. *Teratology* 2002; 65: 153-161.
29. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-137.
30. Molloy AM, Daly S, Mills JL, et al. Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet* 1997; 349: 1591-1593.
31. Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, et al. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med* 1993; 86: 703-708.
32. Ray JG, Wyatt PR, Thompson MD, et al. Vitamin B12 and the risk of neural tube defects in a folic-acid-fortified population. *Epidemiology* 2007; 18: 362-366.
33. Czeizel AE. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 437-449.