

EGE TIP



ayın kitabı

Sayı
135

NÖRAL TÜP GELİŞİMİ VE NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ

Editör
Prof. Dr. Ayşegül UYSAL

NÖRAL TÜP GELİŞİMİ VE NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ

EDİTÖR

Prof. Dr. Ayşegül UYSAL

135

NÖRAL TÜP GELİŞİMİ VE NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ

EDİTÖR

Prof. Dr. Ayşegül UYSAL

ISBN: 978-605-338-255-3

2018

Ege Üniversitesi Yönetim Kurulu Toplantısının 13.11.2018 tarih ve 19/25 sayılı kararı ile basılmıştır.

© Bu kitabın tüm yayın hakları Ege Üniversitesi'ne aittir. Kitabın tamamı ya da hiçbir bölümü yazarının önceden yazılı izni olmadan elektronik, optik, mekanik ya da diğer yollarla kaydedilemez, basılamaz, çoğaltılamaz. Ancak kaynak olarak gösterilebilir.

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Sertifika No: 18679

Basım Yeri

Ege Üniversitesi Rektörlüğü Basımevi Müdürlüğü

No: 172/134 Kampüsüçi / Bornova, İzmir

Tel: 0232 311 18 19

e-mail: bsmmd@mail.ege.edu.tr

Baskı Tarihi: Aralık 218

Nöral Tüp Gelişimi ve Nöral Tüp Defektleri/ed. Ayşegül Üysal

İzmir: Ege Üniversitesi, 2018

X, 134 s.: tbl.; 20 cm.

ISBN: 978-605-338-255-3

611.8 dc20 - Dewey

I. Sinir sistemi anatomisi – Nöral tüp gelişimi – Nöral tüp defektleri

Neuroanatomy – Neural tube development -- Neural tube defects

II. Beyin ve Sinir Cerrahisi – Nöral tüp gelişimi -- Nöral tüp defektleri

Brain and Nerve Surgery -- Neural tube development -- Neural tube defects

III. Histoloji – Nöral tüp gelişimi – Nöral tüp defektleri

Histology -- Neural tube development – Neural tube defects

IV. Embriyoloji – Nöral tüp gelişimi – Nöral tüp defektleri

Embryology -- Neural tube development – Neural tube defects

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu

Başkan:

Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI

Üyeler:

Prof. Dr. Ayşegül AKGÜN

Prof. Dr. Gül AKTAN

Prof. Dr. Okan BİLGE

Doç. Dr. Raika DURUSOY

Doç. Dr. Oğuz GÖZEN

Prof. Dr. Semra KARAMAN

Prof. Dr. Gülgün KAVUKÇU

Prof. Dr. Altuğ YAVAŞOĞLU

Yazışma Adresi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yayın Alt Kurulu
Yayın Bürosu
Bornova, 35100-İZMİR

Tel : (0 232) 390 3103

Tel : (0 232) 390 3186

Fax : (0 232) 342 2142

e-posta : egedergisi35@gmail.com

YAZARLAR

Prof. Dr. Ayşegül UYSAL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gül AKTAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Prof. Dr. Meltem ÇİÇEKLİOĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Doç. Dr. Tuncer TURHAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özgür YENİEL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Fatih OLTULU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Elif BOLAT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Fırat ÖKMEN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Nöral tüp gelişimi sinir sistemini oluşturmak üzere ektodermal hücre proliferasyonu sonucu nöral plak oluşumu ile başlamaktadır. Nöral tüp defektleri ise, nöral tüpün erken embriyonik gelişimi sırasında kaudal veya kraniyal kısmında kapanmaması nedeniyle oluşan konjenital anomalidir. Füzyon anomalisi dışında nöral tüp histogenezi sürecinde de meydana gelebilmektedir. Prenatal ve postnatal dönemde ciddi sağlık sorunlarına yol açarak multidisipliner takibi gerektiren önlenebilir halk sağlığı sorunları arasında yer almaktadır. Dünyada Nöral tüp defektleri her 1000 doğumda 1-10 arasında bildirilirken Türkiye'de çeşitli illerde yapılmış çalışmaların sonuçlarına göre sıklığı 1000'de 3-5.8 arasında değişmektedir. Nöral tüp embriyonik oluşumunu ve kapanmasını yönlendiren moleküler mekanizmaların anlaşılması nöral tüp defekt oluşumunun öngörülmesi veya önlenmesine yönelik çalışmalarda önemli rol oynamaktadır.

“NÖRAL TÜP GELİŞİMİ VE NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ” konulu Ayın Kitabı multidisipliner olarak temel ve klinik bilimlerde konunun uzmanları tarafından derlenerek bütünleştirici entegre bir şekilde anlatılmıştır. Söz konusu kitap zengin içeriği ve şekilleri ile birlikte konuya ilgi duyan tüm bilim dalları ile lisans ve lisans üstü öğrencileri için önemli bir kaynak niteliğindedir.

Bu kapsamda; santral sinir sisteminin ektodermden başlayan nörolasyon ve nöroenez temelinde embriyonik gelişim evreleri, medulla spinalis gelişiminde tabakaların ve plakların oluşumu ile nöroblast ve glioblast temelinde histolojik farklanma, krista nöralis ve buradan gelişen yapılarla birlikte spinal sinirlerin oluşumu ve myelinizasyon süreçleri ele alınmıştır. Ayrıca segmental yapılar olan nöromerler, medulla spinalisteki pozisyonel değişiklikler hakkında bilgiler verilmiştir. Nöral tüp kraniyalinde beyin gelişiminde ise primer

ve sekonder beyin vezikülleri ile buradan türevlenen yapılar tüm gelişim sürecinde kaudalden medulla spinalisten başlayarak kraniyale doğru açıklanmıştır. Farklı organizmalarda da korunmuş nöral tüp gelişimini yönlendiren moleküler mekanizmalarda ise; segmental gelişimi yönlendiren Homeobox genleri, gelişimi yönlendiren indüktif sinyaller ve sinyal yolları kapsamında sonic hedgehog, kemik morfogenetik protein, Notch, Wnt, fibroblast büyüme faktörü, retinoik asit, kanonik olmayan Wnt/PCP yolları ele alınarak, nöral tüpün kapanmasının transkripsiyonel düzenlenmesi ile birlikte füzyon mekanizmaları ekstrasellüler matris ilişkileri anlatılmıştır.

Beyin cerrahisi ile ilgili bölümde nöral tüp kapanma defektlerinin klinik-nöroradyolojik ve patolojik sınıflandırılması yapılarak klinik pratiğinde karşılaşılan bu patolojilerin oluşum mekanizmaları, oluşturdukları klinik tablolar ve tedavileri üzerinde durulmuş ve şekiller ile zenginleştirilerek anlatılmıştır. Gebelik sürecinde nöral tüp defektleri tüm yönleri ile ele alınarak prenatal tarama ve teşhis ile birlikte malformasyonların ultrason tanıları ve sonografik bulgular, alfa-fetoprotein düzeyleri ile ilgili olarak; zamanlama, sonuçları etkileyen faktörler, gebelik yaşı, maternal ağırlık ve Diabetes mellitus ilişkileri, fetal anomaliler ve çoğul gebelikler, yüksek maternal serum alfa-fetoprotein sonuçlarının değerlendirilmesini kapsamaktadır. Fetal nöral tüp defektlerinden etkilenen gebeliklerdeki klinik süreç fetal değerlendirme, fetal cerrahi ve doğumu kapsayarak anlatılmıştır. Çocuk nörolojisi ve nöral tüp defektlerinde; üç germ yaprağı aşamasındaki sorunlar dorsal olarak primer ve sekonder nörolasyon anomalileri ve ventral indüksiyon anomalilerinde ise holoprozensefali, Korpus kallozum agenezisi, Septo optik displazi, Septum pellucidum agenezisine yer verilmiştir. Serebral korteks oluşumundaki sorunlardan nöronal glial proliferasyon ile ilgili mikrensefali,

makrensefali, hemimegansefali ile nöronal migrasyon anomalileri, anormal kortikal organizasyonları kapsamaktadır. Ayrıca kitapta; nöral tüp defektlerinde epidemiyoloji, risk faktörleri ve korunma halk sağlığı yönünden bilgilere yer verilmiştir. Risk faktörleri kapsamında sosyo-ekonomik faktörler, ilaçlar, diabetik annede obezite ve hipertermi, gebelikte sigara ve alkol kullanımı, mesleki ve çevresel kimyasallar, genetik faktörler ve korunmada önemli bir halk sağlığı başarısı olarak kabul edilen folik asiti kapsayan bilgiler verilmiştir.

Prof. Dr. Ayşegül UYSAL

2018

İÇİNDEKİLER

Nöral Tüp Gelişimi.....	1-34
Prof. Dr. Ayşegül UYSAL Uzm. Dr. Fatih OLTULU	
Nöral Tüp Defektleri.....	35-56
Uzm. Dr. Elif BOLAT Doç. Dr. Tuncer TURHAN	
Gebelik ve Nöral Tüp Defektleri.....	57-82
Doç. Dr. Özgür YENİEL Uzm. Dr. Fırat ÖKMEN	
Çocuk Nörolojisi ve Nöral Tüp Defektleri.....	83-111
Prof. Dr. Gül AKTAN	
Nöral Tüp Defektlerinde Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Korunma.....	113-132
Prof. Dr. Meltem ÇİÇEKLİOĞLU	

NÖRAL TÜP GELİŞİMİ

Prof. Dr. Ayşegül UYSAL

Uzm. Dr. Fatih OLTULU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

NÖRULASYON

Embriyonik gelişme, temel olarak bir büyüme süreci olup yapı ve fonksiyon kompleksliğinin artması olayıdır. Büyüme mitoz ve ekstrasellüler matriks üretimi ile komplekslik morfogenez ve farklılaşma yoluyla sağlanır. Organların fonksiyonlarını yapabilmeleri için gerekli olan yapılanma ve koordinasyonlar; gelişim sırasında organı oluşturan elemanlar arasındaki karşılıklı etkileşim olan indüksiyon ile sağlanmaktadır. Her sistemin kendine özgü gelişim modelinin oluşmasıyla birlikte temel moleküler olaylar ve düzenleyici mekanizmalar benzerlik gösterir. Tüm gelişimsel olaylarda olduğu gibi sinir sisteminin gelişimi de genetik ve çevresel faktörlerin birbirleriyle olan karşılıklı etkileşimlerine bağlıdır. Kontrollü çoğalma, migrasyon, hücre ölümü gibi gelişme ve farklılaşma olayları çeşitli kontrol mekanizmalarının rehberliğinde yapılmaktadır (1).

Embriyonik gelişimin 3. haftasında gerçekleşen gastrulasyon sürecinde; gelişimin daha sonraki evrelerinde embriyonun bütünüyle doku ve organlarının meydana geleceği üç germ yaprağı olan ektoderm, mezoderm ve endoderm ortaya çıkmaktadır. Embriyonik dönem veya organogenez olarak da tanımlanan 3-8.

haftalar arasında temel organ sistemleri ortaya çıkmaktadır. Gastrulasyon süreci ise epiblastın yüzeyinde primitif çizginin oluşmasıyla başlar ve daha sonra primitif çizginin sefalik ucunda primitif düğümün meydana gelmesiyle devam eder (2, 3).

Primitif çizgiden invagine olan prenotokordal hücreler embriyoda kraniyal yönde ilerleyerek hipoblastın içine karışır, kısa bir süre için notokordal plak oluşur. Hipoblast yerini endoderm hücrelerine bırakırken notokordal plak hücreleri çoğalır ve endodermden ayrılarak ektodermin altında embriyonun aksiyal ekseninde solid kalıcı bir kordon olan notokorda dönüşür (2). Notokord erken dönemde embriyoda primer uyaran olarak görev yapar ve bu sinyal oluşturan embriyonik olaylar dizisinin ilk tetikleyicisidir (1, 4). Embriyonun orta hat eksenini oluşturarak aksiyal moleküler trafiği yönlendirir. Primitif çizgi oluştuktan sonra Nodal; dorsal ve ventral mezodermin oluşumundan, baş ve kuyruk yapılarının gelişiminden sorumlu bazı genleri harekete geçirir. Vücutun anteroposterior, dorsoventral ve sol-sağ eksenleri gastrulasyon öncesinde ve bu süreçte kurulmaktadır. Primitif çizginin oluşumu Transforming growth factor β (TGF β) ailesinin üyesi Nodal'ın ekspresyonu ile başlar. Bu süreçte TGF β ailesinin diğer bir üyesi olan Bone morfojenetik protein 4 (BMP4) embriyonik disk boyunca salgılanmaktadır (2).

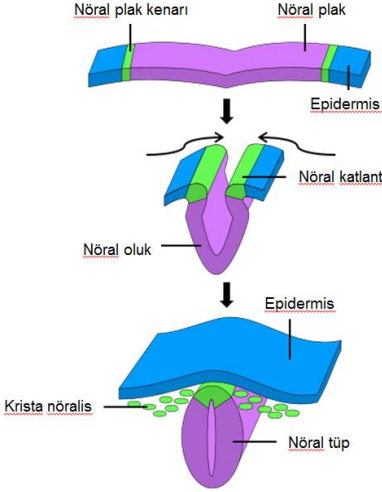
Nöral tüp, nöral plaktan gelişir. Nöral plak oluşumu notokord-mezoderm kompleksi tarafından uyarılan ektodermden başlar (5). Sinir sisteminin nonnöronal hücrelerden gelen sinyallerle indüklendiğinin ilk kanıtı olarak; 1924'te Hans Spemann ve Hilde Mangold, amfibi embriyolarında ektodermden nöral plak farklanmasını "organize edici bölge" olarak tanımlanan özelleşmiş bir grup hücre tarafından salgılanan sinyallere bağlı olduğu

konusunda temel bir buluş yapmıştır. Gastrulasyonda transplante edilen hücrelerin normal gelişim programını takip ettiğini aksial mezodermin ve notokordun oluştuğunu göstermiştir. Sonuç olarak transplante edilen hücreler konak ektoderm hücrelerinin kaderinde dramatik bir değişikliğe neden olmuştur. Konak embriyoda gerçek bir sinir sistemi içeren dublike bir vücut eksenini şekillendiği gösterildi. Sadece organize edici bölgedeki hücreler bu etkiye sahipti, erken gastruladaki diğer bölgelerin 2. bir vücut eksenini oluşumunu indüklediği görüldü (6).

3. haftanın başında primitif düğümün önünde arka orta hatta ektoderm hücre proliferasyonu sonucu nöral plak oluşumu başlar. Notokordda eksprese olan Noggin, Chordin (gooseoid transkripsiyon faktörü tarafından aktive edilir) ve Follistatin ektoderm hücreleri arasındaki BMP4 aktivitesini antagonize ederek ektoderimde nöralasyonu ve nöral plak oluşumunun başlamasını tetiklemektedir. Nöral tüpün gelişeceği bu embriyonik süreç nöralasyondur. Nöral plak dışında kalan ektoderm ise derinin epidermisini meydana getirmektedir (2, 6, 7).

Nöral plak sefalik yönde daha geniş kaudal yönde daha dar biçimli olup yan kenarlarının yükselerek kıvrılması ile nöral katlantıları oluşturur (Şekil-1). Nöral katlantılar daha sonra yükselmeye devam etmesiyle sulcus nöralis oluşur. Nöral katlantıların kaynaşması-füzyon servikal bölgede başlar, sefalik ve kaudal yöne doğru ilerleyerek nöral tüpü oluşturmasıyla devam eder. Nöral tüpün bütünüyle kapanmadan önceki açıklıkları kraniyal ve kaudal nöroporlardır. Nöroporlar, amniotik sıvı ile nöral tüp arasında geçici bir süre geçiş sağlayarak nöral tüpün, kan damarları oluşana kadar beslenmesini sağlar. Kraniyal nöroporun kapanması servikal bölgedeki kapanma alanından kraniyale doğru ilerler ve

bu bölgeden daha sonra ön beyin gelişir 18-20 somitlik evrede (25. gün) kraniyal nöropor yaklaşık 2 gün sonra 27. günde kaudal nöropor kapanır. Böylece kapalı bir şekilde nöral tüp oluşur. Nöral tüpün sefalik kısmında tüm beyin/ensefalon oluşurken kaudal kısmından spinal kord/medulla spinalis gelişecektir (Şekil-2).



Şekil-1. Nörolasyon sırasında nöral plak oluşumu nöral tüp kapanması ile Krista nöralis formasyonu (8).

Nöral tüpün sefalik bölümünde ilk olarak üç genişleme şeklinde primer beyin vezikülleri oluşur. Primer beyin veziküllerinden sırasıyla prosensefalon, mezensefalon ve rhombensefalon gelişirken içindeki boşluklardan ventriküler sistem şekillenir. Kaudalde Medulla spinalis gelişir ve kanalı canalis centralis beyin vezikülleri ile devam eder (1-6).



Şekil-2. Carnegie evresi 10 ve yaklaşık 22. Günde 8 somitli embriyonun (3 mm) dorsalden görünümünde kraniyal ve kaudal nöroporlar henüz kapanmamıştır (9).

1. MEDULLA SPİNALİS GELİŞİMİ

1.1. Nöroepitel, Manto ve Marginal Tabakalar

9 ve 10. haftada medulla spinalisteki kanalis sentralisin lümeni nöral tüpün yan duvarları kalınlaştıkça küçülür. İlk önceleri nöral tüpte yer alan nöroektodermal yapı kalın pseudostratifiye nöroepitelden oluşmaktadır. Bu nöroepitel hücreleri ventriküler tabakayı oluşturur ve bu tabaka medulla spinalis ve beyin nöron ve makroglial hücrelerini meydana getirirler. Makroglial hücreler nöroglial hücrelerin büyük olanlarını astrositler ve oligodentositleri oluştururlar (1).

Nöral tüp lümenindeki bağlantı kompleksleri hücreleri birbirine bağlar. Nöral tüpün kapanmasından hemen sonra hızla çoğalan nöroepitel hücreleri büyük yuvarlak çekirdekli, soluk nukleoplazmalı, koyu boyanan nukleolusa sahip öncül sinir hücreleri olan nöroblastları oluştururlar. Nöroblastlar manto (intermediet) tabakasını oluştururlar. Manto tabakası daha sonra medulla spinalisin gri cevherini oluşturur (1, 2).

Nöral tüp en dış tabakası marginal tabakadır ve manto tabakasındaki nöroblastlardan uzanan sinir liflerini içerir. Sinir liflerinin myelinizasyonundan sonra bu Medulla spinalisin substantia albasını oluşturur (2, 7).

Santral sinir sisteminin destek hücreleri glioblastlar (spongioblastlar) esas olarak nöroblast oluşumu bittikten sonra nöroepitel hücrelerinden farklıdır. Ventriküler tabakadan manto ve marginal tabakaya doğru göç ederler. Bazı glioblastlar astroblastları oluşturur bunlardan manto tabakasında protoplazmik ve fibröz astrositlere farklıdır. Glioblastlardan köken alan diğer hücreler de oligodendroblastlardır. Bu hücreler oligodendrositleri oluşturarak marginal tabakada aksonlar etrafında myelin kılıfı oluştururlar. Nöroepitel hücreleri nöroblastları ve glioblastları oluşturduktan sonra kalan nöroepitel hücreleri medulla spinalisin kanalis sentralisini döşeyen ependim hücrelerine farklıdır (1, 2, 7).

Mikroglia hücrelerinin ise, mezenşimal kökenli hücreler olduğu düşünülmektedir. Mikroglial hücreler santral sinir sisteminin daha geç evrelerinde kan damarları ile birlikte görülür ve kan damarlarıyla santral sinir sistemine geçen monosit makrofaj soyundan olan kan hücrelerinden geliştiği kabul edilir (1).

1.2. Bazal, Alar, Tavan ve Taban Plaklarının oluşumu

Manto tabakasına nöroblastların sürekli eklenmesi sonucu, nöral tüpün her iki kenarında dorsal ve ventral bir kalınlaşma gerçekleşir. Ventralde bulunanlar bazal plaklardır (lamina basalis) ve ventral motor boynuz hücrelerini içererek spinal kordun motor alanlarını oluşturur. Dorsalde bulunan plaklar olan alar plaklar (lamina alaris) ise duysal alanları şekillendirir. Alar plaklarda bulunan hücre gövdeleri medulla spinalis boyunca uzanan dorsal gri kolonları oluşturur. Medulla spinalis transvers kesit görüntülerinde bu kolonlar dorsal gri boynuzlar olan cornu posteriorları oluşturur. Bazal plaklar transvers kesitlerde ventral gri boynuzlar (cornu anterior) ve lateral gri boynuzlar şeklinde gelişir (1).

Bazal ve alar plaklar medulla spinalis boyunca longitudinal bir şekilde uzanır. Daha sonra efferent ve afferent fonksiyonlar ile ilişkili olduğundan bu bölgesel ayırım embriyonik gelişimle ilgili temel yapısal öneme sahiptir (1). Sulcus limitans, bazal ve alar plaklar arasındaki sınırı gösterir. Nöral tüpün dorsal ve ventral orta bölümleri nöroblastları içermez. Bu alanlar sinir liflerinin yolları olan tavan ve taban plaklarıdır (1, 2, 5).

1.3. Histolojik farklanma

1.3.1. Nöroblast ve Glioblastlar

Nöroepitel hücrelerinin çok sayıda bölünmeleri ile nöroblastlar sayılarını artırır. Başlangıçta lümene uzanan merkezi bir uzantıya sahiptirler ancak manto tabakasına göç ettiklerinde bu uzantıları kaybolarak yuvarlak-uzantısız apolar nöroblastlara dönüşürler. Daha ileri farklanma ile hücrenin karşı kutuplarında iki yeni uzantı şekillenerek bipolar nöroblastlar şekillenir. Hücrenin bir ucundaki uzantı hızla uzayarak primitif aksonu, diğer ucundaki uzantı ise çok sayıda dallanarak primitif dendritleri oluşturduğunda

multipolar nöroblastlar ve daha sonra nöronlar oluşur. Nöroblastlar bölünme yeteneklerini kaybederler. Bazal plaktaki nöronların aksonları marginal zon içinden geçerek spinal sinirin ventral motor kökü olarak adlandırılırlar ve motor impulsları medulla spinalisten kaslara iletirler. Dorsal duyu boynuzu nöronlarının (alar plak) aksonları ventral boynuzdan daha farklı davranırlar. Bu aksonlar marginal tabakaya girerler ve buradan assosiasyon nöronlarını oluşturmak üzere daha üst veya daha alt bölümlere uzanırlar (2).

1.3.2. Krista nöralis hücreleri

Nöral plağın yükselmesi sırasında nöral katlantıların her iki yükselen tepesinde krista nöralis hücreleri oluşur. Nöral tüpü oluşturmak üzere nöral katlantılar füzyon ile birleştikçe yüzey ektodermi ile bağlantılarını her iki tepe bölgesinde yer alan bu hücreler de epitel ile olan hücre bağlantılarını kaybederler. Krista nöralis hücreleri kapanma bölgesinden çıkarak nöral tüpün her iki yanına embriyonun tamamına göç ederler. Kranial ve gövde krista nöralis hücreleri çok çeşitli hücre ve yapılara farklılaşırlar.

Krista nöralis hücreleri hemen medulla spinalis yan taraflarında segmental olarak spinal sinirlerin dorsal kök ganglion hücrelerinin oluşumu ile spinal ganglion yapılarını oluştururlar. Spinal ganglionlarla birlikte kranial, otonom ganglionları, parasempatik paraganglionlara farklanarak periferik otonom sinir sistemini oluştururlar. Ayrıca; periferik sinirlerin myelin kılıflarını oluşturan Schwann hücrelerini, epidermiste melanositleri, dişte odoontoblastları, yutak kavislerinden köken alan kas ve bağ doku ile yüz kemiklerinin oluşumunda, adrenal bez medullasındaki chromaffin hücreleri ve meninksleri, tiroidin parafolliküler C hücrelerini, aortikopulmoner septumu, oluştururlar (1, 2, 7).

Prevertebral sempatik ganglionlar, enterik parasempatik ganglionlar, karın/pelviste parasempatik ganglionlar, kafa çiftlerindeki duysal ganglionlar ve parasempatik ganglionlar, truncus sempatikus ganglionları krista nöralis kökenlidir (7).

Krista nöralis hücreleri mezenşim içine göç ederek pia mater ve archnoideanın birlikte oluşturdukları leptomeninkslerin oluşumuna katılırlar. Leptomeninksler içerisinde kısa zamanda subaraknoid boşluğu oluşturmak üzere birleşen sıvı dolu boşluklar görülür. 5. haftada embriyonik beyin-omurilik sıvısı oluşmaya başlar (1).

Ganglion hücrelerinin nöral tüpün dorsal kısmına giren uzantıları Medulla spinalis cornu posterioda sonlanırlar veya marginal tabaka içinden üst beyin merkezlerine çıkarlar. Bu uzantılar, spinal sinirin dorsal duyu kökü olarak adlandırılırlar. Perifere doğru büyüyen uzantılar ventral motor köklere katılarak spinal sinir trunkuslarının oluşumuna katılırlar (2).

1.3.3. Spinal sinirler ve myelinizasyon

Spinal kordun bazal plaklarından çıkan motor sinir lifleri 4. haftada ortaya çıkarak ventral sinir kökleri olarak bilinen bantlar şeklinde biraraya gelirler. Spinal ganglionlardan çıkan liflerin bir araya gelmesi ile oluşan dorsal sinir kökleri distal uzantılar şeklinde spinal sinirleri oluştururlar. Spinal sinirler, dorsal dalları dorsal aksial kasları, omurga eklemlerini, sırt derisini; ventral dalları ise ekstremiteleri, ventral vücut duvarını innerve edecek ve büyük sinir pleksuslarını oluşturacaktır.

Nöral kristadan köken alan Schwann hücreleri periferik sinirlerde myelin kılıfı oluşturmaktadır. Fetal hayatın 4. ayı başında çoğu sinir lifi Schwann hücre zarının akson etrafında sarılması ile oluşan myelin yapısından dolayı beyaz renk alır. Medulla spinalisteki sinir liflerini saran myelin

kılıfı ise olidendrogliya hücreleri tarafından oluşturulmaktadır. Medulla spinaliste myelinizasyon fetal hayatın 4. ayı başında başlamasına rağmen üst beyin bölgelerinden korda gelen bazı motor lifler postnatal 1. yaşa kadar myelinleşmezler. Sinir sistemindeki traktusların işleve başlamaları ile eş zamanlı olarak myelinleşirler (1-3).

1.3.4. Nöromerler

Yüzyılı aşkın bir süreden beri sinir sisteminin nöromerler şeklinde segmental düzenlenim gösterdiği bilinmektedir. Nöromerlerdeki segmentasyon genlerinin ifadesi, Drosophilanın homeotik genleriyle özdeş biçimde nöromerlerin somitlere uyan metamerik segmentleri temsil ettiğini göstermektedir. Vücutta segmental yapı birincil olarak paraksiyal mezodermdeki somitlerin düzenlenmesi sırasında belirmektedir. Spinal sinirlerin büyümesini kaudal sklerotom segmenti uyandırır. Başta segmental yapı öncelikle nöral tüpte gelişir. Kranial sinirler konumlarına ilişkin bilgileri yutak kavsi segmentinin kranial nöromerinden alırlar. Gövde ve başta metamerizmin belirlenmesinde ortaya çıkan farklılık yalnızca homeotik genlerin farklı zaman ve düzlemlerde ifade edilmiş özelliklerinden olabileceği düşünülmektedir (5).

1.3.5. Medulla spinaliste pozisyonel değişiklikler

Gelişimin 3. ayında spinal kord embriyonun tüm uzunluğu boyunca uzanmaktadır ve spinal sinirler çıktıkları seviyedeki intervertebral foramina içinden geçerler. Embryo gelişiminin ilerlemesi ile vertebral kolon ve dura nöral tüpten daha hızlı uzar. Spinal kordun alt ucu ise giderek daha yüksek bir seviyede kalır. Doğumda bu uç, 3. lomber vertebra hizasındadır. Bu farklılık sonucu spinal sinirler kendi segmentlerinden oblik olarak çıkarak ilgili vertebral kolon hizasına doğru uzanırlar. Erişkinde, medulla spinalis L2-L3 seviyesinde sonlanır ancak dural kese ve subaraknoidal aralık S2'ye kadar uzanır. L2-L3 seviyesinin altında pia-mater genişlemesi 1. koksigeal vertebranın periostuna tutunan ve

spinal kordun gerilediği yolu işaret eden filum terminale'yi oluşturur. Kordun ucundaki sinir fibrilleri cauda equina'yı oluşturur (1-3).

2. BEYİN GELİŞİMİ

Nöral tüpün sefalik ucunda primer beyin vezikülleri olarak adlandırılan 3 genişleme görülür:

1. Procencephalon (ön beyin),
2. Mesencephalon (orta beyin)
3. Rhombencephalon (arka beyin)

Eş zamanlı olarak arka beyin-spinal kord arasında servikal fleksür; orta beyinde ise sefalik fleksür şekillenir. (Şekil-3).

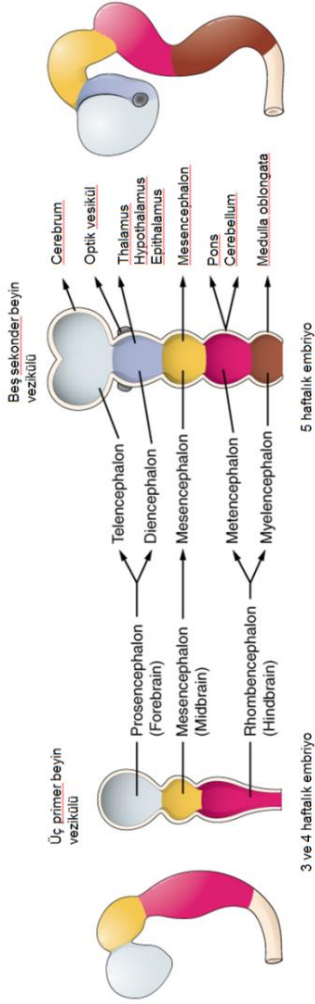
Embriyo 5 haftalık olduğunda procencephalon iki kısımdan oluşur: Telencephalon, orta kısımdan gelişir ve iki primitif lateral hemisferi oluşturur. Diencephalon ise göz vezikülleri çıkıntıları ile karakterizedir

Derin bir hat olan rhombencephalik istmus, mesencephalonu rhombencephalonu ayırır.

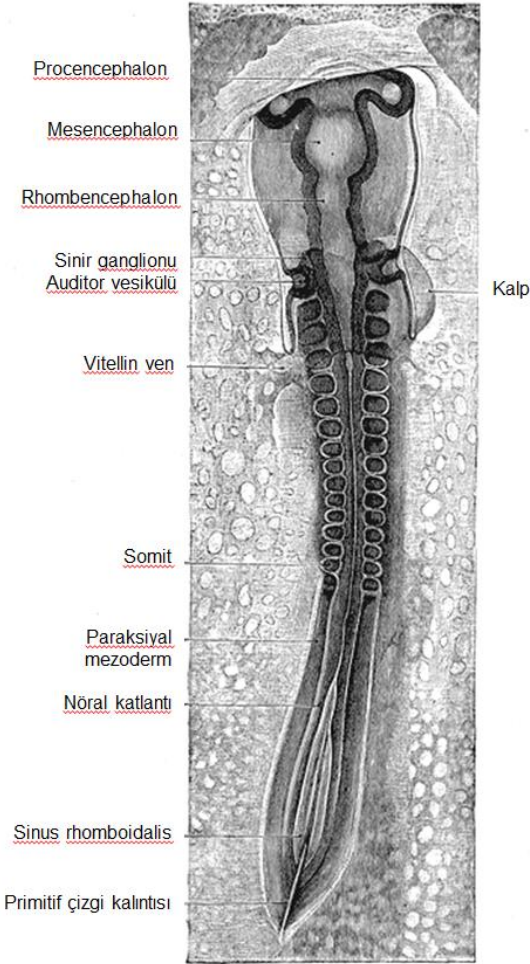
Rhombencephalon ise, pontin fleksür olarak adlandırılan sınırla ayrılan 2 bölümden oluşur: Metencephalon daha sonra pons ve serebellumu, Myelencephalon ise daha sonra medulla oblongata'yı oluşturacaktır (Şekil-4).

Spinal kordun lümeni olan canalis centralis, beyin vezikülleri ile devam eder. Rhombencephalonun boşluğu IV. ventrikül; diencephalonun 3. ventrikül; beyin hemisferlerinin ise lateral ventriküllerdir. Mesencephalon lümeni 3. ve 4. ventrikülü birbirine bağlar ve çok daralarak aqueductus cerebri (Sylvius) adını alır. Lateral ventriküller, 3. ventriküle foramen interventriculare (Monro) ile bağlanır.

Nöral tüp kraniyal bölümü oluşturan ensefalon-tüm beyin gelişimi, medulla spinalisin devamı şeklinde kaudalden kraniyale sekonder beyin vesikülleri şeklinde gelişimi aşağıda yer almaktadır (1-7).



Şekil-3. 3-5 haftalık embriyoda nöral tüp kranial bölümünde primer ve sekonder beyin veziküllerinin oluşumu (10).



Şekil-4. 33 saatlik civciv embriyosu dorsalinde beyin vesikülleri ve nöral tüp kaudal yapısı, somitler (11).

3.1. Rhombencephalon

Motor ve duyu alanlarını temsil eden bazal ve alar plaklar orta hattın her iki yanında olmak üzere nöral tüp oluşumunun kaudalinden kraniyale doğru devam ederek rhombencephalona doğru uzanır. Kanalis sentralisin devamı olarak oluşan IV.ventrikül oluşur.

3.1.1. Myelencephalon

Bulbusu oluşturacak beyin vezikülüdür. Kaudal kısmı gelişimsel ve yapısal olarak spinal korda çok benzer bir yapı gösterir. Kaudal kısımdan devam eden bazal ve alar plakların dışa doğru açılması ile spinal korddan ayrılır. Bazal ve alar plaklar sulcus limitans ile ayrılmıştır. Bazal plaklarda efferent nukleuslar somatik efferent, özel visseral efferent, ve genel visseral efferent nukleus gruplarını oluşturacaktır. Cornu anterioru oluşturan bazal plağın devamı şeklinde somatik efferent kolumna olarak adlandırılarak rostrale doğru devam eder. Bu kolumnada myelensefalonda XII. kraniyal sinir nervus hypoglossus bulunur. Bazal plaklardan oluşan efferent nukleuslar ayrıca, IX, X, XI. kraniyal sinirlerin motor nukleuslarını ve genel visseral efferent motor nöronlarını oluşturur. Alar plaktan üç grup afferent duyu nukleusları oluşur. Tavan plağı, tek katlı ependimal hücre tabakası ve altındaki vasküler mezenşimden oluşarak birlikte tela koroideayı meydana getirir. Vasküler mezenşimin yoğun proliferasyon sonucu ventriküler boşluğa doğru invagine olarak IV. ventrikülün pleksus koroideasını oluşturur. Alar plaktaki diğer hücreler ventromedial yönde göç ederek Nucleus olivariusu oluşturur (1, 2).

3.1.2. Metencephalon

Alar ve bazal plaklar ile karakterize olan Metensefalon dorsalinden postür ve denge ile ilgili cerebellum, ventralinden ise cerebral ve cerebellar korteksleri arasında

seyreden liflerin bir araya toplandığı pons gelişir. Boşluğu IV. ventrikülün üst bölümünü oluşturur. Myelensefalonda olduğu gibi her bazal plak motor nukleusları oluşturur.

Bazal plaklardan trigeminal, abducens ve fasial kranial sinirlerin motor efferent nukleuslar gelişirken; alar plaklardan somatik afferent, özel visseral afferent ve genel visseral afferent olmak üzere afferent nukleuslar gelişmektedir.

Bazal plakların marginal tabakasında genişleyerek cerebral ve cerebellar korteksi spinal korda bağlayacak liflerle birlikte köprü olan ponda ayrıca alar plaklardan göç eden hücrelerin oluşturduğu pontin nukleuslar bulunur (1). Cerebellum alar plakların dorsal bölümlerinin kalınlaşmalarından gelişir. Başlangıçta cerebellar kalınlaşmalar rombik dudaklar şeklinde IV. ventrikül içine uzanır. Rombik dudakların daha sonra büyümesi ile birbirleriyle kaynaşırlar ve ventrikülün rostralini kapatır. Alar plaklardaki bazı nöroblastlar marginal zona doğru migrasyon gösterirler ve Pİanın altında korteksi oluştururlar. Kalan diğer nöroblastlar nukleus dentatus oluşturmaktadır. Cerebellumun yapısı onun filogenetik gelişimini de yansıtmaktadır. Archicerebellum (lobus flocculonodularis), Paleocerebellum (vermis ve lobus anterior), Neocerebellum (lobus posterior) filogenetik olarak en genç yapısını oluşturmaktadır (2).

3.2. Mesencephalon

En ilkel yapılı beyin vezikülü olarak tanımlanmış olup yapısı Medulla spinalise benzer ancak beynin diğer herhangi bir yerinden daha az değişime uğrar. Bazal plaklar; göz kaslarını innerve eden oculomotor ve trochlear sinirlerin nukleusları ile genel visseral efferent nukleuslar olmak üzere iki grup motor efferent nukleusları içermektedir. Bazal plakların marginal tabakaları genişleyerek krus

serebrileri meydana getirir. Alar plakları duysal afferent nöronları içerir ve buldukları alanlarda anterior ve posterior kollikulusları oluştururlar. Kollikuluslar, üstteki marginal bölgeye göç eden nöroblast dalgaları çok tabakalı şekil alacaktır. Mezencephalon lümeni daralarak aqueductus cerebri (Slyvii) oluşur. Substantia nigra, pedunculus cerebriye komşu kalın bir gri madde tabakası olup lamina basalisten türevlenmesine karşın bazı araştırmacılar ventrale göç eden lamina alaris hücrelerinden oluştuğunu belirtmektedirler (1, 2).

3.3. Procencephalon

Rostral nöroprun kapanması ile procencephalonun iki tarafında nervus optikus ve retinanın primordial yapıları olan optik vesiküller oluşur. Serebral vesiküller, serebral hemisferlerin primordial şekilleridir ve içlerinde ventrikülüs lateralisler oluşur (1).

3.3.1. Diencephalon

Prosensefalonun orta kısmından gelişen Diensefalon tavan plak ve iki alar plağa sahip olup taban ve bazal plağı bulunmadığı ancak bir orta hat belirleyicisi olan shh'nin diensefalonun tabanında ifadesinin gösterilmesi ile bir taban plağı olabileceği de düşünülmektedir. Tavan plağının önünden 3. ventrikülün pleksus choriodeusu; arkasından ise epifiz gelişir. İki alar plağın önünden hipotalamus arkasından ise talamus gelişir (2). Lateral duvarının dorsali ve tavanından Epitalamus gelişir (1). Diencephalonun tabanından, infundibulum ve göz taslakları gelişir. Proliferasyon sonucu talamusun lümene doğru büyümesi sonucunda iki talamik bölgenin kaynaşması ile massa intermedio oluşmaktadır (2).

3.3.2. Telencephalon

Buradan iki serebral hemisferler ile ortada lamina terminalis, lateral ventriküller, lateral ventrikülleri 3.

ventriküle bağlayan foramen interventrikülare, gyruslar, loblar (temporal, frontal, occipital ve parietal loblar) şekillenir. Hemisferlerin yüzeyi başlangıçta düzdür. Sulci ve gyri kranyal boyutta aşırı artma olmaksızın serebral korteks yüzey alanını olabildiğince artmasını sağlar (1).

Loblar serebral hemisferlerin anterior, dorsal ve inferior yönlerde büyümesiyle oluşmaktadır (2). Serebral hemisferler genişlerken diencephalon, mesencephalon ve rhombencephalonu başarılı bir şekilde sararlar (Şekil-5). Büyümenin corpus striatumun üzerindeki bölgede yavaşlamasıyla frontal ve temporal loblar arasında insula meydana gelir ve insulanın üzeri komşu lobların büyümesi ile örtülmeye başlar doğumda ise tamamen içerde kalır. Hemisfer duvarında üzeri vasküler mezenseşimle kaplı tek sıralı ependimal epitel ile birlikte ventriküle doğru proliferasyon göstererek koroid pleksuslar oluşur (1). Hemisferlerin büyümesi ve kavsi ayrıca lateral ventriküllerin şeklini de etkiler. Hemisferlerin kaudal ucu temporal lobu yapmak üzere ventrale ve sonra rostrale döner bununla birlikte ventrikülde de cornu temporale ve vasküler pia mater invaginasyonu ile pleksus choroideus oluşur. Cortex cerebri farklılaşırken buraya uzanan lifler corpus striatum, nucleus caudatus ve nucleus lentiformisi oluşturur (2).

Beyin gelişiminde üç hiyerarşik düzeyden söz edilebilir. Daha önceki sistemler daha yeni ve karmaşık sistemlerle biraraya gelir. Bunlar Paleopallium (Paleokorteks), Arkikorteks ve Neopalliumdur (Neokorteks) (2, 5).

Paleopallium, corpus striatumun hemen lateralindedir. Neopallium ise, hipokampus ile paleopallium arasında bulunur. Neopalliumda nöroblastlar subpial bir yerleşim göstermek için dalgalar halinde göç ederler ve daha sonra olgun nöronlara farklılaşırlar. Her yeni nöroblast dalgası bölgeye ulaştığında, bu hücreler kendilerinden önce oluşmuş hücre tabakaları arasından göç ederek subpial

pozisyonlarını alır. Böylece, daha önceki nöroblastlar kortekste daha derin yerleşim elde ederken, yeni oluşanlar daha yüzeysel bir pozisyon olarak içten dışa doğru tabakalanma şeklinde kortikal katmanları oluştururlar. Fetal yaşamın sonunda serebral hemisferlerin yüzeyinin motor kortekste çok sayıda piramidal nöron, duyu alanlarında ise granüler hücreler ile karakterize bir yapı göstermektedir.

Olfaktor sistemin differansiyasyonu, epitelyal mezenşimal etkileşim ile oluşmaya başlar. Nazal plakodlardaki hücreler koku epiteli primer nöronlarına farklı olarak bir süre sonra buradan çıkan aksonlar sekonder nöronlar ile bağlantı kurarlar (2). Kortikal yapı gelişirken kommissür olarak adlandırılan lif demetleri ile hemisferler birbirine bağlanır (1). İlk ortaya çıkan anterior kommissür olup daha sonra oluşan da hipokampal kommissürdür. En önemli ve en büyük kommissür olarak ortaya çıkan corpus callosum, neokorteksin sürekli genişlemesi sonucunda önce öne sonra da arkaya doğru diensefalon üstünde bir kemer şeklinde uzanacaktır (2).

Gelişen serebral hemisferlerin duvarları başlangıçta nöral tüpün üç katmanı olan ventriküler, manto (intermedier), marginal tabakaları bulunur. Daha sonra subventriküler katman olarak adlandırılan dördüncü bir katman ortaya çıkar (1-3).

4. NÖRAL TÜP GELİŞİMİNDE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Nöral gelişimi yönlendiren mekanizmaların çoğu değişik organizmalarda korunmuştur. Vertebratlarda nöral gelişimin moleküler temeli hakkında öğrendiklerimizin çoğu meyve sineği *Drosophila melanogaster* ve nematode solucan *Caenorhabditis elegans* gibi genetik analizleri ortaya konulan organizmalardan elde edilen sonuçlardan çıkarılmıştır (6). Nöral tüpün oluşumunun nasıl

gerçekleştığı, gelişimsel biyolojide temel bir konu olup omurgalılarda nörolasyon, birçok hücrel ve moleküler olayın koordinasyonunu gerektiren ve memelilerde 300'den fazla gen tarafından regüle edilen karmaşık morfojenetik bir süreçtir (13).

Nöral tüpün açık nöral plaktan kapanma süreci olarak da tanımlanabilecek primer nörolasyon, birbirini izleyen bir dizi olay ile gerçekleşir: bu olaylardan ilkinde nöral plak farklanması yönünde indüklenir, daha sonrasında bu yapı nöral katlantıları oluşturmak üzere kıvrılmaya başlar ve son olarak nöral katlantı uçları nöral tübü oluşturmak üzere birleşir. Ancak primer nörolasyon türler arasında farklılık gösterir. Her ne kadar primer nörolasyon sırasında türler arasında farklılıklar gözlemlense de, sekonder nörolasyon hemen tüm türlerde benzer şekilde gerçekleşmektedir. Bu süreçte, gelişmekte olan kuyruk çıkıntısı içerisinde sıkı bir şerit halinde bulunan nöral tüp öncü hücreleri, nöral katlantıların oluşması ve bu katlantıların kapanmasından önce, lümeni çevreleyecek olan nöroepitelyumu oluşturmak için kanalize hale gelir (14). Nöral tüp kapanmasını yöneten mekanizmaların anlaşılması, nöral tüp defektlerinin öngörülmesi ve önlenmesine yönelik yöntemlerin geliştirilmesine yardımcı olabilir (15).

4.1. Homeobox genleri

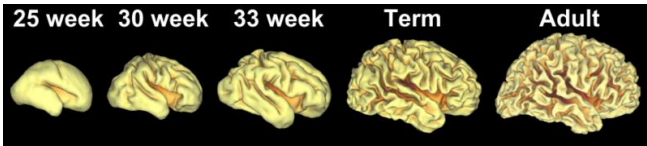
Homeobox genleri, vertebratlarda ve Drosophilada vücut planını düzenleyen genlerdir. Nöral plak oluştuktan sonra embriyo segmental gelişimini primer beyin veziküllerinin oluşumunun yönlendirmektedir. Arka beyin rhombomer adı verilen sekiz segmente sahip olup her segmentte Hox gen ifadesi birbirinden farklıdır. Hox genleri ilgili rhombomerin sınırlarını aşmayacak ve birbiri üzerine binecek şekilde eksprese olurlar, rhombomerleri özgün olarak kontrol eden genlerdir. Hox gen ekspresyonunda retinoik asitin kritik bir rolü bulunmaktadır. Retinoik asit eksikliğinde küçük arka

beyin oluşmaktadır (3, 6). Drosophiladaki HOM-C kompleksi ve faredeki hox kümeleri Vertebrat ve insektaların ortak bir atadan meydana geldiklerini, genetik kontroldeki önemli bilgilerin evrimsel süreçte korunduğunu düşünülür. Faredeki genetik çalışmalarla hox genlerinin rhombomerlerdeki hücrelerin kimliğini belirlediği ortaya konmuştur. Hoxb-1 normal olarak r4 seviyesinde eksprese edilir. Bu hox genini elimine etmekle r4 hücrelerinin kaderi, motor nöron kimliğini değiştirir. Hoxb-1 mutant embriyolarda r4'te kaudale migrasyon görülmez. Arka beyinde Hox gen ekspresyonu aynı zamanda organize edici bölgeye bitişik mezodermal hücrelerde eksprese edilen retinoik asit tarafından regüle edilir. Retinoik asit uygulanan memeli embriyolarında, hox gen ekspresyonundaki değişikliğe bağlı olarak teratojenik ve karaniofasial anomaliler meydana gelebilir. Prosencephalon gelişiminde rostrokaudal eksen boyunca alt segmentlere ayrılır. Santral sinir sisteminin diğer bölgelerine göre Prosencephalon gelişimindeki moleküler olaylar hakkında çok fazla bilgi yoktur. Ancak önbeyin erken gelişiminin nöral tüp kaudaline benzer bir şekilde kontrol edildiğine dair bilgiler bulunmaktadır. Rostrokaudal ekseninde transvers şekilde organize edilmiş alanlar Prosomerlerdir. Prosomer 2-3 arasında zona limitans interthalamica adı verilen sınırdaki bulunan hücrelerde eksprese edilir. Bu bölgeden gelen sinyaller önbeyinde hücre oluşumunu kontrol edebileceği bildirilmektedir (6).

4.2. Nöral tüp gelişiminde indüktif sinyaller

Nöral hücre farklılaşmasını indüktif sinyaller kontrol eder. Sinir sisteminde farklılaşma, diğer organlardaki gibi, hücrelere özgü spesifik genlerin ifadesi ile kompleks bir program sonucudur. Genlerin ifade edildiği bir hücrede iki büyük faktör tanımlanır: 1. grup faktörler başka hücrelerden gelen sinyal molekülleri olan indüktöyü

faktörler serbestçe diffüze olabilir, böylece uzun bir alana etkili olabilir veya hücre yüzeyinde lokal etkili olabilir. Embriyoda farklı durumlarda hücrelerde farklı indüktör faktörler gösterildiğinden erken gelişim dönemindeki bir hücrenin kaderini belirleyen kritik önem taşır. 2. grup faktörler ise, aktive edilen veya uyarılan hücrelerde bulunan moleküllerdir. Yüzey reseptörlerini içeren bu moleküller indüktör faktörlere aracılık ederler. Bu reseptörlerin aktivasyonu daha sonra transkripsiyon faktörlerin aktivitesini modüle eder ve hücreye özgü fonksiyonları yerine getiren proteinleri kodlayan gen ekspresyonunu düzenler. Hücrenin indüktif sinyallere yanıtı belli reseptörlerin varlığına, transdüksiyon moleküllerine ve eksprese edilen transkripsiyon faktörlerine bağlıdır. Böylece bir hücrenin kaderi kısmen sinyallerle kısmen de kendi gelişim hikayesinin bir sonucu olarak eksprese edilen gen profiliyle belirlenir. Sinir sisteminde bulunan çok sayıdaki hücre tipinin oluşum mekanizmasının anlaşılmasındaki anahtar, nöral plak oluşumunu tetikleyen hücrelerarası sinyaller ve hücre içi mekanizmada bulunmaktadır (6). Erken embriyonik evrede gelişimsel temel Wnt, Hedgehog, Notch ve BMP gibi sinyal yollarının moleküler regülasyonu ve bu yollar arasında çapraz etkileşimi gerektirir (Şekil-5) (16).

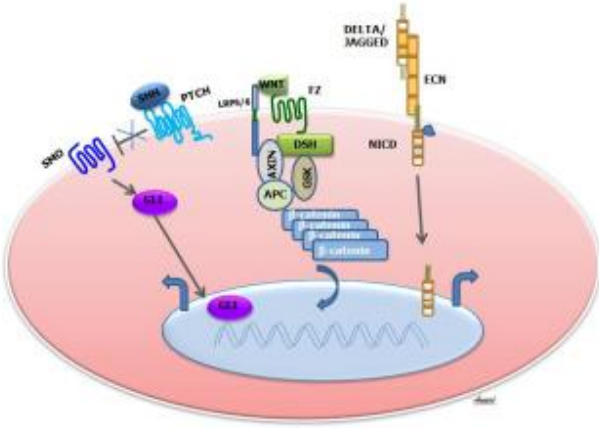


Şekil-5. İnsan serebral hemisferlerde kortikal gelişimi, sulci ve gyri oluşumu (12).

4.2.1. Sonic Hedgehog (Shh)

Shh, santral sinir sisteminin ventral paternini belirler ve bu nedenle sinir sistemi gelişiminde önemli rol oynar. Nöral tüpün farklılaşması, akson yönlendirmesi ve bağlantıları için çok önemlidir (17). Notokordda ifade edilen Shh, nöral tüp taban plağında sinyal yolunu harekete geçirir (18). Taban plağı hücreleri birçok indükleyici sinyalin kaynağı olup Shh kendisini ifade etmeye başlar, ventralden dorsale doğru kademeli bir şekilde sinyal iletilmiş olur. Böylece farklı progenitör alanlarının kurulmasına da yol açılmaktadır (19).

Reseptör ve negatif geri besleme regülatörü olarak *ptch1/2*, Shh kaynağının hemen dorsalindeki bölgelerde ifade edilir ve böylece morfojen aktivitesinin inhibe edilmesi/dengelenmesi sağlanır. Ligand konsantrasyonu ve liganda maruz kalma süresi, alıcı hücrelerin son kaderini etkilemektedir (20). Shh sinyalinin başarısızlığı ventral ve aynı zamanda dorsal paternini kuvvetle etkiler (6, 15). SHH'nin eliminasyonu notokord indüksiyonunu bloke eder. Bu nedenle nöral tüp ventral yarımında oluşan hücrelerin indüksiyonu için hem gerekli hem de yeterli bir protein olup aynı zamanda bir morfojen gibi etkilidir. Düşük konsantrasyonlardaki SHH, ventral internöronların uyarılmasında; daha yüksek konsantrasyonlar motor nöronların, daha fazla artışta ise taban plağı hücrelerinin oluşumunu uyarmaktadır (6) (Şekil-6).

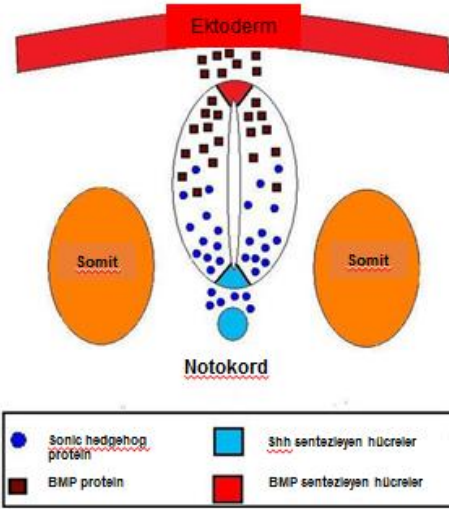


Şekil-6. Embriyogenezde Wnt, Notch ve Shh sinyal yollarının düzenlenmesi (16).

4.2.2. Kemik morfojenetik protein (BMP) yolağı

Embriyonik gelişim ve erişkinlik döneminde birçok temel süreci düzenlemekte olan BMP yolağı vücut morfojenetik protein yolu olarak da adlandırılır hücrel farklılaşmada rol oynar (16, 22). Dorsal nöral tüp, epidermal ektoderm ve tavan plağından salgılanan BMP tarafından oluşur. Nöral krista, tavan plağı ve dorsal internöronlarda hücre tiplerinin farklılaşması nöral tüp lateralindeki ektoderm hücrelerinden BMP sinyalleri ile başlatılır. Nöral tüp kapandıktan sonra tavan plağı hücrelerinin eksprese ettiği BMP dorsal spinal kordda duyu internöronlarının birkaç sınıfını oluşturmaktan sorumludur (6). BMP sinyal yolağı santral sinir sisteminin gelişiminde, post-mitotik nöronların üretilmesi, akson kılavuzluğu, sinaps oluşumu ve gliogenezde önemli rolleri bulunmaktadır

(23, 24). BMP gradyantinin oluşumu, nöral tüpün dorsoventral gelişimi de dahil olmak üzere dorsoventral vücut eksenini düzenler için çok önemlidir (25) (Şekil-7). Epidermal ektodermden BMP4 ve BMP7 ekspresyonu, nöral plak evresinden sonra nöral tüpün oluşumu için çok önemlidir (26). BMP aktivitesi, dorsoventral eksen boyunca nöronların oluşumunu etkileyen tüm patern için gereklidir (27). Gelişim sırasında notokorddan Chordin, Flik, Follistatin ve Noggin gibi BMP inhibitörlerinin salgınması nöral tüpün ventral hücrelerin kaderinin düzenlenmesi için önemli rol oynar. Noggin mutant fareler nöral tüp gelişimindeki eksiklik ile karakterizedir (28).



Şekil-7. Nöral tüp dorsoventral düzenlenmesinde BMP ve ventralizasyonda Shh gradienti (21).

4.2.3. Notch sinyalizasyonu

Nöral progenitör hücrelerin düzenleyicisi olarak bilinir. Nörogenez ve gliogenezi kontrol etmektedir (29). Notch birbirine komşu olan hücreler arasında hücre-hücre iletişimde önemlidir. Bununla birlikte, komşu olmayan hücreler arasında da geçici bazal aktin bazlı filopodal kontaklarla Notch sinyali oluşabilir (30). Delta-Notch sinyalleme, nöral tüp oluşumu gelişim aşamalarının erken döneminde görev alır (31). Notch1 veya Notch3 memelilerde medulla spinalisin öncüleri ve olgunlaşmamış nöronlarında ifade edilir ve nöronal farklılaşma ve medulla spinalisin olgunlaşması için önemlidir (32).

4.2.4. Wnt sinyali

Hücre büyümesi, çoğalması ve hücrenin fonksiyonel olarak gelişiminin düzenleyicisi şeklinde doku homeostazı için önemli olup nöral indüksiyon için sinir sisteminin gelişimine katılır. Wnt/ β -katenin, antero-posterior eksenini şekillendiren bir morfojen işlevi görür. Wnt, Hh ve BMP sinyali ile birlikte dorso-ventral nöral tüp paterninin doğru gelişiminden sorumludur (15). Wnt, nöral tüp gelişiminde, Shh (Hh) ventral sinyaline zıt şekilde dorsal olarak ifade edilir (33). Bu karşıt gradyanlar, progenitörlerin farklılaşma oranını kontrol ederek nöral tüp yapısının büyüklüğünün belirlenmesi açısından önemlidir (34). Dorsal Wnt, ventriküler progenitör hücrelerin proliferasyonu ve dorsal nöronların oluşumu için önemlidir (35). Wnt-1 ve FGF8 isthmus hücrelerinden salınır ve mesencephalon farklanmasını kontrol eder. Rhombencephalon gibi mesencephalon rostrokaustral oluşumu homeodomain proteinlerin ekspresyonunu regüle eden lokal indüktif sinyalleri ile kontrol edilir (6).

4.2.5. Fibroblast büyüme faktörü (FGF)

Hücre kaderi spesifikasyonundan aksel ve morfojenetik süreçlerin belirlenmesine kadar olan tüm gelişim sürecinde önemli rol oynar (36). FGF gradyanının oluşumu, morfojenetik aktivite için çok önemlidir (37). Anteroposterior ekseninin kurulması sırasında nöral morfojen olarak görev alır (38). Yüksek FGF seviyeleri, posterior belirteçlerin ekspresyonunu desteklerken, düşük düzey anterior belirteçleri destekler (39). FGF sinyalleme, Hh sinyalleme ile uyumlu olarak siklin D1 ve D2'nin düzenlenmesi yoluyla hücre döngüsü uzunluğunu kontrol ederek medulla spinalis uzamasını teşvik eder (40).

4.2.6. Retinoik asit (RA)

Ekstremiteler, santral ve periferik sinir sistemi gibi farklı organların rejenerasyonu için de önemli bir sinyal mekanizmasıdır (41). Nöral tüp oluşumu sırasında, RA reseptörleri (RXR α , RAR α ve RAR β) nöral tüpte ekspres edilirken, RA üreten enzim olan Raldh2, presomitik mezoderm ve somitlerde bulunur. Sinir farklılaşması ve ventral patern için somitlerden gelen RA sinyali gereklidir (42). Posterior nöral dokuda indüksiyona yol açar medulla spinalisin dorsoventral paterni için de önemlidir ve ventral nöral tüp paterni ve motor nöronların spesifikasyonu için gerekli olan genleri aktive ederek motor nöronların oluşumunu desteklemektedir (6, 43, 44).

4.2.7. Kanonik olmayan Wnt/PCP yolağı

Drosophiladan yüksek omurgalılara kadar tüm türlerde korunmuştur (6, 15, 45). Nöral tüp oluşumunun çalışıldığı tüm modellerde, kapanma sürecinde mediolateral eksen boyunca daralma ve aksiyal dokularda anteroposterior veya rostrokaudal eksen boyunca uzama görülmektedir. Kapanmadan önce nöral plağı şekillendiren bu süreç kanonik olmayan Wnt/planar hücre polaritesi (PCP) yolağı

ile bağlantılı olup bu sinyal yolağı bozulan mutantlarda nöral tüp defektleri görülerek PCP sinyalinin hücrel ve moleküler olaylarda anahtar rol oynadığı düşünülmüştür (15). Wnt/PCP sinyalizasyonunun bozulması sonrası nöronal katlantıların orta hatta ulaşması ve kaynaşabilmesi için gerekli olandan daha fazla nöral plak genişlemesine neden olur. Yapılan bir deneysel çalışmada, Vangl2 gibi PCP'nin çekirdek genlerinde mutasyon taşıyan farelerde genişlemiş nöral plak ve kısa bir anteroposterior eksen ve 1. kapanmada başarısızlıklar gözlenerek bu da orta ve ön beyin ile spinal bölgenin açık kalmasıyla karakterize ciddi bir NTD olan kraniyoachisis ile sonuçlanmıştır (16, 46). PCP mutasyonları nöral tüp defekli insanlarda da tespit edilmiştir (47). Rostrokaudal büyümede hem nöral hem de mezodermal hücreler Wnt/PCP yolağı ile düzenlenmektedir ve nöral plaktaki PCP/CE'nin bozulması nöral tüp defektleri ile sonuçlanır (48).

4.3. Nöral túbün kapanmasının transkripsiyonel düzenlenmesi

Grhl (Grainyhead-like) ailesi transkripsiyon faktörlerinin üyeleri, nörolasyonun erken safhalarından itibaren eksprese edilir. Grhl2, yüzey ektodermde her evrede ifade edilirken; Grhl3, E8.5 yüzey ektoderminden sentezlenir ve E9.5'ta nöral plakta ve E10'da ise arka barsakta sentezlenir (16, 49). Grhl3 knockout, nadir olarak eksensefali görülürken penetrant spina bifida'ya sahiptirler (50). Pax3 ve Cdx2; nöral tüp kapanma sürecinde önemli bir rol oynamaktadır. Pax3 mutant ve bu geni olmayan fare embriyoları hem spina bifida hem de eksensefali bulunduğu bildirilmiştir (51). Benzer şekilde, Cdx2 – bir homeodomain transkripsiyon faktörü – kuyruk tomurcuğunda eksprese edilmekte kaudal nöroektodermde Pax3 ile birlikte lokalize olarak kapanma sürecinde rol oynar. Cdx2 için preimplantasyon gereksinimini atlayan

knockout fareler, posterior aksiyel kusurlar sergilerken Cdx1/Cdx2 çift mutantları kranioraşışizis gösterir (52). Zic genlerinde işlev kaybı mutasyonlar farelerde nöral tüp kapanma sürecini bozarak spina bifida ve eksensefali gibi çeşitli defektlere neden olduğu bildirilmiştir (15).

4.4. Nöral plağın kıvrılması ve nöral katların yükselmesi

Memelilerde ve kuşlarda vücut eksenini boyunca uzun bir kapanma süreci ile nöral katlantı yüksekliği kranial ve spinal bölgeler arasında değişmektedir (53). Apikal epitelyal yüzeydeki daralma invaginasyona neden olmakta (54), pseudostratifiye nöral plakta nöroepitelyal hücreler interkinetik nükleer migrasyon sürecinden dolayı apikalden bazale doğru değişen nükleus pozisyonu ile belirlenir (55). Aktomyozin dinamikleri, nöroepitelyal hücrenin apikal bağlantılarında bulunan aktin filamentlerinde pMLC ve Rho GTPazlar boyunca nöral plak kıvrılmasında rol oynamaktadır (15). Ayrıca, omurga kapanmasının, ROCK'a bağlı aktin filaman ayrışmasını gerektirdiği de gösterilmiştir. ROCK inhibisyonundan sonra apikal aktomyozin birikerek medial ve dorsolateral bağlantı noktalarının varlığına rağmen kapanmaya dirençli nöral plak elde edilir (56).

4.4.1. Nöral katlantıların füzyonu ve hücrel protrüzyonlar

Nöral katlantılarının füzyon sırasında dokunun yeniden modellenmesi ise bu yapısal sürekliliğini bozarak içte nöral tüp dışta ise iki yeni ektodermal yapı oluşur; nöral tüp ve yüzeyde nöronal olmayan ektoderm daha sonra epidermise dönüşür (57).

Nöral katlantıların füzyonu, orta hat aralığına uzanan hücrel protrüzyonların oluşumunu içermekte ve nöral katlantıların ilk bağlanma yerlerini temsil ettiği çalışılan omurgalılarda gösterilmiştir. Bu çıkıntılar, filopodia veya tabaka benzeri lamellipodia olarak sınıflandırılan dinamik

aktin bakımından zengin yapılardır. Deneysel fare çalışmalarında nöral tüp kapanmasında hücresele protrüzyonların gerekliliği gösterilmiştir. Filopodia, nörolasyonun erken evrelerinde ağırlıklı olarak gözlenirken, sonraki aşamalarda kıvrımlı veya hibrid filolamellipodial protrüzyon tipi gözlenmiştir. Yüzey ektoderm hücrelerinin farelerde geç spinal nörolasyon için yaşamsal öneme sahip Rac1 kontrolü altında lamellipodia benzeri protrüzyonların ürettiğini ortaya koymuştur (15, 58, 59).

4.4.2. Nöral tüp kapanması sürecinde ekstrasellüler matriks

Nörolasyonun başlangıç evresinde, ekstrasellüler matriks bileşenlerinden fibronektin, laminin, tip IV kollajen ve bazı proteoglikanlar fare ve civciv embriyolarının kranial ve omurilik bölgelerinde gösterilmiştir. Nöral plak ve altındaki mezoderm arasında bulunan primitif bir bazal membran, mesoderm hücreleri arasında fibronektinden zengin interstisyel matriks ile birlikte bulunur. Nöral kıvrımlar yükselirken, dorsal nöral ektoderm ile yüzey ektodermi arasındaki ara yüzey boyunca ek bir ekstrasellüler matriksin yoğunlaştığı alan bulunmaktadır (60).

Fibronektin ve ilgili integrin reseptör alt birimlerinin ($\alpha 5$, αv ve $\beta 1$), omurgalıların erken gelişiminde ve nörolasyonda önemli rol oynadığı bildirilmiştir (61). Lamininler ise, gastrulasyon ve nörolasyon sürecinde önemli ölçüde sorumludurlar (62). Proteoglikanlar, kovalent olarak birbirine bağlanmış glikozaminoglikan zincirlerinden oluşan bir çekirdek protein içerir ve embriyonik dokulardakiler genellikle heparan veya kondroitin sülfattır. Heparan sülfat proteoglikanlar, bir transmembran domeine bağlanan (örn. Syndecans 1-4) veya bir glikosilfosfatidilinositol bağlantısı (glypicans 1-6) ile demirleyen hücre yüzey moleküllerini içerir. Ayrıca ECM'ye salınan proteoglikanları içerir (örn. perlecan). Çeşitli özelliklerle FGF, Wnt, BMP gibi çeşitli

yolaklar yoluyla, ligandların hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanması ve sunulması yoluyla sinyallemeyi modüle eder. Bazıları da nöral tüp kapanmasında etkili olmaktadır (15, 63, 64).

KAYNAKLAR

1. Moore KL, Persaud TVN. Klinik Yönleri İle İnsan Embriyolojisi. Çev. Ed. Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H. 6. Baskı. WB Saunders Comp./Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. 2002. 68-74, 452-477.
2. Drews U. Renkli Embriyoloji Atlası. Çev. Ed. Aytekin Y, Gürsoy E. Theime/Nobel Tıp Kitabevleri. 2000. 208-243.
3. Sadler TW. Langman Medikal Embriyoloji. Çev. Başaklar C. Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health (USA). Palme Yayıncılık. 11. Baskı. Ankara. 2011. 67-72, 293-325.
4. Moore KL, Persaud TVN. Embriyoloji ve Doğum Defektlerinin temelleri. Before we are born. Çev. Ed. Müftüoğlu S, Atilla P, Kaymaz F. 7. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. Ankara. 2009. 40-48, 253-276.
5. Carlson BM. Patten's Foundation of Embryology. 6. Ed. McGraw-Hill, Inc. 1996, NewYork. 227-239.
6. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM ed. Principles of Neural Science. 4. Ed. McGraw Hill. New York. 1019-38.
7. Dudek RW. Embriyoloji . BRS. Çev. Ed. İrez T, Erkan M. 6. Baskı çev. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık/Wolters Kluwer. 2016. İstanbul. 75-86
8. (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neural_crest.svg (4 Haziran 2018).
9. https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Human_embryo_os#/media/File:Gray20.png (4 Haziran 2018)
10. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1302_Brain_Vesicle_DevN.jpg (11 Haziran 2018)
11. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray18.png> (4 Haziran)
12. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PretermSurfaces_HiRes.png (11 Haziran 2018)
13. Wilde JJ, Petersen JR, Niswander L. Genetic, epigenetic, and environmental contributions to neural tube closure. Annu Rev Genet 2014; 48: 583-611.

14. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS et al. Spina bifida. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1, 15007.
15. Nikolopoulou E, Galea GL, Rolo A et al. Neural tube closure: cellular, molecular and biomechanical mechanisms. *Development* 2017; 144(4): 552-66.
16. Uysal A, Oltulu F, Kocatürk, DÇ, Özdil B. Deri ve deri eklerinin embriyolojik gelişimi. *Güncel Dermatoloji Dergisi*. 2016; 1(1): 1-10.
17. Briscoe J, Therond PP. The mechanisms of Hedgehog signalling and its roles in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013; 14(7): 416-29.
18. Echelard Y, Epstein DJ, St-Jacques B et al. Sonic hedgehog, a member of a family of putative signaling molecules, is implicated in the regulation of CNS polarity. *Cell* 1993; 75(7): 1417-30.
19. Chamberlain CE, Jeong J, Guo C et al. Notochord derived Shh concentrates in close association with the apically positioned basal body in neural target cells and forms a dynamic gradient during neural patterning. *Development* 2008; 135(6): 1097-106.
20. Dessaud E, Yang LL, Hill K et al. Interpretation of the sonic hedgehog morphogen gradient by a temporal adaptation mechanism. *Nature* 2007; 450(7170): 717-20.
21. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Shh_Gradient_In_Neural_Tube.jpgBy Catcasillas [CC BY 3.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>],from Wikimedia Commons (4 haziran 2018).
22. Reddi AH. BMPs: from bone morphogenetic proteins to body morphogenetic proteins. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16(3): 249-50.
23. Hegarty SV, O'Keefe GW, Sullivan AM. BMP-Smad 1/5/8 signalling in the development of the nervous system. *Prog Neurobiol* 2013; 109: 28-41.
24. Le Dreau G, Marti E. The multiple activities of BMPs during spinal cord development. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70(22): 4293-305.
25. Bier E, De Robertis EM. Embryo development. BMP gradients: a paradigm for morphogen-mediated developmental patterning. *Science* 2015; 348(6242): aaa5838.
26. Liem, K.F, Tremml G, Roelink H, Jessell TM. Dorsal differentiation of neural plate cells induced by BMP-mediated signals from epidermal ectoderm. 1995; *Cell* 82(6): 969-79.

27. Barth KA, Kishimoto Y, Rohr KB et al. Bmp activity establishes a gradient of positional information throughout the entire neural plate. *Development* 1999; 126(22): 4977-87.
28. McMahon JA, Takada S, Zimmerman LB et al. Noggin-mediated antagonism of BMP signaling is required for growth and patterning of the neural tube and somite. *Genes Dev* 1998; 12(10): 1438-52.
29. Ables JL, Breunig JJ, Eisch AJ, Rakic P. Not(ch) just development: notch signalling in the adult brain. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12(5): 269-83.
30. Cohen M, Georgiou M, Stevenson et al. Dynamic filopodia transmit intermittent Delta-Notch signaling to drive pattern refinement during lateral inhibition. 2010; *Dev Cell* 19(1): 78-89.
31. Gray SD, Dale JK. Notch signalling regulates the contribution of progenitor cells from the chick Hensen's node to the floor plate and notochord. *Development* 2010; 137(4): 561-68.
32. Yamamoto S, Nagao M, Sugimori M et al. Transcription factor expression and Notch-dependent regulation of neural progenitors in the adult rat spinal cord. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2001; 21(24): 9814-23.
33. Alvarez-Medina R, Cayuso J, Okubo T et al. Wnt canonical pathway restricts graded Shh/Gli patterning activity through the regulation of Gli3 expression. *Development* 2008; 135(2): 237-47.
34. Kicheva A, Bollenbach T, Ribeiro A et al. Coordination of progenitor specification and growth in mouse and chick spinal cord. *Science* 2014; 345(6204): 1254927.
35. Megason SG, McMahon AP. A mitogen gradient of dorsal midline Wnts organizes growth in the CNS. *Development* 2002; 129(9): 2087-98.
36. Dorey K, Amaya E. FGF signalling: diverse roles during early vertebrate embryogenesis. *Development* 2010; 137(22): 3731-42.
37. Bökel C, Brand M. Generation and interpretation of FGF morphogen gradients in vertebrates. *Curr Opin Genet Dev.* 2013; 23(4): 415-22.
38. Kengaku M, Okamoto H. bFGF as a possible morphogen for the anteroposterior axis of the central nervous system in *Xenopus*. *Development* 1995; 121(9): 3121-30.
39. Storey KG, Goriely A, Sargent CM et al. Early posterior neural tissue is induced by FGF in the chick embryo. *Development* 1998; 125: 473-84.
40. Lobjois V, Benazerf B, Bertrand N et al. Specific regulation of cyclins D1 and D2 by FGF and Shh signaling coordinates

- cell cycle progression, patterning, and differentiation during early steps of spinal cord development. *Dev Biol* 2004; 273(2): 195-209.
41. Maden M. Retinoic acid in the development, regeneration and maintenance of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8(10): 755-65.
 42. Diez del Corral R, Olivera-Martinez I, Goriely A et al. Opposing FGF and retinoid pathways control ventral neural pattern, neuronal differentiation, and segmentation during body axis extension. *Neuron* 2003; 40(1): 65-79.
 43. Wilson L, Gale E, Chambers D, Maden M. Retinoic acid and the control of dorsoventral patterning in the avian spinal cord. *Dev Biol* 2004; 269(2): 433-46.
 44. Sockanathan S, Jessell TM. Motor neuron-derived retinoid signaling specifies the subtype identity of spinal motor neurons. *Cell* 1998; 94 (4): 503-14.
 45. Gray RS, Roszko I, Solnica-Krezel L. Planar cell polarity: coordinating morphogenetic cell behaviors with embryonic polarity. *Dev Cell* 2011; 21(1): 120-33.
 46. Greene NDE, Gerrelli D, Van Straaten HWM, Copp AJ. Abnormalities of floor plate, notochord and somite differentiation in the loop-tail (Lp) mouse: a model of severe neural tube defects. *Mech Dev* 1998; 73(1): 59-72.
 47. Juriloff DM, Harris MJ. A consideration of the evidence that genetic defects in planar cell polarity contribute to the etiology of human neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; 94(10): 824-40.
 48. Wallingford JB, Harland RM. *Xenopus* Dishevelled signaling regulates both neural and mesodermal convergent extension: parallel forces elongating the body axis. *Development* 2001; 128(13): 2581-92.
 49. Auden A, Caddy J, Wilanowski T et al. Spatial and temporal expression of the Grainyhead-like transcription factor family during murine development. *Gene Expr Patterns* 2006, 6(8): 964-70.
 50. Ting SB, Wilanowski T, Cerruti L et al. The identification and characterization of human Sister-of- Mammalian Grainyhead (SOM) expands the grainyhead-like family of developmental transcription factors. *Biochem J* 2003; 370(Pt 3): 953-62.
 51. Epstein DJ, Vekemans M, Gros P. Splotch (Sp2H), a mutation affecting development of the mouse neural tube, shows a deletion within the paired homeodomain of Pax-3. *Cell* 1991; 67(4): 767-74.
 52. Savory JG, Mansfield M, Rijli FM, Lohnes D. Cdx mediates neural tube closure through transcriptional regulation of the

- planar cell polarity gene Ptk7. *Development* 2011; 138(7): 1361-70.
53. Morriss-Kay G, Tuckett F. The role of microfilaments in cranial neurulation in rat embryos: effects of short-term exposure to cytochalasin D. *J Embryol Exp Morphol* 1985; 88: 333-48.
 54. Lee C, Scherr HM, Wallingford JB. Shroom family proteins regulate gamma-tubulin distribution and microtubule architecture during epithelial cell shape change. *Development* 2007; 134(7): 1431-41.
 55. McShane SG, Molè MA, Savery D et al. Cellular basis of neuroepithelial bending during mouse spinal neural tube closure. *Dev Biol* 2015; 404(2): 113-24.
 56. Escuin S, Vernay B, Savery D et al. Rho-kinase-dependent actin turnover and actomyosin disassembly are necessary for mouse spinal neural tube closure. *J Cell Sci* 2015; 128(14): 2468-81.
 57. Copp AJ, Greene NDE, Murdoch JN. The genetic basis of mammalian neurulation. *Nat Rev Genet* 2003; 4(10): 784-93.
 58. Massarwa R, Niswander L. In toto live imaging of Mouse morphogenesis and new insights into neural tube closure. *Development* 2013; 140(1): 226-36
 59. Rolo A, Savery D, Escuin S et al. Regulation of cell protrusions by small GTPases during fusion of the neural folds. *Elife* 2016; 5: e13273.
 60. Martins-Green M. Origin of the dorsal surface of the neural tube by progressive delamination of epidermal ectoderm and neuroepithelium: implications for neurulation and neural tube defects. *Development* 1988; 103(4): 687-706.
 61. Davidson LA, Marsden M, Keller R, Desimone DW. Integrin alpha5beta1 and fibronectin regulate polarized cell protrusions required for *Xenopus* convergence and extension. *Curr Biol* 2006; 16(9): 833-44
 62. Lallier TE, Whittaker CA, DeSimone DW. Integrin alpha 6 expression is required for early nervous system development in *Xenopus laevis*. *Development* 1996; 122(8): 2539-54.
 63. Poulain FE, Yost HJ. Heparan sulfate proteoglycans: a sugar code for vertebrate development? *Development* 2015; 142(20): 3456-67
 64. Munoz R, Larrain J. xSyndecan-4 regulates gastrulation and neural tube closure in *Xenopus* embryos. *ScientificWorldJournal* 2006; 6, 1298-301.

NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ

Uz. Dr. Elif BOLAT

Doç. Dr. Tuncer TURHAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Nöral tüp defekti (NTD), nöral tüpün uygun olarak kapanmaması sonucu ortaya çıkan çeşitli patolojileri kapsayan bir tanımdır. Yunanca'da normal olarak birleşmesi (rafizm) gereken yapıların birleşmemesi anlamına gelen 'spinal disrafizm' tanımıyla aynı anlamda kullanılır. Bu grup adı altında toplanan patolojilerde nöral ve mezenkimal yapıların orta hatta yetersiz birleşmesi veya hiç birleşmemesi söz konusudur (1).

Nöral tüp defektleri, hem prenatal hem postnatal dönemde ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen, gerek hastayı gerek aileyi ilgilendiren sosyal ve finansal boyutları da olan ve multidisipliner olarak ömür boyu takip gerektiren patolojilerdir. Bu nedenle her dönemde araştırmacıların ilgisini çekmiş ve üzerine birçok çalışmalar yapılmıştır.

Dünyada NTD oranı her 1000 doğumda 1-10 arasında bildirilmektedir. Tüm doğumsal anomaliler arasında ikinci sıklıkta görülür. Sık görülen patolojiler olmasına rağmen etiyojisi halen kesin olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda genetik ve çevresel faktörler üzerinde durulmaktadır (2). Özellikle folik asit, glukoz,

retinoik asit ve apoptoz mekanizma bozukluklarının etken olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Eksikliğinin NTD oluşumunda etiyolojik faktör olduğu kabul edilen folik asit, hematopoietik, metabolik ve gastrointestinal sistem için önemli bir koenzimdir. Folik asitin hamilelik öncesi ve hamileliğin üçüncü ayına kadar alınmasının NTD'yi azalttığı gösterilmiştir. FDA, 1992 yılında reproduktif çağıdaki tüm kadınların 400µgr/gün folik asit almaları gerektiğini açıklamıştır. Analjezikler, klomifen ve bazı antiepileptiklerin (özellikle valproik asit) NTD yaratabileceği bildirilmiştir. NTD oluşumunda gen-gen, gen-çevre etkileşimi olduğu üzerinde durulmaktadır. Bazı NTD olgularında 13-15. kromozom translokasyonu varlığı gösterilmiştir. Tüm çalışmalara rağmen NTD etiyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır (3).

SINIFLANDIRMA

Cerrahi gerektiren santral sinir sistemi konjenital malformasyonlarının büyük bir kısmını spinal kordun hatalı gelişimi ile ortaya çıkan nöral tüp defektleri oluşturur. Bu patolojiler, embriyonel gelişimin ilk 4 haftasında nöral tüp kapanma aşamalarının herhangi birinde ortaya çıkan bir aksama sonucu görülürler.

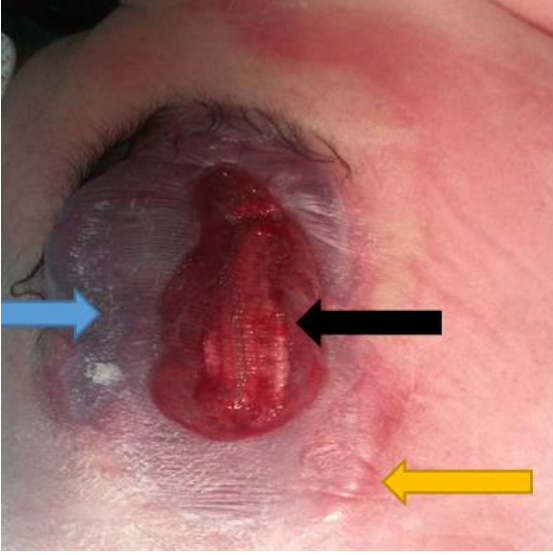
Bu bölümde spinal kordu ilgilendiren nöral tüp kapanma defektlerinin sınıflandırılması, klinik pratiğimizde karşılaştığımız bu patolojilerin oluşum mekanizmaları, oluşturdukları klinik tablolar ve tedavileri üzerinde durulacaktır.

Nöral tüp defektlerinin klinik-nöroradyolojik ve patolojik sınıflaması (4):

- Açık (apert) nöral tüp defekti (%95)
- Myelomeningosel
- Hemimyelomeningosel
- Kapalı (okkült) nöral tüp defekti (%5)
- Meningosel
- Lipomyelomeningosel
- Kalın (ve/veya yağlı) filum terminale
- Dermal sinüs
- Ayrık omurilik malformasyonu
- Nörenterik kist

1. MYELOMENİNGOSEL

Myelomeningosel terimi nörolasyon aşamalarında aksama sonucu oluşan açık (apert) spinal disrafizm olgularını işaret eden ortak bir tanımdır. Nöral tüp halini alamamış omurilik segmentinin yanısıra dorsalde yer alması gereken nöral olmayan dokuların oluşumunda da aksama mevcuttur. Kutanoz ektoderm nöral ektodermden ayrılamayarak omuriliği örtecek cilt oluşumu da engellenmiş olur. Normalde nöral tüp ve cilt arasında girmesi gereken mezodermal tabaka dura, epidural yağ dokusu, vertebra arkusları, ligaman ve kaslara dönüşemez. Sonuç olarak myelomeningosel, üzeri sadece epidermal membran kalıntısıyla örtülü açık omurilik segmentinin (plakod) görüldüğü lezyondur (5) (Şekil-1).



Şekil-1. Myelomeningosel kesesi. Siyah okla gösterilen plakod, mavi okla gösterilen membran artıkları, sarı okla gösterilen sağlam cilt sınırı.

Myelomeningosel varlığında hamilelik döneminde %90 oranında tanı konur. Prenatal dönemde, nöral tüp defekti yanında eşlik edebilecek diğer sistem anomalileri (kardiyovasküler, gastrointestinal vs.) de araştırılır (6). Ultrasonografi ve gebeliğin ileri evrelerinde fetal MR, etkilenen segment seviyesini, Chiari Malformasyonu ve hidrosefali gibi ek malformasyonları tespitinde oldukça etkilidir. Bu bilgilerin elde edilmesiyle beyin cerrahı doğum sonrası beklenen klinik tablo, zihinsel performans, tedavide yapılacaklar, tedavinin amacı, sonuçları, olabilecek komplikasyonlarla ilgili aileyi bilgilendirmelidir.

Prenatal olarak tespit edilmiş myelomeningosel olgusunda, kadın doğum uzmanlarınca beyin cerrahlarına yöneltilen ilk soru doğum şeklinin nasıl olacağı ile ilgilidir. Literatürde bu

konuyla ilgili kesin sonuçlar olmamakla birlikte önerilen doğum şekli sezaryendir.

1.1. Klinik

Myelomeningosel, oldukça ağır klinik sonuçları olmasına rağmen yaşamla bağdaşan bir konjenital malformasyondur. Myelomeningoselli olgularda, lezyon seviyesine göre değişiklik göstermekle birlikte, nörolojik kayıp kaçınılmazdır. Olguların %85'i torakolomber bölgede görülür. Plejiden pareziye kadar motor kayıpla birlikte, duyu kaybı ve sfinkter disfonksiyonu görülür. Myelomeningoselde görülen nörolojik kayıp, büyük oranda aksamış nöronal diferansiasyona bağlı olmakla birlikte açıkta olan noral dokunun gebelik boyunca amniyon sıvısına maruziyetinin de nörolojik hasarda rolü olduğu düşünülmektedir (7).

Myelomeningoselli olguların çoğunda Chiari Malformasyonu ve dolayısıyla hidrosefali mevcuttur. Hidrosefali varlığı, myelomeningoselde mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktör olarak kabul edilir (5).

1.2. Tedavi

Myelomeningoselde nörolojik kaybı cerrahi tedaviyle geri getirmek mümkün değildir. Cerrahi tedavide amaç mevcut nörolojik tabloyu korumak, kesenin açık kalması halinde gelişebilecek enfeksiyon tablosunun önüne geçmektir. Bu nedenle güvenli cerrahinin mümkün olduğu en erken zamanda omurilik rekonstrüksiyonu ile birlikte kese tamiri yapılmalıdır. Esasen cerrahi tedaviyle yapılan, normal embriyolojik gelişim sürecini taklit etmektir.

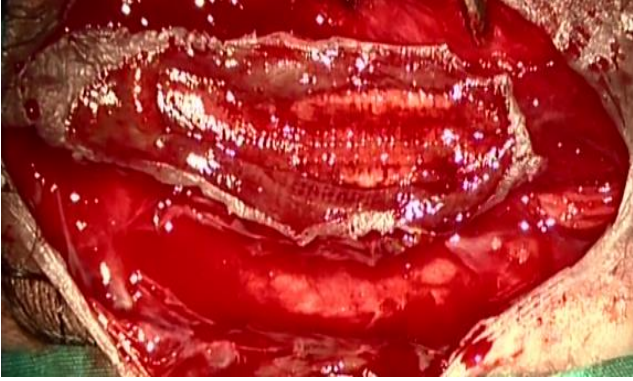
Doğumla birlikte öncelikle yenidoğanın metabolik olarak stabilizasyonu, myelomeningosel kesesinin kontaminasyonunun engellenmesi ve olası ek anomalilerin saptanması amaçlanır.

Myelomeningoselde cerrahi tedavinin zamanlamasıyla ilgili farklı görüşler mevcuttur. İlk 24 saat içinde kesenin kapatılmasını savunan yazarlar yanında ilk 72 saat içerisinde yapılmasını savunan yazarlar da mevcuttur (8, 9). Biz, klinik pratiğimizde myelomeningoselli yenidoğanın ayrıntılı yenidoğan muayenesinin ve metabolik değerlendirmesinin ardından, cerrahiye engel bir durum yoksa, yenidoğan oral alıma başlamadan mümkün olan en kısa zamanda cerrahi tedaviyi gerçekleştirmekteyiz.

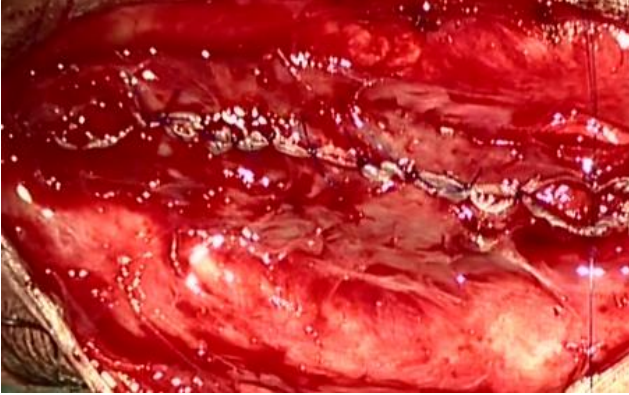
Myelomeningosel kese tamiri sırasında, fonksiyonel olan plakodun izolasyonu ve omurilik rekonstrüksiyonu, sızdırmaz ve gergin olmayan bir şekilde duranın kapatılması, yine gergin olmayan bir şekilde cildin kapatılmasını kapsar. Cerrahi, mikroskop altında ve mümkünse nöromonitörizasyon kontrolünde gerçekleştirilmelidir. Nöral dokuları korumaya gayret gösterilirken ileriki dönemde inklüzyon tümörlerine yol açabilecek epitel ve membran artıkları mümkün olduğunca temizlenmelidir (10, 11) (Şekil-2).



A: Onarım öncesi kese görünümü.



B: Plakodunizolasyonu.



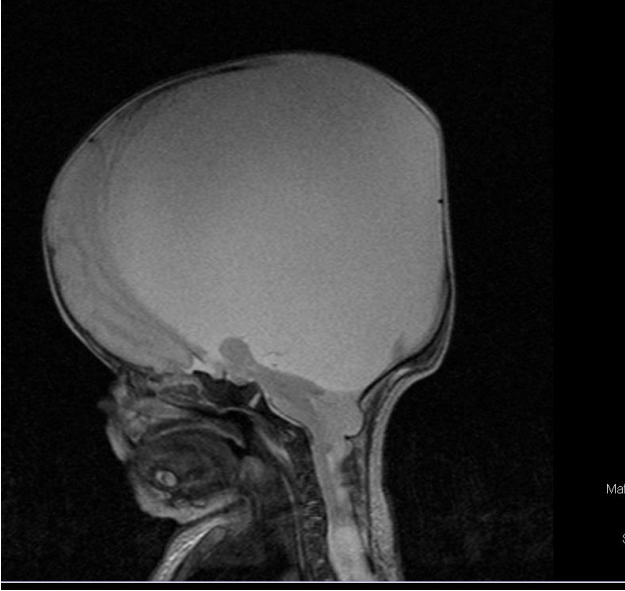
C: Omurilik rekonstrüksiyonu.



D:Duranın kapatılması .

Şekil-2. Myelomeningosel cerrahisi.

Myelomeningosel kese tamirini takip eden günlerde yenidoğana kraniyal ve tüm spinal kolonu içine alacak şekilde MR çekilmesi, olası ek spinal anomalileri ve özellikle hidrosefali varlığını ortaya koymada oldukça önemlidir (Şekil-3). Hidrosefali varlığı söz konusuysa mümkün olan en kısa sürede hidrosefalinin de tedavisi gerçekleştirilmelidir. Myelomeningoselli yenidoğanda hidrosefali tedavisinde tercih edilen yöntem çoğunlukla ventriküloperitoneal şant yerleştirilmesidir. Yenidoğan yaş grubunda endoskopik üçüncü ventrikülostominin başarı oranı düşük olduğundan endoskopi genellikle tercih edilmemektedir.



Şekil-3. Myelomeningoselli olguda Chiari Malformasyonu ve hidrosefalinin MR görüntüsü.

2. MENİNGOSEL

Meningosel, mezenkimal ve/veya kutanöz epitelyal gelişimde bir aksamaya bağlı gelişen, dura ve araknoidin bir defektten dışarıya uzanması sonucu oluşan, içi beyin omurilik sıvısıyla dolu kesedir. Kese, bir boyun ile spinal kanala bağlanmaktadır. Kapalı (okkült) nöral tüp defektleri grubundadır. Kraniyal veya spinal bölgede görülebilir. Meningosel kesesi membran veya cilt ile örtülüdür (12) (Şekil-4).



Şekil-4. İçi beyin omurilik sıvısıyla dolu, üzeri membranla örtülü meningosel kesesi.

Gerçek meningosellerde kese içinde nöral doku bulunmaz. Bu hastalar nörolojik olarak genellikle normaldir ve prognozları iyidir. Chiari Malformasyonu ve hidrosefali, meningosel olgularında nadiren görülür.

Meningoseller sık rastlanmayan bir konjenital malformasyon grubudur. Sıklığıyla ilgili net bir epidemiyolojik çalışma yoktur. Yerleşim yerine göre 5 grupta incelenir; posterior sakral ve lomber, posterior torasik, posterior servikal, anterior sakral, anterolateral lomber, torasik ve servikal (12).

Meningoselde tanısal görüntüleme için MR kullanılır. MR ile ek nöral tüp defekti varsa onlar da saptanabilir. Belirtildiği gibi meningosel olgularında nörolojik defisit çoğunlukla

görülmemekle birlikte tedavisiz olgularda ilerleyen dönemlerde gergin omurilik semptomları görülebilmektedir.

Meningosel tedavisinde amaç kesenin tamiri ve dura ve araknoidin rekonstrüksiyonudur.

3. LİPOMYELOMENİNGOSEL

Lipomyelomeningoseller kapalı (okkült) nöral tüp defektleri grubunda yer alan konjenital patolojilerdir. Basit şekilde nöral yapıların arasına lipomatöz dokuların karışmış olması şeklinde tanımlanabilir. Doğumsal nörolojik defsite yol açabileceği gibi zaman içerisinde gergin omuriliğe neden olarak da klinik oluşturabilir (13).

Embriyogenez sürecinde primer nörolasyon esnasında nöral ektoderm ve kutanöz ektodermin birbirinden ayrılması ve bu iki tabaka arasında mezenkimal yapıların gelişmesi gerekmektedir. Bu ayrışmada aksama söz konusu olduğunda iki kat arasında düzgün bir şekilde dağılması gereken mezenkimal lipomatöz dokular, hem kutanöz ektoderm hem de nöral ektoderm katlarına yapışık olarak kalırlar; dolayısıyla lipomyelomeningosel lezyonu içerisinde her üç germ tabakasına ait dokular mevcuttur (14). Mezenkimal dokunun farklılaşmasında aksama olması nedeniyle yağ dokusunun üzerinde genellikle meningeal katlar oluşamaz ve bu nedenle lipom dokusunun üzeri genellikle paravertebral kasların fasyası ile örtülüdür.

3.1. Sınıflama

Chapman spinal lipomları üç sınıfta toplamıştır (15) (Şekil-5).

1. Dorsal tip: Lipom omuriliğin dorsaline yapışiktır. Rezeksiyonu diğer tiplere göre daha kolaydır.
2. Kaudal (kaotik) tip: Omurilik tüm köklerle birlikte lipom içerisinde sonlanmaktadır. Total rezeksiyonu oldukça zordur.
3. Transizyonel (intermediat) tip: Dorsal ve kaotik tip lipomların karışımıdır. Lipom dorsalden ilerleyerek konusu da içine alacak şekilde sonlanır. Total rezeksiyonu oldukça zordur.



İNERMEDIAT



KAUDAL



DORSAL

Şekil-5. Spinal lipom sınıflaması.

3.2. Klinik

Lipomyelomeningoseal olgularında en önemli belirti sırt veya belde orta hatta görülen, üzeri sağlam cilt ile örtülü fluktuasyon vermeyen şişliktir. Kural olarak orta hatta yerleşmiş tüm cilt lezyonları (şişlik, gamze, hipertrikoz, renk değişikliği, vs) altta yatan kapalı bir nöral tüp defekti açısından araştırılmalıdır.

Lipomyelomeningosel olgularında alt ekstremitelerde motor ve duyuusal kayıplar görülebilir. Ayrıca ekstremiteler arası boyut farkı, kas atrofileri, sfinkter kusurları, ortopedik deformiteler (pes ekinovarus, parmak anomalileri, trofik ülserler,vs) de eşlik edebilir (14, 16).

3.3. Tedavi

Lipomyelomeningoselde tedavi yöntemi cerrahidir. Semptomsuz olgularda dahi, hastalığın progresif nörolojik kötüleşmeye yol açtığı gerçeği göz önünde bulundurularak profilaktik cerrahi uygulanmalıdır. Opere edilen veya edilmeyen tüm olgularda fasikulus grasilis uyarılmış duyuusal potansiyellerinde veya ürodinamik çalışmalarda önceki tetkiklerle karşılaştırıldığında fonksiyon kayıpları gözlenmesi nörolojik kötüleşmeyi gösterir ve bu olgularda mutlaka cerrahi veya yeniden cerrahi düşünülmelidir (13).

Lipomyelomeningoselde cerrahi ne kadar erken yapılırsa sonuçların da o kadar iyi olacağını gösteren birçok çalışma mevcuttur (17, 18). Dolayısıyla mümkün olan en erken dönemde cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Cerrahide amaç, cilt altı dokulara ve spinal korda invaze olmuş lipom dokusunun mümkün olduğunca eksize edilmesidir. Böylelikle ilerleyici fonksiyon kayıpları ile sonuçlanan gergin omurilik sendromu tablosu önlenmeye çalışılır.

Lipomyelomeningoselin primer onarımı deneyim gerektiren bir cerrahidir. Hiçbir olgu birbirine benzemez ve cerrahi alanda oldukça kaotik bir tablo mevcuttur. Cerrahi esnasında mutlaka nöromonitörizasyon kullanılmalıdır.

4. DERMAL SİNÜS

Dermal sinüs, kapalı nöral tüp defektlerinin bir alt tipidir. Kranyumdan sakruma kadar herhangi bir bölgede görülebilir. Güncel insidansına dair veri yoktur.

Embriyogenez esnasında kutanöz ektodermle nöral ektodermin ayrışmasında aksama sonucu olduğu düşünülmektedir (19, 20).

Dermal sinüsler cilt altı dokudan spinal kanala kadar her bölgede sonlanabilir. Spinal dermal sinüslerin %1'i servikal, %10'u torakal, %41'i lomber ve %35'i lumbosakral yerleşimlidir (21).

4.1. Klinik

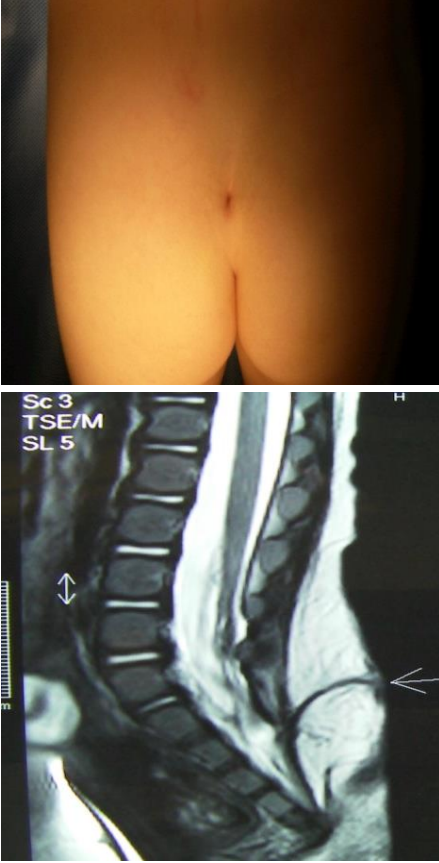
Olgular en sık cilt bulguları ile başvururlar. Cilt bulguları arasında sinüs ağzı, gamze, nevüs, hipertrikoz, lokal enfeksiyonlar yer alır (Şekil-6). Cilt bulgularının yanında nörolojik bozukluklar da görülebilir.

Dermal sinüsler BOS fistülü ve buna bağlı tekrarlayan menenjit ataklarıyla bulgu verebilir. En sık etken mikroorganizmalar S.aureus, E.coli, Klebsiella ve anaerobik bakterilerdir (22).

Dermal sinüs olgularına eşlik edebilecek diğer patolojiler gergin omurilik sendromu, ayırık omurilik malformasyonu ve inklüzyon tümörleridir (dermoid ve epidermoid kistler). Nörolojik bozulmaların en sık sebebi tümörler ve enfeksiyonlardır. Hastalarda ortopedik ve ürolojik sorunlar da görülebilir.

4.2. Tedavi

Dermal sinüste cerrahi amaç, sinüs traktının eksizyonu ve varsa ek patolojilerin tedavisidir. Cerrahi esnasında sinüs ağzı fasyaya kadar takip edilir, fasya üzerinde traktın geçtiği defekt takip edilerek laminaya kadar ilerlenir. Eğer traktus spinal kanala doğru ilerliyorsa laminektomi ile dura ortaya konur. Dura insizyonunun ardından traktusun dura içindeki kısmı nöromonitörizasyon kontrolünde kaudale en yakın güvenli bölgeden kesilmelidir (23).



Şekil-6. Dermal sinüs traktı ciltte bulgusu; ciltte gamze ve traktusun MR görüntüsü.

5. AYRIK OMURİLİK MALFORMASYONU

Ayrık omurilik malformasyonu (AOM), kemik septum veya fibröz bant ile ikiye ayrılmış omurilik olgularını tanımlar. Tip1 ve 2 olmak üzere iki tip AOM mevcuttur. Tip1

AOM'de ikiye ayrılan omuriliklerin her biri ayrı bir dura ile çevrilidir ve ortada sert bir kemik septum bulunur. Tip2'de ise ikiye ayrılan omurilik tek bir dura ile çevrilidir ve ayrılan omuriliklerin arasında yumuşak fibröz bir septum bulunur (24).

AOM oluşum mekanizmasıyla ilgili çeşitli teoriler ortaya atılmış olmakla birlikte Pang ve ark. tarafından öne sürülen ve daha çok kabul gören teoriye göre tüm AOM'ler primitif nörenterik kanalın kapandığı sırada meydana gelen bir hatadan kaynaklanmaktadır. Bu hatanın yolk kesesi ile amniyon kesesi arasında bağlantı sağlayan aksesuar nörenterik kanalın ektoderm ile endoderm arasında temasın devamını sağlamasıdır. Bu anormal fistül, notokord ve üzerindeki nöral plağın ikiye ayrılmasıyla sonuçlanmaktadır. Fistülün alt kısmında bir miktar endodermal doku fistülün içine doğru girerken mezenkimal doku da bunu sararak endomezenkimal traktus oluşur. Bu endomezenkimal traktus nörolasyon tamamlanmadan önce notokord ve nöral plağı ikiye ayırmakta, nöral plağın her bir yarısı kendi nörolasyonunu tamamlayarak iki ayrı omurilik meydana gelmektedir. Primitif meninks endomezenkimal traktus hücreleri ile karşılaştığında her iki yarı omurilik arasında medial dural kılıf gelişir ve sklerojenik özelliği olan hücreler de medial dura yaprakları arasında sert kemik septumu oluştururlar. Böylelikle Tip1 AOM meydana gelir. Eğer primitif meninks hücreleri endomezenkimal traktusa karışmazsa her iki omurilik tek bir dura kılıfı içinde bulunur. Ortada bulunan endomezenkimal traktus hücreleri yarı omuriliklerin medial yüzlerine yapışan yumuşak fibröz septumu oluştururlar. Bu da Tip2 AOM'nin oluşum mekanizmasıdır (25, 26).

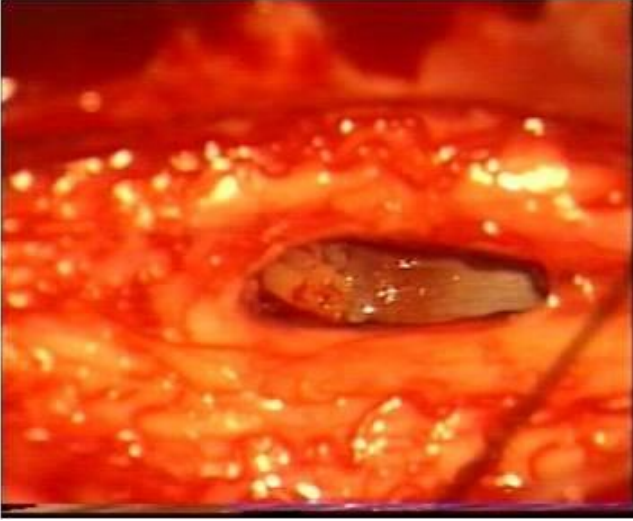
5.1. Klinik

Cilt bulguları, diğer bütün nöral tüp defektlerinde olduğu gibi, AOM'lerde de sıklıkla görülür. Hipertrikoz en sık rastlanan cilt bulgusudur. Ciltte gamze, renk değişikliği, dermal sinüs traktusu da görülebilen diğer cilt bulgularıdır. AOM, myelomeningosele, meningesel ve lipomyelomeningosele eşlik edebilir. Pes ekinovarus, pes kavus, skolyoz gibi ortopedik deformiteler de görülebilir. Alt ekstremitelerden birinde kısalık ve incelme olabilir. Daha küçük olan yarı omurilik tarafında daha atrofik ekstremiteler görülür (26, 27).

AOM'de yaş ilerledikçe gergin omurilik bulguları ortaya çıkar. Motor kusurlar, duyu ve sfinkter kusurları görülebilir.

5.2. Tedavi

Tip1 ve Tip2 AOM'de tedavi cerrahidir. Tip1 AOM'de mikroskop altında ve nöromonitörizasyon kontrolünde kemik septum rezeke edildikten sonra dura, yarığın her iki tarafından açılır ve kemik septumu çevreleyen dura kısmı da rezeke edilir (Şekil-7). Amaç her iki omuriliği aynı dura çatısı altında birleştirmek ve gerginlik oluşturan durumları yok etmektir. Her iki yarı omurilikten dorsomediale doğru uzanan ve gerginlik oluşturan bantlar, fonksiyonel olmayan radiküller kesilip omurilik serbestleştirilmelidir. Ardından dorsal dura kapatılır. Tip2 AOM'de tek bir dural kılıf olduğundan dura açıldıktan sonra yarı omurilikler arasında yer alan ve omurilikleri dorsal veya ventral duraya tesbit eden fibröz septum ve bağlantıları kesilir, omurilik serbestleştirilir. Ardından dura kapatılır. AOM'lerde kalın filum terminale sıklıkla görülür. Bu nedenle bu olgularda, ileri dönemde gelişebilecek olası yeniden gerilmeye karşı filum da kesilmelidir (24).



Şekil-7. Tip1 ayrıık omurilik operasyon görüntüsü; ortada rezeke edilmiş kemik septum kavitesi, yanlarda her iki yarı omurilik.

6. KALIN FİLUM TERMINALE

Konus medullarisin distalinden başlayıp genellikle ikinci sakral vertebra korpusuna yapışarak sonlanan filum terminale, embriyolojik dönemde kuyruk tomurcuğunun kanalizasyonu aşamasında gelişir. Kollajen bantlarla birbirine bağlanmış 5-20 mikron kalınlığında uzunlamasına demetlerden oluşan, yaklaşık 2mm kalınlığında fibrovasküler bir yapıdır. Kuyruk tomurcuğunun kanalizasyonu esnasında meydana gelebilecek bir aksama veya bozukluk kısa filum terminale, filar lipom gibi konjenital malformasyonlara neden olabilir. Sonuçta gergin omurilik diye tanımlanan klinik tablo ortaya çıkar (28). Gergin omurilik sendromu, tüm nöral tüp defektlerinin nihai klinik sonucudur ve nöral tüp defektleri tedavi edilirken

esasen gergin omurilik sendromunun önüne geçilmeye çalışılır.

Kısa filum terminalenin konus üzerinde gerginlik oluşturarak klinik bulgular oluşturduğu düşünülmektedir. Kısa filum terminale histopatolojik olarak gıllal doku, hyalin dokusu ve kollajen içerir (29).

Gergin omurilik sendromu, konjenital veya edinsel nedenlerle omuriliğin gerilmesi sonucu ortaya çıkan ve ilerleyici nörolojik kayıplara neden olan bir klinik tablodur. Kesin insidansı bilinmemekle birlikte Türkiye'de ilkökul çocuklarında yapılan bir çalışmada tüm nedenlere bağlı görülen gergin omurilik sendromu sıklığı %0.1-1.4 olarak bildirilmiştir (30).

Çocukluk döneminde görülen gergin omurilik sendromunda motor kayıplar, sfinkter kusurları, ilerleyici omurga deformiteleri, ortopedik bozukluklar, trofik ülserler ve cilt bulguları daha sık görülürken erişkin gergin omurilik sendromunda perineal ve perianal ağrı, sfinkter bozuklukları ve daha az sıklıkla motor kayıplar görülür. Çocukluk döneminde hızlı büyüme evreleri, erişkin dönemde ise travma, disk hernisi, spinal dar kanal gibi durumlar klinik bulguları kötüleştirebilir (31).

Gergin omurilik sendromu klinik bir tanım olmakla birlikte özellikle MR tetkikinde düşük yerleşimli konus medülleris olması (konusun L2 vertebranın altında sonlanması) ve kalın filum terminale (2mm'den kalın) olması radyolojik olarak gergin omurilik sendromunu destekler (32). Sadece ağrı veya idrar inkontinansı gibi şikayetleri olan, ürodinamik testlerde nörojen mesane bulguları gösteren ancak MR'de konusun normal seviyede sonlandığı ve filum kalınlığının normal olduğu olgularda tanısız bir karmaşa ortaya çıkmaktadır (28).

6.1. Tedavi

Kalın filum terminale sonucu ortaya çıkan gergin omurilik sendromunda tedavi cerrahidir. Laminektomi ve dura insizyonunun ardından nöromonitörizasyon kontrolünde ve mikroskop altında filum izole edilerek mümkün olduğunca distalden kesilir. Böylelikle omurilik serbestleştirilmiş olur.

KAYNAKLAR

1. 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 meningocele: Implications for fetal surgery. *Child's Nervous Syst* 2001; 17(1-2): 19-23.
2. Au KS, Ashley-Koch A, Northrup H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. *Dev Disabil Res Rev* 2010;16 (1): 6-15.
3. Güran Ş, Çoban Z. Nöral tüp defektinde etkilenen mekanizmalar, hastalığın moleküler biyolojisi ve genetiği. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2012; 21 (4): 224-9.
4. Özak A, Kazan S. Spina Bifida: Patolojik Anatomi, Epidemiyoloji ve Etiyolojik Faktörler. *Türkiye Klinikleri J Neurosurg Special Topics*. 2016; 6(2): 9-13.
5. Başak A, Akalan N. Miyelomeningosel. *Türkiye Klinikleri J Neurosurg Special Topics*. 2016; 6(2): 32-40.
6. Bowman RM, McLone DG, Grant JA et al. Spina bifida outcome: a 25-year prospective. *Pediatr Neurosurg* 2001; 34: 114-20.
7. Talamonti G, D'aliberti G, Collice M. Myelomeningocele: long-term neurosurgical treatment and follow-up in 202 patients. *J Neurosurg* 2007;107(Suppl):368-86.
8. Caldarelli M, Di Rocco C. Myelomeningocele primary repair surgical technique. In: Ozek MM, Cinalli G, Maixner WJ, eds. *Spina Bifida, Management and Outcome*. Italia: Springer-Verlag; 2008; 143-55.
9. Park TS. Myelomeningocele. In: Albright L, Pollack I, Adelson D, eds. *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery*. New York: Thieme Medical Publishers, Inc; 1999: 291-315.

10. Arnell K. Primary and secondary tissue expansion gives high quality skin and subcutaneous coverage in children with a large myelomeningocele and kyphosis. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 293-7.
11. Campobasso P, Pesce C, Costa L, Cimaglia ML. The use of the Limberg skin flap for closure of large lumbosacral myelomeningoceles. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 144-7.
12. Kahiloğulları G, Zaimoğlu M, Ünlü A. Meningosel. *Türkiye Klinikleri J Neurosurg Special Topics*. 2016; 6(2): 41-8.
13. Turhan T. Lipomyelomeningosel. In: Baykaner K, Erşahin Y, Mutluer S, Özek M, editörler. *Pediyatrik Nöroşirürji* 1. Baskı. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları; 2014: 281-9.
14. Pierre-Kahn A, Zerah M, Renier D. Lipomes malformatifs intra-rachidiens. *Neurochirurgie* 1995; 41: 114.
15. Chapman PH. Congenital intraspinal lipomas: anatomic considerations and surgical treatment. *Childs Brain* 1982; 9: 37-47.
16. Aoki N. Rapid growth of intraspinal lipoma demonstrated by magnetic resonance imaging. *Surg Neurol* 1990; 34: 107-10.
17. Hoffman HJ, Taecholarn C, Hendrick EB, Humphreys RP. Management of lipomyelomeningoceles. Experience at the Hospital for Sick Children, Toronto. *J Neurosurg* 1985; 62: 1-8.
18. Kanev PM, Bierbrauer KS. Reflections on the natural history of lipomyelomeningocele. *Pediatr Neurosurg* 1995; 22: 137-40.
19. Ackerman LL, Menezes AH, Follett KA. Cervical and thoracic dermal sinüs tracts, a case series and review of the literature. *Pediatric Neurosurgery* 2002; 37(3): 137-47.
20. Kaufman BA. Neural tube defects. *Pediatric Clinics of North America* 2004; 51(2): 389-419.
21. Ackerman LL, Menezes AH. Spinal congenital dermal sinuses: a 30 year experience. *Pediatrics* 2003; 112(3 Pt 1): 641-7.
22. Tamburrini G, Ozek MM, Cinalli G, Maixner WJ. Spina bifida, management and outcome. *Child's Nervous System* 2009; 25(4): 511.
23. Ülkü G, Börcek AÖ. Spinal Dermal Sinüsler. *Türkiye Klinikleri J Neurosurg Special Topics* 2016; 6(2): 68-71.
24. Erşahin Y. Ayrık Omurilik Malformasyonları. In: Baykaner K, Erşahin Y, Mutluer S, Özek M, editörler. *Pediyatrik Nöroşirürji* 1. Baskı. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları; 2014: 297-306.

25. Pang D, Dias MS, Ahab-Barmada M. Split cord malformation: Part 1: A unified theory of embryogenesis for double spinal cord malformations. *Neurosurgery* 1992; 31: 451-80.
26. Pang D: Split cord malformation: Part 2: Clinical syndrome. *Neurosurgery* 1992; 31: 481-500.
27. Erşahin Y, Mutluer S, Kocaman S, Demirtaş E: Split spinal cord malformations in children. *J Neurosurg* 1998; 88: 57-65.
28. Erdi F. Kısa filum terminale. *Türkiye Klinikleri J Neurosurg Special Topics*. 2016; 6(2): 72-6.
29. Selçuki M. Kalın filum terminale. *Türkiye Klinikleri J Neurosurg Special Topics* 2011; 4(1): 44-9.
30. Bademci G, Saygun M, Batay F et al. Prevalence of primary tethered cord syndrome associated with occult spinal dysraphism in primary school children in Turkey. *Pediatr Neurosurg* 2006; 42(1): 4-13.
31. Tatlı M, Güzel A, Karadağ Ö. Gergin Omurilik Sendromu. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004; 26(3): 149-52.
32. McLone DG, La Marca F. The tethered spinal cord: diagnosis, significance, and management. *Semin Pediatr Neurol* 1997; 4(3): 192-208.

GEBELİK VE NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ

Doç. Dr. Özgür YENİEL

Uzm. Dr. Fırat ÖKMEN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

GİRİŞ: Nöral tüp defektleri (NTD), nöral tüpün normal olarak kapanmadığı zaman ortaya çıkan kranium ve omuriliği içine alan konjenital anomalilerdir. Kranial uçta nöral tüpün kapanmasındaki başarısızlık anensefali ile sonuçlanırken, kaudal uçta kapanma başarısızlığı spinal disrafizm ile sonuçlanır.

1. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNİN TİPLERİ

NTD'ler, açık veya kapalı olarak sınıflandırılabilir gibi, maruz kalan nöral dokunun varlığına veya yokluğuna göre de sınıflandırılabilir.

NTD'ler açık veya kapalı olabilir. Kapalı NTD'lerde defekt deri ile kaplıdır. Deri ile örtülü olmasına rağmen, kapalı NTD'ler defekt bölgesindeki cilt üzerinde lekelenme, kıllanma artışı, şişlik ve sinüs görüntüsü olabilir.

Açık NTD'ler (defekt sadece bir zar ile kaplıdır veya nadiren hiçbir şeye örtülü değildir) NTD'lerin yüzde 80'nini oluşturur; En sık açık NTD'ler; myelomeningosel, meningoel, ensefaloel ve anensefali'dir. Omurganın açık NTD'leri serebral ventrikülomegali ile ilişkili olabilir (1).

Anensefali: Beyin, kafatası ve kafatası derisinin büyük bir kısmının yokluğu ile sonuçlanan nöral tüpün sefalik kısmının kapanma bozukluğudur.

Eksensefali: Beyin dokusunun tama yakın gelişmesine rağmen kraniyum kemiklerinin kısmi ya da bütün olarak gelişmemesi nedeniyle ilerleyen gebelik haftalarında serebral hemisferlerin amniyon sıvısına maruziyeti ve mekanik travma sonucu, dejenere ve dezorganize bir duruma gelmesidir.

Ensefalosel: Kafatasındaki bir defektten beyin dokusunun ve/veya beyin zarlarının dışarı herniye olmasıdır.

İniensefali: Ciddi servikal ve üst torasik vertebra defekti ile birlikte servikal spinal retrofleksiyon ve fetal yüzün yukarıya doğru baktığı bir patolojidir.

Spinal disrafizm: Vertebral kanalın embriyonel gelişim süreci içinde orta hat birleşme defektlerine denir.

Spina bifida: Spinal kemik elemanlarının posterior füzyon defektlerine denir.

a) **Kapalı Spina Bifida:** Nöral dokuların ve vertebral elemanların açıkta olmadığı, cildin sağlam olduğu, hipertrikoz veya hiperpigmentasyon gibi kutanöz belirtilerin olduğu tip.

b) **Açık Spina Bifida:** Meningial yapıların ve/veya nöral elemanların açıkta veya bir kese içinde olduğu tip

Meningosel: Vertebral arkustaki defektten meninkslerin dışarı çıkmasını ifade eder ve kistik lezyon içerisinde nöral doku yoktur.

Meningomiyelosel: Vertebral arkustaki defektten meninkslerin ve nöral elemanların dışarıya herniasyonudur. Kistik lezyon içerisinde nöral doku vardır.

Miyelosel: Nöral dokunun deri ve meningeal zarlarla sarılı olmadan doğrudan dış ortamlarla temas etmesidir.

Kraniyoraşisizis: Kafatası ve omurga iskeletinin kapanmayarak beyin ve omuriliğın tamamen açıkta olmasıdır.

2. PREVALANS

Dünya çapında yaklaşık olarak yılda 300.000 bebek NTD'li doğmaktadır (2) ve düşük gelir düzeyindeki toplumlarda ki konjenital anomaliler ile ilişkili yenidoğan ölümlerinin %29'unu NTD'ler oluşturmaktadır (3). 2016 tarihli bir sistematik derlemede, NTD prevalansı: Doğu Akdeniz (10.000 doğumda 21.9), Güneydoğu Asya (10.000 doğumda 15.8), Afrika (10.000 doğumda 11.7), Amerika (10.000 doğumda 11.5), Avrupa (10.000 doğumda 9) ve Batı Pasifik (10.000 doğumda 6.9) şeklinde bildirilmiştir (4).

3. ETİOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

İzole veya nonsendromik NTD'ler genellikle multifaktöryel olup, genetik ve çevresel faktörlerin kompleks bir kombinasyonu sonucu oluştuğu düşünülür.

3.1. Folat eksikliği

İzole NTD'lerin çoğu genetik veya diğer çevresel risk faktörleri ile birlikte, büyük olasılıkla folat eksikliği nedeniyle meydana gelmektedir. Bazı ilaçlar, özellikle folik asitle etkileşime giren ilaçlar NTD'lerin riskini artırır. Örneğin, antiepileptik bir ilaç olan karbamazepin, spina bifida riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (5). Yine bipolar ve kişilik bozukluklarının tedavisinde kullanılan antiepileptik bir ilaç olan valproik asit, NTD riskinde 10-20 kat artış ile ilişkili bulunmuştur (6). Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), DNA'nın sentezi ve metilasyonu için hücre içi folat düzeyini düzenleyen enzimlerden biridir. Yaygın bir genetik polimorfizm (677C-> T), enzimin katalitik aktivitesini azaltır. Hem heterozigot CT hem de homozigot TT genotipleri, düşük doku folat konsantrasyonu ve NTD riskinde artış ile ilişkilidir. Sistematik bir derlemede, normal

kontrollerle karşılaştırıldığında, NTD'li hastalarda CT ve TT genotiplerine sahip olma olasılıkları sırasıyla 1.2 ve 1.9 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (7).

3.2. Genetik faktörler

Belirli bir gen tanımlanmamış olsa da, NTD'lerin patogeneğinde genetik faktörlerin rolünün olduğu, NTD'lerin dizigotik ikizlerle kıyaslandığında, monozigotik ikizlerde yüksek derecede uyumlu olduğu gözlemlerine dayanmaktadır (8). Trizomi 13, trizomi 18 ve triploidi dahil olmak üzere kromozomal anomaliler NTD ile ilişkilidir. Bazı kromozomal delesyonlar ve duplikasyonlar da NTD'lerle ilişkili bulunmuştur (9, 10). Ek olarak Waardenburg sendromu gibi tek gen bozuklukları ve 22q11.2 mikrodelesyon sendromu gibi bazı genetik sendromlar NTD riskini artırmaktadır (11). Etkilenen bir kardeş, bir ikinci derece akraba veya üçüncü dereceden bir akraba olduğunda bir NTD'ye sahip olma riski, sırasıyla %3.2, %0.5 ve %0.17'dir. Etkilenen iki kardeşle risk %10'dur (12, 13).

3.3. Amniyotik bantlar

Amniyotik bantlar, NTD'lerle sonuçlanan normal nöral tüp gelişimini fiziksel olarak bozabilir (1).

3.4. Ateş / hipertermi

Maternal hipertermiye neden olan ateş veya sıcak küvet - sauna gibi ısı maruziyetleri NTD'ler için bir risk faktörü olarak ilişkilendirilmektedir. İlk üç aylık dönemdeki annenin geçirmiş olduğu ateşli hastalıklar da NTD riskini üç kate kadar artırabilir (14).

3.5. Pregestasyonel diyabet

Kötü kontrollü pregestasyonel diabetes mellitus NTD'lerle ilişkili bulunmuştur (15). Perikonsepsiyonel glikoz kontrolünün iyi olması NTD'lerin ve diğer anomalilerin önlenmesinde anahtar faktördür, ancak folik asitin de rolü vardır.

3.6. Obezite

Maternal obezite de artmış NTD riski ile ilişkilidir ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile risk arasında pozitif bir korelasyon vardır (16).

4. PRENATAL TARAMA VE TEŞHİS

NTD'ler ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanır. Anensefali neredeyse her zaman ölümcüldür. Ensefalosel genellikle ölümcül veya ciddi nörolojik ve kognitif sorunlarla sonuçlanır, spina bifida lezyon seviyesine bağlı olarak değişik derecelerde nörolojik bozukluğa neden olabilir ve ilişkili ventriküloomegalinin varlığına ve derecesine bağlı olarak bilişsel işlevi bozabilir (1).

4.1. Neden tarama yapılmalı?

Etkilenen gebeliklerin taranması ve erken teşhisi, çiftlere gebeliğin sonlandırılması veya etkilenmiş bebek doğduğunda hazırlıklı olmalarını sağlar. NTD'nin prenatal tespiti; doğumun yeri, optimal doğum zamanı ve doğum şekli açısından verilen kararları etkiler.

4.2. Kimleri tarayalım?

NTD taraması tüm gebelere önerilmelidir, çünkü genel tarama etkilenen gebeliklerin çoğunu tespit etmektedir (17,18). Risk faktörlerine dayanan selektif tarama, vakaların %90-95'inin herhangi bir risk faktörü olmadığında yetersizdir (19).

4.3. Tarama testleri

NTD taramasına yönelik iki yaklaşım vardır.

- Fetal ultrasonografik değerlendirme
- Maternal serum alfa-fetoprotein (MSAFP) ölçümü

4.4. Hangi tarama testini kullanalım?

Yüksek çözünürlüklü ikinci trimester fetal ultrason mevcut olduğu sürece NTD'ler için ultrason taraması yapılması önerilmekte, çünkü tek başına MSAFP'den daha fazla NTD saptadığı anlaşılmaktadır (20).

NTD'leri tespit etmek için ultrason taraması yapıldığında MSAFP düzeyinin ölçülmesi gerekli değildir. Bununla birlikte, fetal omurga veya intrakraniyal anatominin fetal pozisyon veya maternal obezite gibi nedenlerle optimal görüntülerinin elde edilmemesi durumunda NTD'lerin tespitini sağlamak için MSAFP düzeyi değerlendirilmelidir.

5. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNİN ULTRASON TANISI

Merkezi Sinir Sisteminin farklı gestasyonel haftalardaki normal sonografik görünümünün bilinmesi doğru tanı için çok önemlidir, çünkü bir yapının varlığı veya yokluğu, fetusun bulunduğu gebelik haftasına bağlı olarak normal veya anormal olarak kabul edilebilir.

Ultrason muayenesinde NTD'lerin saptanması, kısmen defektin büyüklüğüne, konumuna, fetusun pozisyonuna, amniyotik sıvının hacmine, maternal habitusa ve sonografiyi yapan kişinin beceri ve ekipmanın kalitesine bağlıdır.

Eğer gebeliğin ilk yarısında rutin doğum öncesi bakımın bir parçası olarak iki ultrason muayenesi planlanıyorsa, ilk ultrasonografi muayenesi 12-14. haftada transvajinal olarak ve ikinci muayene 18-20. haftalar arasında transabdominal olarak uygulanmalıdır. Eğer bir ultrasonografi muayenesi planlanırsa, optimal zamanlama 18 ila 20. gebelik haftaları arasındadır. Bu dönem, fetal anatominin iyi bir şekilde görüntülenmesine izin verir ve prenatal tanı prosedürlerinin (fetal karyotipleme, ek görüntüleme çalışmaları) tamamlanmasına izin vermek için yeterlidir ve istenirse gebeliğin yasal olarak sonlandırılması mümkündür.

Transvajinal ultrason kullanılarak 12-14. gebelik haftalarında yapılan ilk trimester çalışmalarında genellikle anensefali için %90'dan fazla ve ensefalosel için %80'in üzerinde, ancak spina bifida için %44 gibi daha düşük tespit oranları bildirilmiştir. Yüksek riskli bir popülasyonda

ikinci trimester ultrason muayenesinin değerlendirildiği bir çalışmada, spina bifidanın %92-95'inin ve anensefali'nin yüzde 100'n tespit edildiği bildirmiştir (21). Bu nedenle, birinci trimester muayenesi normal olsa bile ikinci trimester ultrason muayenesi yapılmalıdır.

Üç boyutlu (3D) ultrasonografik değerlendirme, beyin anomalilerinin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar. Tomografik görüntüleme modu, inversiyon modu, maksimum mod, yüzey oluşturma ve hacim taraması gibi çeşitli görüntüleme modalitelerinin yanı sıra beynin çok yönlü görüntülemesi de, sonoloğun geleneksel iki boyut ile kolayca elde edilemeyen düzlem ve kesit elde etmesini sağlar (22).

5.1. Eksensefali

Eksensefali, kraniyumun tamamının veya önemli bir kısmının yokluğunu belirtir, ancak beyin dokusu mevcuttur. İn-utero tanısının konulabilmesi için fetal kafatası ve beynin dikkatli bir şekilde incelenmesini gerekir (22).

Fetal kraniyumun bütünlüğü, kranial kemik ossifikasyonu başladığı için ilk trimesterden itibaren sonografi ile değerlendirilebilir (23). İlk trimester eksensefalik fetusun ultrasonografik görüntülemesinde, kranial kubbenin olmaması nedeniyle korunmasız kalan ve parçalanan beyin dokusu içinde sonolusent alanlar içeren anormal bir kafa şekli vardır (şekil-1) Amniyon sıvısına maruz kalan beyin dokusunun dış şekli, her iki yarımküre yana düştüğü için bilobe olabilir; bu görünüm "Mickey Mouse" başı olarak adlandırılmıştır (22) (şekil-2).

İkinci trimester ultrasonografik değerlendirmede, kraniyumun st kısmı izlenmez. Açıkta kalan beyin dokusu heterojen bir görünüme sahiptir. Kranial kubbe olmamasına rağmen, fetal fasiyal kemikler açıkça görülebilir.

Maternal serum alfa-fetoprotein seviyeleri oldukça yükselmiştir.



Şekil-1. 1. trimester eksensefali ultrasonografi görüntüsü. Fetal kraniumda sonolusent alanlar ve şekilsiz bir kafatası izlenmekte.



Şekil-2. Mickey Mous başı.

5.2. Anensefali

Nöral tüpün kranial kısmının kapanmaması sonucu telensefalonun ve kafatası kemiklerinin gelişmemesine bağlı olarak oluşur.

Kraniyum, ense saydamlığı ölçümü sırasında dikkatli bir şekilde incelendiğinde erken tanı yapılabilir (24).

Yassı kraniyal kemikler transmembranöz olarak gelişip, 10. haftadan itibaren kemikleşmeye başlamakta ve bu ossifikasyon 11. haftadan itibaren ultrason ile görüntülenebilir hale gelmektedir. Anensefali 2. ve 3. trimesterlerde ultrasonografik olarak kafa kaidesi üzerindeki kranial kemiklerin (özellikle supraorbital alanda) ve her iki hemisferin yokluğu, ayrıca protrüde olmuş gözler ile birlikte tipik "kurbağa görüntüsü" ile tanımlanabilir. Gözlerden çeneye kadar olan cenin yüzü genellikle normaldir, ancak orbitaların üzerinde ve arkada servikal omurganın üzerinde kafatası yoktur. İkinci trimesterde anensefali tanısı ultrasonografik olarak serebral hemisferlerin ve kalvarium kemiklerinin yokluğu, birinci trimesterde normal gelişim gösteren serebral hemisferlerin etrafında kalsifiye kalvarium yapısının olmaması ile karakterizedir.

Polihidramnios, ikinci ve üçüncü trimesterde fetal yutma azalması nedeniyle olguların yaklaşık %50'sinde gelişir, ancak ilk trimesterde mevcut değildir (25-28). Fetal aktivite önemli ölçüde bozulmamıştır (22).

Anensefali fetüslerin %75'i ölü doğum ile sonuçlanırken geri kalanı erken dönemde kaybedilir (29, 30). Polihidramniyos tanısı dolayısı ile uterus distansiyona bağlı preterm doğum olabileceği gibi fetal beyin dokusu olmadığından doğum eylemini başlatan normal yollar düzgün çalışmayacağından gebeliğin uzamasına da neden olabilir (31). Maternal serum alfa-fetoprotein seviyeleri oldukça yükselmiştir.

5.3. Sefalosele

Ensefalosele, intrakraniyal yapıların kalvaryal ve dural bir defekten kraniyum dışına “kese” şeklinde çıktığı konjenital bir anomalidir, “sefalosele” olarak da anılır. Defekt başın oksipital, frontal, pariyetal, orbital, nazal veya nazofaringeal bölgesi yer alabilir, ancak çoğu zaman posteriorda görülür (Şekil-3).



Şekil-3. Kraniyumdaki defekten çıkan “kese” şeklinde ensefalosele.

Kesede sadece Beyin-Omurilik Sıvısı (BOS) ile dolu meninksler varsa meningoensefalosele, kesede meninksler ve BOS dan başka beyin dokusu da varsa ensefalosele (veya meningoensefalosele), kesede meninksler, BOS ve beyin dokusundan başka ventrikülün bir kısmı da varsa hidromeningoensefalosele bahsedilir (Şekil-3).

Sefalosele, anöploidi için sonografik tarama sırasında 11-14 haftada teşhis edilebilir.

Sefalosele genellikle izole bir lezyon olarak ortaya çıkar, ancak vakaların küçük bir yüzdesinde Meckel-Gruber veya

Walker-Warburg sendromu gibi bir sendromun bir parçası olabilir. Her iki sendrom da otozomal resesiftir. Sefaloselle anöploidi ile de ilişkili olabilir; bu nedenle fetal mikroarray önerilmelidir (22).

Sefalosel, amniyotik bant sendromuna bağlı olabilir, bu durumda kafatasının herhangi bir bölümünü içerebilir. Maternal serum alfa-fetoprotein seviyeleri genellikle yüksektir.

5.4. İniensefali:

İniensefali, üç ana özelliği olan seyrek görülen, ölümcül gelişimsel bir anomalidir.

1. Foramen magnumu içeren oksiputta bir defekt.
2. Tüm omurganın retrofleksyonu, fetusun lomber bölgeye yönelik oksiputu ile yukarı bakmaya zorlaması.
3. Vakaların %50'sine kadar değişen derecelerde açık omurilik defektleri .

Malformasyon embriyonik servikal retrofleksiyonun devam etmesi ile sonuçlanır ve servikal omurga ya da üst toraks bölgesinde nöral oluğun kapanmasına neden olur (Şekil-4).



Şekil- 4. İniensefaliik yenidoğan.

5.5. Spinal disrafizm ve Arnold-Chiari malformasyonu

Vertebral kanalın embriyonel gelişim süreci içinde orta hat birleşme defektlerine spinal disrafizm denir. Spinal disrafizm, kutanöz defektin olduğu, anormal nöronal dokunun uzandığı açık spinal disrafizm (Şekil-5) ve allta yatan malformasyonu tamamen örten cildin varlığı ile karakterize kapalı spinal disrafizm olarak ikiye ayrılır.



Şekil-5. Torakolomber bölgede geniş nöral tüp defekti lezyonu.

Spinal disrafik defektlerin %10-15'i kemik defektini örten normal deri ile kaplıdır. Kalanlar açık ve çoğu maternal serum alfa-fetoprotein taraması ile tespit edilebilir. Lezyonların yaklaşık olarak yüzde 80'i omurganın lomber, torakolomber veya lumbosakral bölgelerinde, geri kalanında ise servikal ve sakral bölgelerde görülür (32) (Şekil-6).



Şekil-6. Lumbosakral bölgede spinal disrafizm.

Kapalı spinal disrafizmler, subkutan kitle içeren ve içermeyen olarak ayrılabilir. Kitle içerenler; Lipomiyelosel, Lipomeningomiyelosel, meningosel ve miyelosistosel olarak sayılabilir. Kitle içermeyen spinal disrafizmlere örnek olarak Diastomatomiyele ve kaudal regresyon anomalisi gösterilebilir.

Diastomatomiyele; sagittal planda spinal kordun ikiye bölünmesi olarak tanımlanır. Diastomatomiyeleliğin iki tipi olup, tip A da iki hemikord fibröz ya da kemik çıkıntı ile bölünmeksizin tek bir dural ve araknoid kılıfa örtülüdür. Tip B de her bir hemikordun kendine ait durası ve araknoid kesesi mevcuttur ve hemikorda yol açan kemik çıkıntı veya septum vardır.

Kaudal regresyon sendromu; sakral ve/veya lumbal omurganın kısmen veya tamamen yokluğuyla karakterize önemli nörolojik hasarla sonuçlanabilen konjenital spinal anomalidir. Her iki bacağın birleştiği ve tek anormal ekstremité gibi görünen sirenomeli (Denizkızı sendromu) kaudal regresyon sendromunun en ağır formudur.

Yüksek riskli bir popülasyonda miyelomeningosel saptanmasında prenatal sonografinin tanısız duyarlılığı %98-100 arasındadır (33-35). Spinal lezyonun yeri ve boyutunun belirlenmesi önemlidir, çünkü bu özellikler nörolojik sonuçla ilişkilidir; Omurganın üst seviyelerinde yer alan ve daha büyük

boyutlu lezyonlar daha ciddi nörolojik disfonksiyonla ilişkilidir (22).

5.7. Sonografik bulgular

Spina bifidanın ultrasonografik bulguları genellikle gebeliğin ikinci trimesterinde ortaya çıkar.

İkinci trimesterde, fetal başın iyi bilinen patolojik sonografik bulguları olan; limon işareti, muz işareti ve hidrosefali spina bifida tespitini kolaylaştırır (36, 37). Bu kraniyal bulgular gözlenirse, omurganın sagittal ve transvers düzlemlerde ayrıntılı bir ultrasonografik taraması gerekir. Sagittal görünüm, omurganın düzensizliğini, fetal sırtta şişkinlik ya da fetal cilt konturlarında belirgin bozulmayı gösterir (Şekil-6). Enine kesitlerde açık omurlar "U" şeklinde izlenir. Etkilenen kemik segmentinin koronal görünümü, normal vertebral kemerlerin normal paralel çizgilerini değiştiren farklı bir konfigürasyon gösterir.

Arnold-Chiari malformasyonu, medullanın ve alt serebellumun foramen magnum içinden aşağı inmesidir. Dört tipi vardır. En sık karşılaşılan tipi ikinci tiptir. Miyelomeningoselli hastaların hemen hepsinde Chiari tip II malformasyonu bulunmasına rağmen yalnızca küçük bir bölümü semptomatiktir (38, 39). Arnold-Chiari malformasyonunun ultrasonografik tanısı bir seri işaretlere dayanmaktadır.

- a. Sistema magna obliterasyonu
- b. Anormal ön kurvatür özelliği gösteren dismorfik ve displastik serebellum (muz belirtisi)
- c. Frontal kemikte yassılaşıma (limon bulgusu) (Şekil-7).

Muz ve limon belirtileri genellikle ilk trimesterde mevcut değildir, ancak ikinci trimesterde erken dönemde ortaya çıkabilir. 24 haftadan sonra muz ve limon belirtilerinin görülme sıklığı düşer (40).



Şekil- 7: Limon işareti.

Spina bifida kemik omurgada düzensizlik veya fetal sırtın posterior konturunda bir kabarıklık belirlenerek 12 haftalık gebeliğin öncesinde saptanabilir (Şekil-8). Fetal beynin posterior yarısının anormalliği, intrakranial translusensin görüntülenememesi, sistema magna'nın görselleştirilememesi ve beyin sapının oksipital kemiğe doğru arkaya kayması gibi açık spina bifidanın erken ultrasonografik belirtileri tanımlanmıştır (41-43) (Şekil-9).



Şekil-8. 12 haftalık aynı olgunun transvers kesiti, lumbosakral bölgede kistik lezyon.



Şekil-9. 12 haftalık fetüs. İntrakraniyal saydımlığın görüntülenmesinde cisterna magna izlenmemekte.

Kapalı spina bifida tanısı, açık spina bifidalara göre çok daha zordur. Bunun nedeni ultrasonografik kranial bulgular (muz belirtisi, limon belirtisi) olmaması ve tanı için lezyonun direkt görülmesi gerekliliğidir. Subkutan kitle içeren kapalı spina bifidaların bazıları lipom ile ilişkili olabilir. Lipom görüntüsü bazı vakalarda atipik olabileceğinden prenatal olarak gözden kaçabilir. Diastomatomiyeleinin prenatal tanısı sadece Tip B için mümkündür. 3 boyutlu görüntüleme daha güvenilir tanı sağlar. Olguların bir kısmı tethered kordla ilişkilidir. Ultrasonografik görüntülemeye kauda equina olması gereken yerden daha aşağıda yerleşmişse tethered kord akla gelmelidir. Kaudal regresyon sekansında ultrasonografik muayenede vertebral agenezi nedeniyle spinada ani kesilme izlenir.

6. ALFA-FETOPROTEİN

Alfa-fetoprotein (AFP); fetal yolk kesesi, gastrointestinal sistem ve karaciğer tarafından sentezlenir. Embriyo-fetustaki majör serum proteindir ve albüminin analogudur. 1980'lerden beri NTD'ler için birincil prenatal tarama yöntemi olarak kullanılmıştır. AFP, fetal böbrek tarafından idrara salgılanır ve daha sonra amniyotik sıvıya atılır. Alfa-

fetoprotein, fetal serum konsantrasyonları, amniyotik sıvınının 150-200 katı kadardır (44).

Alfa-fetoprotein, amniyotik sıvı, fetal plazma ve maternal serumda ölçülebilir. Maternal serum alfa-fetoprotein (MSAFP) konsantrasyonu, amniyotik sıvı veya fetal plazmada olduğundan daha düşüktür. MSAFP gebeliğin erken döneminde artar, 28-32. gebelik haftaları arasında zirve yapar ve sonrasında düşer.

6.1. Zamanlama

MSAFP ile NTD taraması 15-22 gebelik haftalarında yapılabilir, ancak en uygun haftalar 16-18 haftalar arasındadır. Düşük hassasiyet nedeniyle ilk trimester serum taraması önerilmez (45).

6.2. Sonuçları etkileyen faktörler

Maternal serum alfa-fetoprotein düzeyleri, milimetrede nanogram (ng/ml) olarak ölçülür ve aynı gebelik haftasında etkilenmemiş popülasyonun ortalama katları (Multiple of Median: MoM) olarak belirtilir. Çoğu laboratuvar normalin üst sınırı olarak 2.0 veya 2.5 MoM 'luk maternal serum AFP düzeyini kullanır. MSAFP MoM değeri 2.5 MoM ve üstü anormal olarak değerlendirildiğinde %1-3'lük yanlış pozitif oranlarıyla anensefalilerin %95'ten fazlasını ve açık NTD' lerinin %65 ile %80'ini tespit eder (46).

MSAFP sonuçlarının doğru yorumlanmasını birçok faktör etkilemektedir:

6.2.1. Gebelik yaşı

MSAFP'nin yorumlanması için doğru gebelik yaşı bilgisi önemlidir. Gebelik haftası gerçekte olduğundan az hesaplanırsa AFP sonucu yüksek gelecektir. Gebelik haftası gerçekte olduğundan fazla hesaplanırsa AFP düzeyi yanlışlıkla düşük gelecektir.

6.2.2. Maternal ağırlık

Kilolu kadınların kan hacmi daha fazla olduğundan alfa-fetoproteinin dilüe olması nedeniyle MSAFP taramasını etkiler. Maternal kilo için düzeltme NTD'ler için tespit oranını artırır (47).

6.2.3. Diabetes mellitus

NTD prevalansı pregestasyonel diabetes mellituslu kadınlarda 3-4 kat daha yüksektir. Tip 1 diyabet hastaları için MSAFP seviyesi, non-diyabet hastalarına göre % 15 daha düşüktür. Bu nedenlerle, Tip 1 diyabetik kadınlarda NTD'lerin tespit hassasiyetini elde etmek için çoğu laboratuvar düzeltme yapmaktadır. Tip 2 diyabetikler için MSAFP düzeyleri de daha düşüktür, ancak düzeltme yapmak için veriler daha sınırlıdır (48).

6.2.4. Fetal anomaliler

Bazı fetal anomalilerde MSAFP düzeyleri yükselebilir. Özellikle Fetal abdominal defektler (omfalosel, gastroşizis) sıklıkla yüksek MSAFP seviyeleri ile ilişkilidir. Fetal konjenital nefrozis, teratomlar, benign obstrüktif üropati ve fetal anemi de artmış MSAFP düzeyleri ile ilişkili olabilir.

6.2.5. Çoğul gebelik

MSAFP konsantrasyonu çoğul gebeliklerde daha fazladır. İkiz gebelik için üst sınır çoğul laboratuvar için 4 veya 5 MoM olarak kabul edilir.

6.2.6. Irk

MSAFP seviyesi Afro-Amerikan kadınlarda %10-20 daha yüksek olmasına rağmen, bu kadınlarda NTD riski daha azdır.

6.2.7. Fetal canlılık

Fetusun ölmüş olması MSAFP düzeyinde yükselmeye neden olur.

6.3. Yüksek MSAFP sonuçlarının değerlendirilmesi

MSAFP yükselmesi bebekte kesin olarak bir hastalık olduğunu göstermez. MSAFP yüksek çıkmışsa, muayeneye ultrasonografik inceleme ile başlanır ve MSAFP yükselmesinin en sık nedenleri olan gebelik yaşının küçük hesaplanması, çoğul gebelik ve fetal canlılık kolayca değerlendirilebilir. Bunlara ek olarak yüksek MSAFP MoM değerlerine neden olabilecek nöral tüp defekti, karın duvarı defekti (omfalocele, gastrosişizis) gibi anomaliler araştırılır. Bu tür anomaliler ultrason ile yüksek oranda saptanabilir.

Yüksek MSAFP sonucu olan gebenin eğer ultrasonografi bulguları belirsiz ise veya ultrasonografisinde normal bir fetüs görülüyorsa genetik danışmanlık ve amniyosentez ile daha ileri değerlendirme genellikle önerilir. Amniyotik sıvıdan AFP ve asetilkolinesteraz ölçülmesi, NTD'lerin saptanması için kullanılabilen biyokimyasal testlerdir. Amniyon sıvısından bakılan AFP ve asetilkolinesteraz değerlerinin yüksek olması; sırasıyla %0.08 ve %0.14 yanlış pozitif oranlarıyla fetal NTD %96 doğrulukla tespit edilebilir (49, 50).

Açıklanamayan AFP yüksekliği durumunda gebelik yine de bazı riskleri beraberinde taşır. Bunlar prenatal olarak saptanmayan genetik sendromlar, fetal anomaliler, fetal büyüme kısıtlılığı, preterm eylem, erken membran rüptürü, dekolman plasenta, preeklampsi ve oligohidramnios gibi risklerdir. Ancak düşük duyarlılık ve öngörü nedeniyle MSAFP yüksekliği klinik olarak kötü gebelik sonuçlarının taranmasında kullanılabilir bir yöntem değildir.

7. FETAL NÖRAL TÜP DEFİKTLERİNDEN ETKİLENEN GEBELİKLERDE YÖNETİM

7.1. Fetal değerlendirme

Bir Nöral tüp defekti saptandığı zaman, birlikte olabilen anomalilerin araştırılması için tam bir fetal anatomik inceleme yapılmalıdır. En sık gözlenen anomaliler kas-iskelet sistemi, renal ve kardiyovasküler sistemlerde gözlenen malformasyonlardır.

NTD'li fetüslerde, özellikle başka anomaliler varsa, kromozomal anomali riski artmaktadır. Bir çalışmada NTD'li fetüslerin karyotip analizleri değerlendirilmiş olup %6.5 oranında kromozomal anomali saptanmıştır. NTD tiplerine göre sınıflandırıldığında, anensefaliklerin %2,3'ü, ensefalosellerin %7.1'i ve meningomiyelosellerin %10.2'si anormal karyotipe sahipti. İzole NTD'leri olan fetusların %2.4 kromozom anomalilerine sahipken, ultrasonografide ek bulguları bulunan fetüslerin %27'sinde kromozom anomalileri olduğu bildirilmiştir (51).

Ultrasonografik değerlendirme sonucu net olmayan bulgular izlendiğinde fetal MRG değerlendirmesi düşünülebilir (52).

NTD'li fetüsün antenatal değerlendirmesinde, fetal büyümenin, kafa büyüklüğünün ve hidrosefali progresyonunun izlenmesi için seri ultrason muayeneleri ile takip edilmesi uygundur. Majör konjenital anomalili fetüslerin ölü doğum riski olduğundan son trimesterde non stres test (NST) veya biyofizik profil (BFP) ile takibi uygundur.

7.2. Fetal cerrahi

Spina bifida onarımı için ilk başarılı insan fetal cerrahisi 1998 yılında bildirilmiştir (53). Miyelomeningosel için fetal cerrahi Kuzey Amerika ve Avrupa'da birçok merkezde gerçekleştirilmektedir. Miyelomeningosel defektinin İkinci

trimesterde intrauterin onarımı ile doğum sonrası onarımı karşılaştıran çalışmada (MOMS); intrauterin cerrahi uygulanan fetüslerin bağımsız bir şekilde yürüme olasılığının 2 kat fazla ve ventriküloperitoneal şant ihtiyacının yarı yarıya azaldığı saptanmıştır (54). Ancak intrauterin cerrahinin, preterm doğum, koryon-amnion ayrılması, spontan membran rüptürü, oligohidramniyos, plasental dekolmanı ve pulmoner ödem gibi bazı riskleri mevcuttur.

Fetoskopik in-utero onarımlar için yapılan araştırmalar devam etmektedir.

7.3. Doğum

7.3.1. Myelomeningosel

Miyelomeningosel tanısı olan bebeklerin doğumu, çocuk nöroşirurji hizmetlerinin sunulabildiği ve deneyimli personele sahip yenidoğan yoğun bakım ünitesi bulunan 3. basamak bir merkezde yapılmalıdır. Erken doğum gerektiren maternal veya obstetrik bir komplikasyon olmadıkça bu gebelerin miadında doğum yapması tercih edilir. Ancak, intrauterin fetal cerrahinin yapıldığı durumlarda, uterusun rüptür riski nedeniyle, erken term – geç preterm dönemde doğum yapması endikedir.

Makat prezentasyon, fetal nörolojik disfonksiyon ya da hidrosefali nedeniyle, fetal spina bifida ile komplike olan gebeliklerde daha sık görülür. NTD'li makat fetüs için planlı sezaryenle doğum standarttır. Baş gelişlerde normal baş boyutuna sahip fetüs için en iyi doğum yolu halen tartışmalıdır. Fetal baş boyutları hidrosefalide biparyetal çap 100 mm'den ve baş çevresi 360 mm'den küçükse vajinal doğuma izin verilebilir (55).

NTD'si olan bebeklerin doğumunda ve bakımında önemli olan bir diğer husus ise lateks içermeyen eldivenlerin kullanımınıdır, çünkü NTD'si olan bireyler yaşamlarının ilerleyen

dönemlerinde yaşamı tehdit eden lateks alerjisi geliştirme riski taşırlar (56).

7.3.2. Anensefali

Anensefali yaşamla bağdaşmadığından çoğu gebelik tanıdan kısa bir süre sonra termine edilir. Devam eden gebeliklerde, sezaryen doğum sadece maternal endikasyonlar için yapılmalıdır. Anensefalik bebekler organ bağıışı için iyi bir aday değildir.

7.3.3. Ensefalosel

Terme ulaşan gebeliklerde beyin dokusuna olabilecek travmayı ve enfeksiyonu önlemek için sezaryen ile doğum önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Stephanie Dukhovny, Louise Wilkins-Haug. https://www.uptodate.com/contents/open-neural-tube-defects-risk-factors-prenatal-screening-and-diagnosis-and-pregnancy-management?search=neural%20tube%20defects&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (20 Mayıs 2018)
2. Christianson A, Howson CP, Modell B. March of Dimes global report on birth defects: the hidden toll of dying and disabled children. White Plains (NY): March of Dimes Birth Defects Foundation; 2006.
3. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol* 2010;39(suppl 1):i110–21. (Systematic Review and Meta-analysis)
4. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, et al. Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review. *PLoS One* 2016; 11:e0151586.
5. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ* 2010;341:c6581.

6. Wlodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, Finnell RH. Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *Am J Med Genet A* 2012;158A:2071–90.
7. Yang Y, Chen J, Wang B, et al. Association between MTHFR C677T polymorphism and neural tube defect risks: A comprehensive evaluation in three groups of NTD patients, mothers, and fathers. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015; 103:488.
8. Windham GC, Bjerkedal T, Sever LE. The association of twinning and neural tube defects: studies in Los Angeles, California, and Norway. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1982; 31:165.
9. Chen CP. Chromosomal abnormalities associated with neural tube defects (I): full aneuploidy. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007;46:325–35.
10. Chen CP. Chromosomal abnormalities associated with neural tube defects (II): partial aneuploidy. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007;46:336–51.
11. Chen CP. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (I). *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008;47:1–9.
12. Bonaiti-Pellie C, Smith C. Risk tables for genetic counselling in some common congenital malformations. *J Med Genet* 1974;11:374–7.
13. Toriello HV, Higgins JV. Occurrence of neural tube defects among first-, second-, and third-degree relatives of probands: results of a United States study. *Am J Med Genet* 1983;15:601–6.
14. Dreier JW, Andersen AM, Berg-Beckhoff G. Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring. *Pediatrics* 2014;133:e674–88. (Systematic Review and Meta-analysis)
15. Sukanya S, Bay BH, Tay SS, Dheen ST. Frontiers in research on maternal diabetes-induced neural tube defects: Past, present and future. *World J Diabetes* 2012; 3:196.
16. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:636–50.
17. Boyd PA, Devigan C, Khoshnood B, et al. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. *BJOG* 2008; 115:689.

18. Wang ZP, Li H, Hao LZ, Zhao ZT. The effectiveness of prenatal serum biomarker screening for neural tube defects in second trimester pregnant women: a meta-analysis. *Prenat Diagn* 2009; 29:960.
19. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. Genetic testing and gene therapy. In: *Medical Genetics*, 5th ed, Elsevier, Philadelphia 2015.
20. Norem CT, Schoen EJ, Walton DL, et al. Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-fetoprotein for neural tube defect screening. *Obstet Gynecol* 2005; 106:747.
21. Cameron M, Moran P. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diagn* 2009; 29:402.
22. Ana Monteagudo, Ilan E Timor-Tritsch. https://www.uptodate.com/contents/ultrasound-diagnosis-of-neural-tubedefects?search=neural%20tube%20defects&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 (20 Mayis 2018)
23. Kennedy KA, Flick KJ, Thurmond AS. First-trimester diagnosis of exencephaly. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:461.
24. Fleurke-Rozema JH, van Leijden L, van de Kamp K, et al. Timing of detection of anencephaly in The Netherlands. *Prenat Diagn* 2015; 35:483.
25. Moore K. The nervous system. In: *The developing human. Clinically oriented embryology*, Moore K (Ed), WB Saunders Co, Philadelphia 1988. p.364.
26. Johnson A, Losure TA, Weiner S. Early diagnosis of fetal anencephaly. *J Clin Ultrasound* 1985; 13:503.
27. Pretorius DH, Russ PD, Rumack CM, Manco-Johnson ML. Diagnosis of brain neuropathology in utero. *Neuroradiology* 1986; 28:386.
28. Salamanca A, Gonzalez-Gomez F, Padilla MC, et al. Prenatal ultrasound semiography of anencephaly: sonographic-pathological correlations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2:95.
29. Obeidi N, Russell N, Higgins JR, O'Donoghue K. The natural history of anencephaly. *Prenat Diagn* 2010; 30:357.
30. Jaquier M, Klein A, Boltshauser E. Spontaneous pregnancy outcome after prenatal diagnosis of anencephaly. *BJOG* 2006; 113:951.
31. Milic AB, Adamsons K. The relationship between anencephaly and prolonged pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1969; 76:102.

32. Welch K, Winston K. Spina bifida. In: Handbook of Clinical Neurology, Myrianthopoulos N (Ed), Elsevier, Amsterdam 1987. Vol 6, p.477.
33. Thornton JG, Lilford RJ, Newcombe RG. Tables for estimation of individual risks of fetal neural tube and ventral wall defects, incorporating prior probability, maternal serum alpha-fetoprotein levels, and ultrasonographic examination results. Am J Obstet Gynecol 1991; 164:154.
34. Morrow RJ, McNay MB, Whittle MJ. Ultrasound detection of neural tube defects in patients with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. Obstet Gynecol 1991; 78:1055.
35. Lennon CA, Gray DL. Sensitivity and specificity of ultrasound for the detection of neural tube and ventral wall defects in a high-risk population. Obstet Gynecol 1999; 94:562.
36. Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. Lancet 1986; 2:72.
37. Campbell J, Gilbert WM, Nicolaides KH, Campbell S. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs in a high-risk population. Obstet Gynecol 1987; 70:247.
38. Aldana PR, Raghep J, Sevald J, Nathe K, Gosalbez R, Morrison G. Cerebrospinal fluid shunt complications after urological procedures in children with myelodysplasia. Neurosurg 2002;50:313-8
39. Alp T. Myelodisplazik çocuklarda ürolojik sorunların çözümünde temiz aralıklı kateterizasyon. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği uzmanlık tezi 1996. İstanbul.
40. Van den Hof MC, Nicolaides KH, Campbell J, Campbell S. Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bifida. Am J Obstet Gynecol 1990; 162:322.
41. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, et al. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 34:249.
42. Chaoui R, Nicolaides KH. From nuchal translucency to intracranial translucency: towards the early detection of spina bifida. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 35:133.
43. Mangione R, Dhombres F, Lelong N, et al. Screening for fetal spina bifida at the 11-13-week scan using three anatomical features of the posterior brain. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 42:416.
44. Habib ZA. Maternal serum alpha-feto-protein: its value in antenatal diagnosis of genetic disease and in obstetrical-

- gynaecological care. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; (suppl 61):1–92.
45. Spencer K, Khalil A, Brown L, et al. First trimester maternal serum alpha-fetoprotein is not raised in pregnancies with open spina bifida. *Prenat Diagn* 2014; 34:168.
 46. Bradley LA, Palomaki GE, McDowell GA. Technical standards and guidelines: prenatal screening for open neural tube defects. ONTD Working Group, ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. *Genet Med* 2005;7:355–69
 47. Wald N, Cuckle H, Boreham J, et al. The effect of maternal weight on maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88:1094.
 48. Thornburg LL, Knight KM, Peterson CJ, et al. Maternal serum alpha-fetoprotein values in type 1 and type 2 diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:135.e1.
 49. Sepulveda W, Donaldson A, Johnson RD, et al. Are routine alpha-fetoprotein and acetylcholinesterase determinations still necessary at second-trimester amniocentesis? Impact of high-resolution ultrasonography. *Obstet Gynecol* 1995; 85:107.
 50. Wald N, Cuckle H, Nanchahal K. Amniotic fluid acetylcholinesterase measurement in the prenatal diagnosis of open neural tube defects. Second report of the Collaborative Acetylcholinesterase Study. *Prenat Diagn* 1989; 9:813.
 51. Kennedy D, Chitayat D, Winsor EJ, et al. Prenatally diagnosed neural tube defects: ultrasound, chromosome, and autopsy or postnatal findings in 212 cases. *Am J Med Genet* 1998; 77:317.
 52. Zugazaga Cortazar A, Martin Martinez C, Duran Feliubadalo C, Bella Cueto MR, Serra L. Magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of neural tube defects. *Insights Imaging* 2013;4:225–37.
 53. Tulipan N, Bruner JP. Myelomeningocele repair in utero: a report of three cases. *Pediatr Neurosurg* 1998;28:177–80.
 54. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW III, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. MOMS Investigators. *N Engl J Med* 2011;364:993–1004
 55. Anteby EY, Yagel S: Route of delivery of fetuses with structural anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 106(1):52003
 56. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA. Spina bifida outcome: a 25-year prospective. *Pediatr Neurosurg* 2001;34:114–20

ÇOCUK NÖROLOJİSİ VE NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ

Prof. Dr. Gül AKTAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Epidemiyoloji ve patogenez:

Ülkemizden bildirilen verilere göre yenidoğanlarda konjenital anomali sıklığı %1.1-1.2'dir. Ülkemizde çeşitli illerde yapılmış çalışmaların sonuçlarına göre nöral tüp defekti (NTD) sıklığı 3-5.8/1000 gebelik arasında değişmektedir. Canlı doğumlarda kız çocuklarda 2:1 oranında daha fazladır. Otuz yılı aşkın süredir yapılan çalışmalarda tek gen hastalığı olmadığı, multifaktöriyel poligenik veya oligogenik kalıtım şekli ile uyumlu olduğu, çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol aldığı bildirilmiştir (1). Nöral tüp defektli olgularda akraba evliliğinin yüksek oranda olduğu bildirilmiştir. Belirlenen risk faktörleri önceki gebeliklerde nöral tüp defektli çocuk öyküsü olması, annenin yetersiz folik asit alımı, hamilelik öncesi diabetes mellitus olması, annenin valproik asit veya karbamazepin kullanımınıdır. Risk olabileceği düşünülen faktörler ise maternal B12 yetersizliği, maternal obezite, hipertermi, diare olarak bildirilmiştir (2). Olguların bir kısmında folik asitin etkisiz olması etiyojide başka nedenler de düşündürmektedir. Kimyasal ajanlarla karşılaşma, tarım işçiliği, maden işçiliği, tekstil boyama işi, deri endüstrisi işçiliği, hazır gıda endüstrisi işçiliği, sağlık sektöründe çalışma gibi meslekler ve mesleki olarak organik solventler, sterilizan ajanlar, pestisitler, boyalar, poli

aromatik hidrokarbonlar, ağır metaller ve X-ışını ile karşılaşma da risk faktörleri arasındadır (3).

Sınıflandırma

Santral sinir sistemi malformasyonlarının intrauterin etkilenme zamanına bağlı sınıflandırılmaları Tablo-1'de verilmiştir (4).

A. ÜÇ GERM YAPRAĞININ OLUŞUM AŞAMASINDAKİ SORUNLAR

1. DORSAL İNDÜKSİYON ANOMALİLERİ

1.1. Primer Nörolasyon Anomalileri:

Etiyolojilerinde genetik, çevresel ve teratojenik etkenlerin rol aldığı anomalilerdir. Anne yaşının çok genç veya ileri olması, vitamin eksiklikleri, düşük sosyoekonomik durum risk faktörleri arasındadır.

1.1.1. Kraniorahişizis

Embriyonun 22 günden önceki etkilenmeleri sonucu ortaya çıkan, yaşamla bağdaşmayan, çok ağır bir defektir. Fetusun sırt kısmında nöral lamina mevcuttur, ancak nöral tüp oluşmadığından üstü omurga ve deri ile örtülmemiştir.

1.1.2. Anansefali

Embriyonun 24-26. gün civarında olan etkilenmesi sonucu ortaya çıkan , yaşamla bağdaşmayan, nöral tübün rostral ucunun (anterior nöral tübün) kapanma defektidir. Gebeliğin erken döneminde ultrasonla tanı mümkündür, maternal serum ve amniyotik sıvıda alfa fetoprotein (AFP) ve asetilkolinesteraz artmıştır (5) .

1.1.3. Miyeloşizis

Embriyonun 24-25. gestasyonel günler civarı etkilenmelerinde ortaya çıkar. Nöral tübün kaudal ucunun kapanma defektidir. Olgular abortusla ya da doğduktan kısa bir süre sonra kaybedilir.

Tablo-1. Santral Sinir Sistemi Malformasyonlarının Sınıflandırılması (4).

Evre	Oluştığı pik zaman	Morfolojik Oluşum	Anomali
Uterin implantasyon	1. hafta		
Üç germ yaprağının oluşumu	2. hafta	Nöral tabaka	Enterojen kist/fistül
-Dorsal indüksiyon	3-4. hafta	Nöral krest, nöral tüp ön-arka nöroporları	Kraniyo rahışizis Anansefali Myeloşizis Ansefalosel, Miyelomenin gusel
*Primer nörolasyon	4-7. hafta	24-29. günlerde kapanır	Meningosel, lipom, teratom
*Sekonder nörolasyon		Kaudal nöral tüp	Diastometamiyeli, diplomiyeli Dermal sinüs, gerilmiş kord
-Ventral indüksiyon	5-6. hafta	Ön beyin ve yüz oluşumu	Aprozensefali Holoprozensefali CC agenezisi, septum pellusidum agenezisi, septooptik-hipotalamik displazi
Serebral korteks oluşumu			
-Nöronal-gliyal proliferasyon	8-16 hafta	Ventriküler bölgede hücre artışı	Mikrensefali, makrensefali hemimegalensefali
-Migrasyon	8-24 hafta	Radiyal nöron göçü, CC oluşumu	Lizensefali, pakigiri, heterotopi, şizensefali, mikrogiri, makrogiri
-Organizasyon	24. hafta sonrası	Geç migrasyon Kortikal nöron yerleşim ve tabakalanması Gliyal proliferasyon ve diferansiyasyon	Minör kortikal displaziler, dendritik/sinaptik anomaliler, bazı mikrogiriler

1.1.4. Ansefalosel

Embriyonun 26. gün civarındaki etkilenmeleri sonucu ortaya çıkan nöral tübün rostral ucunun yani ön nöroporunun tam kapanamamasına bağlı bir defektir. Kraniumdaki kemik defektinden beyin zarlarını da içeren bir kese içerisinde beyin-omurilik sıvısı, displastik beyin dokusu dışarı çıkmıştır.

Klinik: En sık oksipital bölgede (%75), daha nadir frontal bölgede (%25) yer alır. Olguların yaklaşık yarısında akuaduktus stenozu, Chiari malformasyonu ya da Dandy Walker malformasyonuna bağlı hidrosefali, bazı olgularda da korpus kallozum agenezisi eşlik eder. Ansefalosele eşlik edebilen genetik sendromların başlıcaları Walker-Warburg, Meckel Gruber, Dandy-Walker, Joubert's, Goldenhar-Gorlin, Knobloch's sendromudur. Olgularda mikrosefali, nöronal migrasyon anomalileri de görülür. Mental retardasyon, dirençli epileptik nöbetler ve motor gerilik kaçınılmazdır. Posterior ansefalosellerde mental etkilenme anterior olan gruba göre daha belirgindir (6).

Antenatal tanı: Ultrasonografi ile tanınır, amniyon sıvısında alfa fetoprotein yüksek bulunur. Tedavi cerrahi olarak defektin düzeltilmesidir. Mortalite ve morbidite yüksektir ve prognoz kötüdür.

1.1.5. Miyelomeningosel

Nöral tübün kaudal ucunun tam olarak kapanamaması sonucu ortaya çıkar. Omurgada füzyon defektidir. Medulla spinalis, üzeri deri, epitelize doku veya meningeal zarlarla örtülü bir kese içerisinde dışarı çıkmıştır.

Antenatal tanı: Fetal serebrospinal sıvıda bulunan alfa fetoprotein açık nöral tüpten amniyon sıvısına kaçır ve AFP düzeyi yüksek bulunur. Normalin iki katı AFP, normal gebeliklerin %2'sinde, açık spina bifida gebeliklerinin %80'inde, anensefali olan gebeliklerin %95'inde bulunur.

Fetal sinir sistemi tarafından üretilen amniyotik asetil kolinesteraz maternal serum veya amniyotik AFP ile koreledir ve taramada ek spesifite ve sensitivite sağlar.

Klinik: En sık lumbosakral yerleşim gözlenir. T10-L4 yerleşimli olgularda yürüme mümkün olmaz. Torasik yerleşimli myelomeningoseller komplekstir ve ciddi sorunlarla karşılaşılır. Defektin erken kapatılması menenjit gelişimi önlemek için önerilmektedir, daha geç dönemlerde mortalite nedeni böbrek yetmezliği ve hidrosefalidir (7).

Hidrosefali myelomeningosele eşlik eden önemli bir sorundur ve tüm olguların %80'inde gözlenir. Arnold Chiari tip II malformasyonu ile ilişkilidir. Görülebilen diğer anomaliler; beyin sapı anomalileri, polimikrogiri, korpus kallozum hipoplazisi ve serebellar displazidir. Olgularda yaş ilerledikçe skolyoz gelişir.

Santral sinir sistemi komplikasyonları: olguların yaklaşık %17'sinde nöbet görülür. Bu olguların da tama yakınında şantla birlikte hidrosefali mevcuttur. EEG anormallikleri nonspesifiktir (8).

Mesane disfonksiyonu ve inkontinans önemli problemlerdendir. Beyinsapı ve sakral kord arasındaki sakral sinir köklerinin ve liflerinin bağlantısının kesilmesi disfonksiyona neden olur. Sfinkter tonusunun kaybı, sakral ve rektal his kaybı, sistometride detrusor aktivitenin kaybı görülür. Normal mesane fonksiyonu olguların sadece %10'unda görülür. Mesane enfeksiyonlarının önlenmesi için düşük rezidüel idrar volümü sağlayan aralıklı kataterizasyon ve profilaktik antibiyotik uygulaması gereklidir (9,10). Konstipasyon veya fekal inkontinans da sık görülen klinik sorunlardandır. Medikal olarak tedavi edilir. Diyet uygulamaları, oral veya rektal laksatifler kullanılabilir. Ortopedik problemler de sıktır. Ayak

deformiteleri, kalça çıkığı, yaş ilerledikçe artan skolyoz görülür.

Prognoz: Genellikle lezyonun olduğu segment ve sinir kökü nonfonksiyoneldir. Prognoz lezyon seviyesi ile ilişkilidir. Üst seviyelere çıktıkça fonksiyonel prognos kötüleşir, motor kayıplar ve sfinkter disfonksiyonu görülür (S1-L5 kökleri). T10-L4 düzeyleri arasındaki lezyonlarda çoğunlukla parapleji mevcuttur ve hastanın ambulasyonu mümkün olmaz.

Tedavi: Cerrahi düzeltme yapılır. Üriner disfonksiyonun, hidrosefalinin kontrolü ve enfeksiyondan koruma gereklidir. Fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulanmalıdır.

Önlem: Planlı gebeliklerde önceden verilen folik asit desteğinin (400 µg/gün) NTD'lerini önlediği bildirilmiştir. Karbamazepin ve valproik asit kullanımı da çevresel risk faktörlerindedir. Gebelerde kullanımda dikkat edilmelidir (11).

1.2. Sekonder Nörulasyon Anomalileri

Bu grup gizli veya disrafik anomaliler denen gruptur. Yenidoğan döneminde lumbosakral bölgede kıllanma, sakral sinüs, gamze veya hemanjiom gibi bulgularla tanınır. Yenidoğan döneminde daha nadir görülen ileri yaşlarda dikkat çeken alt ekstremitte anomalileri görülür. Çocuk yürümeye başladıktan sonra yürüyüş anomalileri, pes ekino varus, pes kavus gibi deformiteler, sfinkter kontrolünün gecikmesi, geç yaşlarda skolyoz görülebilir (12).

1.2.1. Meningosel

Orta hatta yer alan, sinir dokusunun katılmadığı, meninks protrüzyonudur. Üzeri deri veya zarla kaplı sıvı dolu protrüzyondur. Genellikle lipomlarla birlikte görülür. Ekinovarus deformitesi, yürüyüş bozuklukları, anormal mesane fonksiyonu görülebilir. Üst servikal bölgedeki

meningoseller akuadukt stenozuna neden olup hidromiyeli veya Chiari II malformasyonuna neden olabilir. Lumbosakral bölgede izole görülen meningoseller hidrosefaliye yol açmaz. Küçük lezyonlar dışındakilere elektif cerrahi önerilmektedir.

1.2.2. Diastematomiyeli, Diplomiyeli

Kaudal nöral tübün duplikasyon anomalisidir. Ayrık omurilik malformasyonları olarak da adlandırılır.

Tip I (diastematomiyeli): İki hemikord kemik / osteokartilaj bir çıkıntı ile ayrılmıştır ve her hemikordun kendine ait piası ve dural kılıf ile çevrili spinal kanalı vardır. Septum hemen her zaman omurga posteriorundan arkaya doğru uzanır. Hastaların üçte ikisinde üzerini örten ciltte, nevüs, kıllanma artışı (hipertrikoz), lipom, gamze veya hemanjiyom gibi anomaliler eşlik edebilir.

Tip II (diplomiyeli): İki hemikord yumuşak fibröz bir bant ile ayrılmıştır ve ikisi birlikte tek bir dural kanal içerisinde yer alırlar. Her hemikorddan da sinir kökleri çıkar. Tip I ile karşılaştırıldığında genellikle hemikordları birbirine daha yakın seyreder ve daha kısadır. Septum genellikle ayırımın kaudal ucundadır. Ayırım düzeyinde eşlik eden bir omurga anomalisi genellikle bulunmaz ancak lumbosakral bölgede spina bifida okkulta görülebilir. Tip II, tip I'e göre daha sık görülür.

Klinik: Ayrık omurilik malformasyonları nadiren asemptomatik olabilir, genellikle ağrı, yürüyüş bozukluğuna, motor ve duyu kusurlarına, otonom sistem bozukluklarına yol açabilir. Hipertrikoz, dermal sinüs, hiperpigmentasyon, kutanöz hemanjiyom, cilt katlantısı gibi eşlik eden cilt lezyonları görülebilir (13).

1.2.3. Dermal sinüs

Dermal sinüs 1/2500 canlı doğumda görülür. Genellikle lumbosakral bölgede ciltteki bir gamzeleşmeden içeri doğru uzanan bir traktus şeklindedir. Bazen bu yapı genişler, kistik hal alır. Epidermoid, dermoid kist denir. Eğer dermal sinüs

BOS ile kontamine ise enfeksiyon ve tekrarlayan menenjit riski vardır. Spinal MRG ile tanı konup, cerrahi müdahale yapılmalı ve tekrarlayan menenjit riski ortadan kaldırılmalıdır.

1.2.4. Gerilmiş kord

Intradermal bir anomali veya mekanik bir engelleme ile kord normal bitmesi gereken L1-2 seviyesinde sonlanmaz. Konus medullaris L2'nin altına uzandığında veya filum terminalenin kalınlığı 2 mm'den fazla olduğunda kord gerilir, bu da kan akımının azalmasına neden olur. Bu ilerleyen iskemi nörolojik, ürolojik ve ortopedik problemler ortaya çıkar. Klinik olarak hızlı büyüme periyotlarında daha fazla olmak üzere farklı semptomlar görülebilir. En sık alt ekstremitelerde güçsüzlük görülür. Alt ekstremitelerde duyu kaybı, derin tendon reflekslerinde azalma görülebilir. Ortopedik sorunlar kifoz, skolyoz, asimetrik ayak deformitesidir. Küçük çocuklarda tanınması güç de olsa mesane problemleri, aniden idrara çıkma isteği, idrar kaçırma gibi şikayetlerle gelebilir.

Tanı için mutlaka lumbosakral spinal MRG yapılmalıdır. Düşük konus medullaris (L2'nin altında) ve kalınlaşmış filum terminale (normal çap < 1 mm) görülür. Altı aydan önce uygulanan tedavi 4 yaştan sonra uygulanan tedaviye göre daha etkindir ve oluşabilecek defisitleri çok azaltmaktadır. Gerilmiş kord erken dönemde tanınmaz ve gerekli cerrahi müdahale yapılmazsa kalıcı nörolojik sorunlara neden olabilir (14).

2. VENTRAL İNDÜKSİYON ANOMALİLERİ

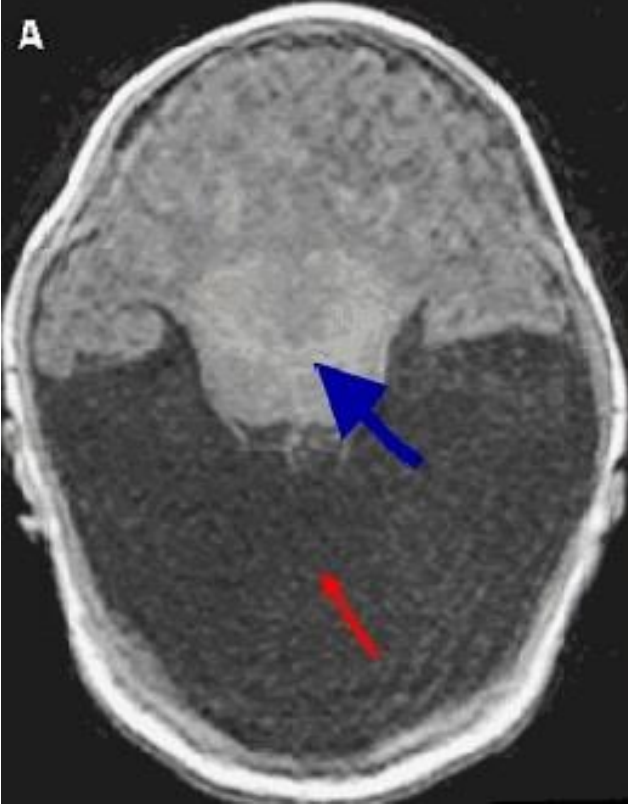
Prozensefalik yarık gebeliğin 5. ve 6. haftalarında oluşur. Optik vezikül, olfaktör bulbuslar ve yolları oluşturan horizontal, telensefalunun diensefalondan ayrıldığı transvers yarılmalar ve serebral hemisfer, lateral ventriküller ve bazal gangliyonların ayrıldığı sagittal yarılmalar oluşur. En önemli embriyolojik değişiklik korpus kallozumun en erken olarak 9. haftada oluşmasıdır.

2.1. Holoprozensefali

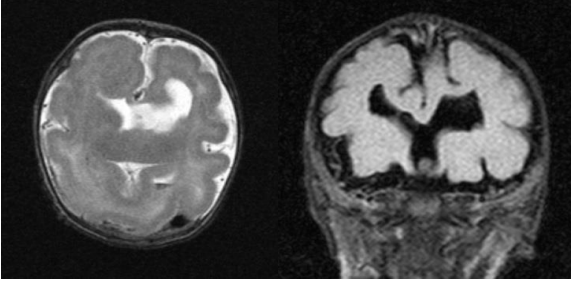
Ön beyin ve orta yüz gelişiminde en sık rastlanılan anomalidir. 1/250 hamilelikte bildirilmektedir. Ancak holoprozensefalili fetusların ancak %3'ü yaşadığından canlı doğumlardaki insidans 1:10000 civarındadır (15).

Anatomik defektin ağırlığına göre alobar, lobar ve semilobar olabilir. En ağır form alobar formdur. Alobar formda telensefalon tek lob şeklindedir. Tek bir ventrikül vardır. Olfaktor bulbuslar oluşmamıştır. Tek optik sinir bulunur ve bazal gangliyonlar birleşiktir (Şekil-1). Tek burun deliği, tek göz küresi gibi ağır orta hat defektleri görülür. Olguların çoğu yaşamın erken dönemlerinde kaybedilir.

Daha hafif olgularda hipertelorizm, basık burun, orta hatta yarık dudak damak ve filtrum yokluğu görülür. Korpus kallozum genelde oluşmamıştır (Şekil-2).



Şekil-1. Kraniyal MRG-Alobar holoprosensefali: en ağır formudur. Orta hatta geniş tek ventrikül (holoventrikül, kırmızı ok) vardır. Frontal loblar ve talamus, bazal gangliyonlar gibi orta hat gri cevher yapıları birleşmiştir (mavi ok). Korpus kallozum ve 3. ventrikül yoktur (16).



Şekil-2. Kraniyal MRG- posterior kesimde füzyone görünümde hemisferik yapılar talamusalarda füzyone görünümündedir. Septum pellucidum ve korpus kallozum izlenmemiştir. Tek ventrikül görünümü mevcuttur (semilobar holoprosensefali) (EÜTF Çocuk Nörolojisi Arşivi)

Etiyolojide çevresel ve genetik nedenler yer almaktadır. En önemli etiyolojik faktörlerden biri diabetik anne bebeği olmasıdır, normal popülasyona göre riskin 100 kat arttığı bildirilmiştir. Bunun yanısıra son yıllarda yapay üreme tekniklerinin de bir risk olabileceği bildirilmiştir (17). Olguların %30-50'sinde kromozom anomalileri bulunur. Trizomi 13, trizomi 18 olgularında holoprosensefali görülebilir. Normal karyotip olup sendromik olan olgular da vardır. Rubinstein-Taybi, Smith-Lemli-Opitz, Pallister-Hall gibi sendromlarda holoprosensefali görülebilir. Nonsendromik ve non kromozomal holoprosensefalide otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtım bildirilmiştir. SHH(7q36), ZIC2(13q32), SIX3(2p21), TGIF(18p11.3), PATCHED-1(9q22), GLI2(2q14), DISP1(1q24), NODAL(10q)ve FOXH1(8q24.3) gibi saptanmış genler vardır (18,19).

Fasiyal belirtileri ağır olan grupta ölüm yaşamın erken dönemlerinde olur. Sitogenetik olarak normal olan grupta %50'den fazla olgu 12.ci ayda hayatta kalmaktadır. Bir

seride 104 holoprozensefali olguda ortalama yaş 4 bulunmuştur, olguların %15'i 10-19 yaş arasındadır.

Prenatal tanı: İlk trimesterda ultrasonografinin holoprozensefaliyi tanımadaki sensitivitesi tam olarak bilinmemektedir. Alobar holoprozensefaliyi tanıyabilir, ancak hafif olgularda sensitivite daha düşüktür. Almanya'dan yapılan bir çalışmada, %79'unda kromozomal anomali saptanan holoprozensefalili 51 fetusun ultrasonografi ile tanı zamanı ortalama 22 hafta bulunmuştur (20). Holoprozensefalinin değişik formlarını tanımak için fetal MRG'de kullanılabilir.

Genetik test: Ailesel holoprozensefali varsa SIX3, SHH, TGIF ve ZIC2 için genetik analiz yapılmalıdır. Genetik testler ve fetal MRG prenatal tanıda yardımcıdır.

Klinik gidiş: Alobar holoprozensefalili çocuklar hidrosefali gelişimi için takip edilmelidir. Subakut diabetes insipidus gelişimi açısından elektrolit takibi, olası endokrinolojik anormallikler açısından kortizol, tiroid stimulan hormon, serbest tiroksin, IGF-1 takibi yapılmalıdır. Profilaktik antiepileptik önerilmez, epileptik nöbetler gelişirse uygun ilaçla tedavi edilmelidir. Beslenmenin sürdürülebilmesi için gastrostomi tübü genellikle gerekir. Hipertoni ve distoni sıklıkla görülür, triheksifenidile kısmi yanıtlıdır (21).

2.2. Korpus kallozum agenezisi

Korpus kallozum (KK) fetal gelişimin 8-14. haftalarında gelişir. Bu yapının içinden yaklaşık 200 milyon akson geçer, her akson karşı taraftaki hemisferi innerve eder. Korpus kallozum agenezisi 1:3000 canlı doğumda görülür. Santral sinir sisteminin spina bifidadan sonra en sık görülen defektidir (22). Tek başına görülebileceği gibi SSS'nin polimikrogiri, heterotopi, orta ve arka beyin anomalileri ile de birlikte görülebilir. Diğer anomalilerde olduğu gibi 40 yaş üstü annelerin doğumlarında risk

artmıştır. Baba yaşının ileri olduğu olgular da bildiren yayınlar vardır (23). Çoğu olguda (yaklaşık olguların %70'inde) oftalmolojik, kardiyak, böbrekle ilgili anomaliler de görülür. Tek gen anomalileri, kromozomal bozukluklar, metabolik ve çevresel nedenler KK agenezisine yol açar. Fetal alkol sendromu en sık görülen çevresel nedenlerdendir. Metabolik nedenlerden başlıcası nonketotik hiperglisinemidir. De novo genetik olaylar önemli rol oynar. Kaliforniya kohort çalışmasında KK agenezili olguların %17'sinde translokasyon, delesyon, duplikasyon gibi kromozomal bir bozukluk belirtilmiştir (20). 1p36, 1q4, 6p25, 6q2, 8p, 13q, 14q bölgeleri de novo delesyon ve duplikasyonlar için sık bildirilmiştir (24).

İzole KK agenezili olgularda normal IQ olabilse de genellikle sosyal, kognitif defektler ve otistik spektrum bozukluğu ile birlikte dir. Epilepsi, mental retardasyon sıklıkla SSS'nin eşlik eden anomalileri olan hastalarda görülür.

Prenatal tanı fetal görüntüleme ile mümkündür. Standart ultrasonografik incelemelerle 22. hafta civarında tanı konabilir.

2.3. Septo optik displazi

Tahmin edilen insidansı 1-10:100 000'dir. Genellikle genç maternal yaş ve primipar doğumlarda bildirilmiştir (25, 26). Genetik ve çevresel etkenler sorumludur. HESX1 ve SOX2 genlerinde mutasyonlar bildirilmiştir (27). HESX1 septooptik displazili olguların %1'inde bildirilmiştir (28).

Optik sinirlerin, septum pellucidumun, hipofizer bezin, prosensefalondaki tüm orta hat yapılarının yokluğuna bağlı semptomlar görülür. Optik sinir hipoplazisine bağlı görme işlevlerinde yetersizlik, hipotalamik işlev bozukluğuna bağlı serebral endokrin bozukluklar görülür. Doğumda hipoglisemi, mikrosefali görülebilir. Ön hipofizde gelişim problemi

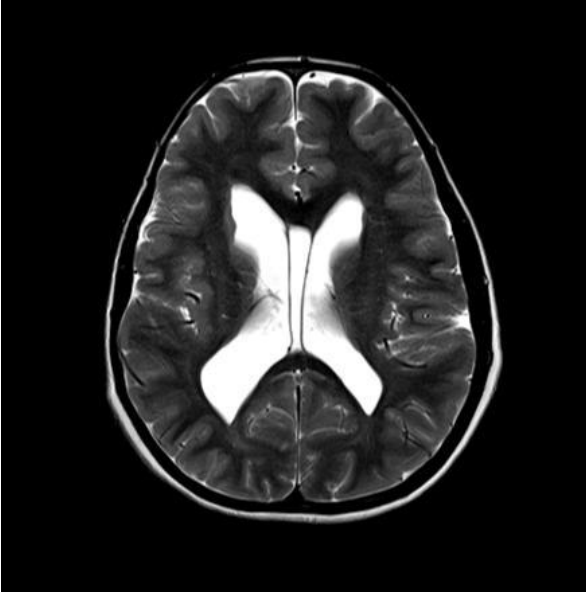
olduğundan bu hastalar ACTH, TSH ve GH eksikliği açısından risk altındadır. Eşlik eden polimikrogiri, şizensefali gibi kortikal malformasyonlar, ince KK ve hipokampal anormallikler görülebilir.

2.4-Septum pellucidum agenezisi

Septum pellucidum gerçek septum denen septum verum ve septum pellucidum denen iki kısma ayrılır. Lateral ventrikülün medial kısmını oluşturan ince bir tabakadır.

Septum pellucidum yokluğu primer veya hidrosefali gibi sekonder nedenlerle olur. Prevalansı 2-3/100 000'dir. Yokluğu septoptik displazi, şizensefali, KK agenezisi, hidrosefali gibi diğer anomalilerle birlikte.

Kavum septum pellucidum: Normal kontrol olguların %20'sinde tanımlanmıştır. Normalin varyantı olabilir veya gerçek bir malformasyondur. Şizofreni, bipolar bozukluk gibi bazı psikiyatrik durumlarda artmış prevalansından söz edilmektedir (Şekil-3).



Şekil-3. Kraniyal MRG- T2 ağırlıklı aksiyal kesitlerde kavum septum pellucidum varyasyonu.

B. SEREBRAL KORTEKS OLUŞUMUNDAKİ SORUNLAR

1. Nöronal glial proliferasyon: Hücre proliferasyonu gelişen prozensefalonun germinal tabakalarında yer alır. Gebeliğin 2-4. aylarında meydana gelir, pik yaptığı aylar üçüncü ve dördüncü aylardır.

1.1. Mikrosefali

Baş çevresinin normalin 2 standart deviasyon altında olmasıdır. Primer mikrosefaliler genetik ve kromozomal nedenlere bağlıdır. Mikrosefali ile doğanlarda antepartum dönemde beyin gelişiminde bir hasar vardır. Sekonder olan olgularda beyin normal olarak gelişimini sürdürürken dış

faktörler bu süreci bozmaktadır. Perinatal beyin hasarları postpartum 3-6. aya kadar baş çevresinde bir küçülmeye neden olmazlar. Beyin gelişimindeki gerilik açık kalan sütürlerin daha erken kapanmasına neden olabilir. Konjenital ve postnatal mikrosefali nedenleri Tablo-2'de verilmiştir (29).

Tablo-2. Konjenital ve Postnatal Mikrosefali Etiyolojisi (29).

GENETİK	Konjenital	Postnatal
İzole/inborn metabolik hatalar	OR/OD/X'e bağlı mikrosefali	Konjenital glikolizasyon defektleri Mitokondriyal defektler Peroksizomal hastalıklar Menkes hastalığı Amino asitopatiler ve organik asidüriler
Kromozom anomalileri	Trizomi 13,18,21	
Gen delesyonları	4p (Wolf-Hirschhorn), 5p delesyonları (cri du chat send.) Williams sendromu 22q11 delesyonu	17p13.3 delesyonu (Miller-Dieker s)
Tek gen defektleri	Cornelia de Lange sendromu Holoprosensefali (izole/sendromik) Smith-Lemni-Opitz sendromu Seckel's sendromu	Rett sendromu Nijmegen breakage sendromu Ataksi-telenjipektazi Cockayne's sendromu Aicardi-Goutieres sendromu XLAG sendromu
EDİNSEL	Konjenital	Postnatal
Yıkıcı yaralanmalar	İkiz eşinin fetal ölümü	Travmatik beyin hasarı

	İskemik inme Hemorajik inme	Hipoksik iskemik ensefalopati Hemorajik ve iskemik inme
Enfeksiyonlar	TORCH HIV	Menenjit/ensefalit Konjenital HIV ensefalopati
Teratojenler/ toksinler	Maternal fenilketonüri Kontrolsüz maternal diabet Alkol, radyasyon, hidantoin	Kurşun zehirlenmesi Kronik böbrek yetmezliği
Eksiklikler	Maternal hipotiroidizm Maternal folat eksikliği Maternal malnutrisyon Plasental yetersizlik	Hipotiroidizm Anemi Malnutrisyon Konjenital kalp hastalığı

Klinik: Mikrosefali ile birlikte kognitif sorunlar, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, epilepsi, serebral palsi, görsel ve işitsel sorunlar görülebilir.

Kognisyon çoğu hastada bozulmuştur. Ağır retardasyon santral sinir sisteminin diğer malformasyonları da olan hastalarda görülür. Hafif mikrosefalisi olan oksipitofrontal çevre -2 ve -3 SD arasında olanlarda zeka düzeyi hafif de etkilenebilir, bu çocukların %7.5'unun normal zeka düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada 1006 mikrosefali çocukta ortalama zeka düzeyi 99.5 bulunmuş, ancak akademik başarının düşük olduğu belirtilmiştir (30).

Başka bir çalışmada baş çevresi -3 SD olan 41 term bebeğin 7 yaşta 21'inin IQ'sunun 70 veya altında olduğu, sosyoekonomik düzeyin baş çevresi -3 SD olanlarda zekayı

etkilemediği, ancak -2 SD olanlarda yüksek sosyoekonomik düzeyin olumlu katkısı olduğu bildirilmiştir (31).

Epilepsi mikrosefali olan çocuklarda, normal çocuklara göre daha fazla görülür.

1.2. Makrosefali

Anatomik veya metabolik nedenlerle görülebilir. Anatomik megalensefalide çocuklar doğduklarında makrosefaliktirler fakat intrakraniyal basınç normaldir.

Anatomik megalensefaliler, metabolik bir hastalık ya da akut bir ensefalopati olmaksızın hücre sayısı ve büyüklüğündeki artışa bağlı olarak gelişmektedir.

Genetik durumlarda da megalensefali olabilir. Nörolojik muayenenin normal olduğu, ek başka bir patolojinin olmadığı, baş çevresinin 98 persentilin üzerinde olduğu, ailesel olarak da makrosefalinin bulunduğu tablolardır. Bu çocuklarda kraniyal görüntüleme bulguları normaldir.

Gigantizm ile birlikte megalensefali (serebral gigantizm, Sotos sendromu): Makrosefali, mental gerilik, frontal çukukluk, yüksek damak, hipertelorizm gibi dismorfik bulguların olduğu bir durumdur.

Çoğu sporadik, bir kısmı ise otozomal resesif ya da dominant geçişlidir. Kraniyal görüntülemelerde ventriküler hafif genişleme dışında özellik saptanmaz. Hızlı büyüme olan bu olgularda endokrin sisteme ait laboratuvar araştırmalarında glukoz intoleransı dışında belirgin bir patoloji yoktur. İlk 1 yaşta somatomedin seviyesi yüksek olarak saptanabilir ancak sonra normal seviyeye döner. Nörokutanöz hastalıklarda da makrosefali görülebilir. Cilt lezyonları inkontinentiya pigmentide olduğu gibi doğumdan itibaren var olabilir ya da nörofibromatozis ve tüberoz skleroza benzer şekilde sonradan da gelişebilir. Makrosefali hidrosefali ya da megalensefalie bağlı olabilir. Kinik olarak megalensefali, hemimegalensefali,

vücutta hemihipertrofi ve bir ekstremitede hipertrofi saptandığı zaman mutlaka nörokütane hastalıklar da taranmalıdır (32).

RASopatiler: Bulunan ilk insan onkogeni olan RAS, mutasyonları sonucunda insanlardaki malign hastalıkların önemli bir kısmından sorumludur. RAS ve mitojenlerle aktive olan protein kinazlar (MAPK) olan RAF, MEK ve ERK, reseptör tirozin kinazlardan köken alan sinyalleri ileten ve organizmada yaygın olarak işlev gören bir sinyal yolağını oluştururlar. Bu yolağa ait bozukluklardan nörofibromatozis tip 1 gerçek megalensefali nedenidir. Noonan's sendromu, Costello's ve kardiyofasiyokutanöz sendromlar da rölatif makrosefali ve ventrikülomegalinin nedenlerindedir.

Makrosefali-kapiller malformasyon sendromu megalensefali, vasküler anomaliler, parmak anomalileri, hemihipertrofi, deri ve konnektif doku laksitesi ile giden bir sendromdur.

PTEN ilişkili bozukluklar: PTEN tümör supresör genidir. Bu genle ilişkili bozukluklarda makrosefali, hamartomların aşırı büyümesi görülebilir. Cowden's sendromu, Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS) ve Proteus sendromunda PTEN ile ilişkili mutasyonlar bildirilmiştir (33).

Metabolik nedenlerle olanlarda ise doğumda bebeğin baş çevresi normaldir, ancak daha sonra neonatal dönemde megalensefali gelişmeye başlar. Alexander hastalığı, Canavan hastalığı beyaz cevher tutulumu yapan nörodejeneratif hastalıklardan olup megalensefali yapar. Galaktozemi, gangliosidozlar, globoid lökodistrofi, glutarik asidüri tip 1, metakromatik lökodistrofi, mukopolisakkaridozlar, L-2 (OH) glutarik asidüri, megalensefalik kistik lökoensefalopati diğer nedenler arasında sayılabilir.

1.3. Hemimegalensefali

Beynin nadir görülen hamartamatöz büyümesidir. Sıklıkla ipsilateral kortikal malformasyonlarla birlikte. Tutulan hemisferde beyaz cevher hipertrofisi vardır. Sıklıkla

büyümüştür, kortikal disgenezi de görülür. Genellikle izoledir. İzole hemimegalensefalide vücut yarısında hemihipertrofi olabilir, ancak cilt tutulumu ve sistemik tutulum görülmez.

Bazen nörokutanöz sendromlarla ve aşırı büyüme sendromları ile beraber görülür. Sendromik tipte vücut yarısında hipertrofi gözlenebilir. Epidermal nevüs, Klippel-Trenaunay-Weber sendromu, Proteus sendromu, Hipomelanozis ito, nörofibromatozis, tuberoskleroz, Aicardi sendromu ile birliktelik görülmektedir.

Makrosefali genellikle doğumda belirgindir. Hemimegalensefalinin ağırlığına göre kraniyal asimetri olabilir. Klinikte dirençli epilepsi, ağır global gelişim geriliği ve hemimegalensefalinin karşı tarafında hemiparezi görülür. Epilepsi en sık ve en ağır nörolojik belirtidir. Jeneralize tonik, jeneralize tonik klonik, fokal motor veya epilepsi parsiyalis continua olabilir. Nöbetler erken yaşlarda, sıklıkla da yenidoğan döneminde başlar. Sendromik tip hemimegalensefali izole olgulara göre daha kötü prognoza sahiptir. Seçilmiş hastalarda yapılan anatomik veya fonksiyonel hemisferektomi ile epilepsi ve gelişimsel sorunlarda iyileşme görülebilir (34-36).

2. Nöronal migrasyon anomalileri

2.1. Lizenfali

Düz beyin anlamına gelen lizenfali hiç girus olmaması veya az sayıda girus-sulkus bulunmasıdır. Girus yokluğuna ağıri, birkaç kaba, düz girus varlığına da pakigiri denir. Lizenfali terimi genel anlamda ağıri-pakigiri kompleksi olarak da kullanılmaktadır.

En sık görülen form klasik lizenfalidir. Klasik lizenfalinin insidansı bir milyon doğumda %12 gibidir. Makroskobik olarak ağıri pakigiriden, subkortikal bant heterotopiye kadar değişebilen malformasyon görülür. Korteks normale göre

daha kalındır. Normal korteks 2.5-4 mm iken, lizensefalide 10-20 mm kadardır.

Klinik olarak mikrosefali ile gelirler, yaşamın ilk bir yılında nöbetle başvururlar. Ağır gelişim geriliği görülebilir. Bu bebekler tamamen normal olabileceği gibi, dismorfik özelliklerle de gelebilirler. Yenidoğan döneminde apne, beslenme güçlüğü, hipotoni, hareketlerde azlık görülebilir. İlk bir yaşta infantil spazm tarzı nöbetler görülebilir. Optik sinir hipoplazisi, kırma kusurları, optik atrofi, kortikal körlük görülebilir.

İzole lizensefali sekansı küçük çene, bitemporal basıklık dışında normal yüz görünümü ile klasik lizensefali birlikteliğidir.

Lizensefaliye neden olan en sık görülen mutasyonlar LIS 1, 14-3-3€, DCX, RELN, ARX ve TUBA1A mutasyonlarıdır.

LIS1: 17p13.3 de lokalize olan bu gen LIS 1 proteini ile ilişkilidir. İzole lizensefali veya izole subkortikal bant heterotopiye neden olabilir. Miller-Dieker sendromu da klasik lizensefalinin görüldüğü multipl konjenital anomalilerin görüldüğü 17p13.3 delesyonu ile giden bir sendromdur.

14-3-3€: bu gen de 17p13.3 de lokalizedir, nöronal migrasyon için önemlidir (37).

DCX: Genellikle erkeklerde klasik lizensefaliye (tip1) ve kızlarda da çift korteks de denen subkortikal heterotopiye neden olur. Klinikte ağır gelişim geriliğine, infantil dönemde başlayan epileptik nöbetlere neden olur. Subkortikal bant heterotopisi olan çocuklarda normalden hafif öğrenme güçlüğüne veya ağır zeka geriliğine dek uzanan geniş spektrumlu kognitif etkilenme görülür.

TUBA1A: Mikrotübüllerin yapısal subünitini kodlayan tubulin alfa 1A'nın mutasyonu klasik lizensefalili çocukların %1'inde lizensefaliyle serebellar hipoplazisi olan çocukların yaklaşık %30'unda görülür.

DCX, LIS1, TUBA1A (serebellar hipoplazi ile birlikte görülür). X'e bağlı DCX mutasyonu ile olan olgularda ağır lizensefali, arkadan çok ön bölgelerin tutulumu ve normal yüz bulguları görülür. İzole lizensefali olguların anne babaları LIS1 ve TUBA1A mutasyonları açısından incelenmelidir (38).

Subkortikal bant heterotopi en sık kız bebeklerde görülür, en sık neden X kromozomundaki DCX geninde heterozigot mutasyondur. Lizensefalinin genetik nedenleri, fenotipik ve nöroradyolojik bulguları Tablo-3'de verilmiştir.

Zaman içinde bu mutasyonlara genital malformasyonların da bulunduğu ARX mutasyonu, serebellar hipoplazinin eşlik ettiği RELN, VLDRL ve TUBA3 gibi gen mutasyonları eklenmiştir (39).

Tablo-3. Lizensefalinin Genetik Nedenleri, Fenotipik ve Nöroradyolojik Bulguları (40).

Gen	Alternatif isim	Kalıtım	Fenotip	Mikrosefali	Serebellum	Korpus kallozum
PAFAH1 B1	LIS1	OD	MDS SBH, ILS	postnatal	Hafif vermiş hipoplazisi	Hafif hipoplazi
DCX	XLIS	XR	SBH, ILS	Postnatal, SBH de normal	-----	Hafif hipoplazi
TUBA1A	LIS3	OD	LSH, nadiren ILS	konjenital	Hafif/ağır hipoplazi	Hipoplazi /agenezi
ARX	XLIS2	XR	Ambigus genitale	Konjenital/postnatal	Normal/hafif hipoplazi	agenezi
ACTB	BRWS1	de novo	Baraitser -winter sendr.	postnatal	-----	Agenezi/ dismorfik
ACTG1	BRWS2	de novo	Baraitser -winter sendr.	Postnatal/normal BÇ	-----	Agenezi/ dismorfik
RELN	LIS2	OR	LSH	postnatal	Ağır hipoplazi	ince
VLDLR		OR	SH	bazen	Hipoplazi	Normal/dismorfik
NDE1	LIS4	OR	mikrosefali	konjenital	Hipoplazi	agenezi
TUBB2B		OD	Agiri, pakigiri, polimikrogiri	bazen	Normal/hafif hipoplazi	Hipoplazi /agenezi
TUBG1		OD	Pakigiri, SBH	Ağır/normal BÇ	----	Dismorfik

2.1.1. Kaldırım taşı lizensefali:

Kaldırım taşı lizensefali (cobble-stone) bir çok beyin alanı yanı sıra korteks tutulmuştur. Beyaz cevherde dismiyelizasyon, ventrikülomegali, serebellar hipoplazi, beyin sapı hipoplazisi, pontoserebellar hipoplazi ile birlikte görülebilir. Kaldırım taşı lizensefali Walker Warburg sendromu, kas göz beyin hastalığı, Fukuyama konjenital muskuler distrofi ile görülebilir. Otozomal resesif geçişli bu grup hastalıklardan Walker Warburg sendromunda beyin etkilenmesi ağırdır. Hidrosefali, yaygın beyaz cevher değişiklikleri, beyin sapı hipoplazisi, serebellar vermis ve hemisferlerin ağır atrofi görülür.

Kas göz beyin hastalığı ve Walker Warburg sendromunda POMT2, POMGnT1, FKR1P, LARGE genleri sorumlu olabilir. Walker Warburg sendromunda lizensefali yaygın ve ağırdır. Olguların çoğunda lateral ventriküller genişlemiştir. Beyin sapı hipoplaziktir. %25 olguda oksipital sefalosel bulunur (41). Tüm olgularda ağır mental retardasyon, epilepsi, değişik göz anomalileri, konjenital muskuler distrofi, artmış serum kreatin kinaz düzeyleri bulunur. Göz anomalilerinden bazıları mikroftalmi, konjenital glokom, iris hipoplazisi, kolobom, katarakt ve retinal displazidir.

Fukuyama konjenital muskuler distrofide daha hafif santral sinir sistemi tutulumu, orta-ağır zeka geriliği, epileptik nöbetler, ilerleyici güçsüzlük görülür. Hastalarda beyaz cevher değişiklikleri, hafif genişlemiş ventriküller, serebellar polimikrogiri gibi anormallikler de görülebilir. Kas enzimleri yükselmiştir, eklem kontraktürleri görülür. FKTN genindeki mutasyonlar sorumludur.

2.2. Şizensefali

Hemisferde ventrikülün ependimal yüzeyinden korteksin pia örtüsüne kadar uzanan, gri madde ile çevrili bir yarıktır. Kesin patogenez bilinmemekle birlikte, gestasyonun 7 ve 8.ci haftalarında olan iskemik epizod sorumlu tutulmuştur. Sekizinci haftada serebral korteks germinal matriksten oluşmaya başlar. Migrasyon sırasında germinal matriks bölgesindeki damarların hasarlanması hipoksemi ve infarkta yol açıp nöroblastların migrasyonunu engelleyebilir. Enfeksiyon, metabolik bozukluklar, genetik faktörler de şizensefali gelişiminde rol oynamaktadır (42). Granata ve arkadaşları kromozom 10q26.1'de haritalanmış olan EMX2 (homebox) geninde mutasyon bildirmiştir (43). Şizensefalinin %60'ı tek taraflı, %40'ı iki taraflı görülür. Şizensefalide yank kenarlarında kortikal gri madde mevcuttur. Çoğu kez şizensefalinin içinde ya da yakınında polimikrogiri vardır. Barkovich, 20 olguda şizensefali lokalizasyonunun en fazla frontal bölgede (% 44), en az ise parietal bölgede olduğunu bildirmiştir (44). Şizensefalinin kapalı ve açık tipi vardır. Kapalı tip veya tip 1 şizensefali diye adlandırılan tipte BOS yolu tıkalıdır, yarık dudakları yan yana gelebilir. Açık tip veya tip 2 şizensefalide BOS yarıkları doldurabilir (Şekil-4) (44). Kapalı tip şizensefali daha sık hemiparezi ve motor gecikme ile, açık tip olanlar ise hidrosefali ve/veya nöbetlerle başvurur. Kliniğin ağırlığı tutulan beyin bölümü ile ilgilidir. Kapalı tip olanlarda daha hafif nörolojik defisitler görülür. Tek taraflı şizensefalide hemiparezi ve spastik tetrapareziye dek değişen motor kusurlar görülür. Yarığın küçük olduğu hastalar normal zeka düzeyine sahiptir. Olgularda tedaviye dirençli fokal nöbetler görülebilir.



Şekil- 4. T1 ağırlıklı aksiyel MRG'de sol frontoparietal açık dudak şizensefali (EÜTF Çocuk nörolojisi arşivi).

2.3. Heterotopi

Heterotopi nöronal migrasyon sırasında, nöronların anormal lokalizasyonlara göç etmesidir. Bu nöronlar morfolojik olarak normaldir ve laminar organizasyon gösterirler, ancak sinaptik bağlantılarında anormallikler vardır. Gri cevher heterotopileri prognoz ve klinik bulgularına göre; subependimal, fokal subkortikal ve diffüz heterotopiler olarak üç grupta incelenmektedir. Subependimal heterotopiler; düzgün kenarlı, lateral ventriküle bitişik, sıklıkla ventriküllere basıya neden olan heterotopilerdir. Subependimal (periventriküler nodüler heterotopi) ventrikül duvarında hat şeklindedir. Diğer santral sinir sistemi malformasyonları ile, metabolik bozukluklar ile (Zellweger sendromu, neonatal adrenolökodistrofi) birlikte olabilir.

Fokal subkortikal heterotopiler tümör ile karışabilir. Serebrospinal sıvı ve vasküler yapıları içeren heterotopilerdir. Diffüz gri cevher heterotopileri ise bant heterotopi yada laminar heterotopiler olarak adlandırılmaktadır (45). Laminar heterotopiler, gri cevherin altında sentrum semiovale çevresinde, bilateral ve simetrik olarak izlenir. Bant heterotopiler (double korteks); serebral

kortekste, derinde, gri cevheri çevreleyen biçimde izlenir ve korteksten normal, ince bir beyaz cevher tabakası ile ayrılır. Kızlarda daha sık görülmektedir.

Klinik olarak olgularda,normal zeka düzeyi olabileceği gibi, mental gerilik, epileptik nöbetler de görülebilir. Periventriküler heterotopide Xq28 yerleşimli filamin A geninde mutasyon bildirilmiştir (46, 47).

3. Anormal kortikal organizasyon

Organizasyon gebeliğin 5. ayı ile doğum sonrası birkaç yılı kapsamaktadır. Kortikal organizasyonda alt tabaka nöronları yerleşip farklılaşır. Kortikal nöron tabakalarının dizilimi olur, tabakalar oluşur. Dendritik ve aksonal dallanma olup sinapslar oluşur. Hücre ölümü ile sinapsların selektif eliminasyonu gerçekleşir. Glial proliferasyon ve farklılaşma evresinden sonra en son gelişimsel olay miyelinizasyondur. Miyelinizasyon gebeliğin ikinci üç ayında ön beyinden başlamakta ve uzun yıllar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tunçbilek, Ergül. Türkiye'deki yüksek nöral tüp defekti sıklığı ve önlemek için yapılabilecekler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47.2: 79-84.
2. Salih MA, Murshid WR, Seidahmed MZ. Classification, clinical features, and genetics of neural tube defects. Saudi Med J 2014; 35: 5-14.
3. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. Congenit Anom (Kyoto) 2006; 46: 55-67.
4. Gleeson JG, Dobyns WB, Plawner L, Ashwal S. Congenital structural defects. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, eds. Pediatric Neurology, 4th edition. St.Louis: Mosby Inc. 2006: p364

5. Crandall BF, Chua C. Risks for fetal abnormalities after very and moderately elevated AF-AFPs. *Prenat Diagn* 1997; 17(9): 837-41.
6. Hockley AD1, Goldin JH, Wake MJ. Management of anterior encephalocele. *Childs Nerv Syst* 1990; 6(8): 444-6.
7. Rintoul NE, Sutton LN, Hubbard AM, et al. A new look at myelomeningoceles: functional level, vertebral level, shunting, and the implications for fetal intervention. *Pediatrics* 2002;109(3): 409-13.
8. Talwar D, Baldwin MA, Horbatt CI. Epilepsy in children with meningomyelocele. *Pediatr Neurol* 1995; 13(1): 29-32.
9. Buysse G, Verpoorten C, Vereecken R, Casaer P. Treatment of neurogenic bladder dysfunction in infants and children with neurospinal dysraphism with clean intermittent (self) catheterisation and optimized intravesical oxybutynin hydrochloride therapy. *Eur J Pediatr Surg* 1995; 5Suppl1: 31-4.
10. Silveri M, Capitanucci ML, Mosiello G, Broggi G, De Gennaro M. Endoscopic treatment for urinary incontinence in children with a congenital neuropathic bladder. *Br J Urol* 1998; 82(5): 694-7.
11. Ceylan S, Duru S, Ceylan S: Valproic acid sodium-induced spina bifida occulta in the rat. *Neurosurgical Review* 2001; 24: 31-34.
12. Borkar SA, Mahapatra AK. Split cord malformations: A two years experience at AIIMS. *Asian J Neurosurg* 2012; 7(2): 56-60.
13. Lewandrowski KU, Rachlin JR, Glazer PA. Diastematomyelia presenting as progressive weakness in an adult after spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis. *Spine J* 2004; 4(1): 116-9.
14. Tuite GF, Thompson DNP, Austin PF, Bauer SB. Evaluation and management of tethered cord syndrome in occult spinal dysraphism: Recommendations from the international children's continence society. *Neurourol Urodyn* 2018; 37(3): 890-903.
15. Matsunaga E, Shiota K. Holoprosencephaly in human embryos: epidemiologic studies of 150 cases. *Teratology* 1977; 16(3): 261-72.
16. Salama GS, Kaabneh MA, Al- Raqad MK et. al. Cyclopia: a rare condition with unusual presentation – a case report. *Clin Med Insights Pediatr* 2015; 9:19-23.
17. Miller EA, Rasmussen SA, Siega-Riz AM et al. National Birth Defects Prevention Study. Risk factors for non-syndromic holoprosencephaly in the National Birth Defects Prevention

- Study. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C(1):62-72.
18. Dubourg C, Lazaro L, Pasquier L et al. Molecular screening of SHH, ZIC2, SIX3, and TGIF genes in patients with features of holoprosencephaly spectrum: Mutation review and genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat* 2004; 24(1): 43-51.
 19. Roessler E, Muenke M. The molecular genetics of holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C(1):52-6.
 20. Wenghoefer M, Ettema AM, Sina F et al. Prenatal ultrasound diagnosis in 51 cases of holoprosencephaly: craniofacial anatomy, associated malformations, and genetics. *Cleft Palate Craniofac J* 2010; 47(1): 15-21.
 21. Hahn JS, Plawner LL. Evaluation and management of children with holoprosencephaly. *Pediatr Neurol* 2004;31(2):79-88.
 22. Glass HC, Shaw GM, Ma C, Sherr EH. Agenesis of the corpus callosum in California 1983-2003: a population-based study. *Am J Med Genet A* 2008;146A(19):2495-500.
 23. Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ et al. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol* 2008; 168(11): 1268-76.
 24. O'Driscoll MC, Black GC, Clayton-Smith J et al. Identification of genomic loci contributing to agenesis of the corpus callosum. *Am J Med Genet A* 2010; 152A(9): 2145-59.
 25. Patel L, McNally RJ, Harrison E et al. Geographical distribution of optic nerve hypoplasia and septo-optic dysplasia in Northwest England. *J Pediatr* 2006; 148(1): 85-8.
 26. Murray PG, Paterson WF, Donaldson MD. Maternal age in patients with septo-optic dysplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18(5):471-6.
 27. Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet* 1998; 19(2): 125-33.
 28. Thomas PQ, Dattani MT, Brickman JM et al. Heterozygous HESX1 mutations associated with isolated congenital pituitary hypoplasia and septo-optic dysplasia. *Hum Mol Genet* 2001; 10(1): 39-45.
 29. Mirzaa G, Ashwal S, Dobyns WB. Disorders of brain size. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, eds. *Pediatric Neurology*, 5th edition. Elsevier Inc. 2012: p174.
 30. Sells CJ. Microcephaly in a normal school population. *Pediatrics* 1977; 59(2): 262-5.

31. Dolk H. The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33(11): 974-83.
32. Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13(1): 2-7.
33. Simpson L, Parsons R. PTEN: life as a tumor suppressor. *Exp Cell Res* 2001; 264(1): 29-41.
34. Devlin AM, Cross JH, Harkness W et al. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain* 2003; 126: 556-66.
35. Di Rocco C, Battaglia D, Pietrini D et al. Hemimegalencephaly: clinical implications and surgical treatment. *Childs Nerv Syst* 2006; 22(8): 852-66.
36. Kwan SY, Shyu HY, Lin JH et al. Corpus callosotomy in a patient of hemimegalencephaly and Lennox-Gastaut syndrome. *Brain Dev* 2008; 30(10): 643-6.
37. Haverfield EV, Whited AJ, Petras KS et al. Intragenic deletions and duplications of the LIS1 and DCX genes: a major disease-causing mechanism in lissencephaly and subcortical band heterotopia. *Eur J Hum Genet* 2009; 17(7): 911-8.
38. Keays DA, Tian G, Poirier K et al. Mutations in alpha-tubulin cause abnormal neuronal migration in mice and lissencephaly in humans. *Cell* 2007; 128(1): 45-57.
39. Kumar RA, Pilz DT, Babatz TD et al. TUBA1A mutations cause wide spectrum lissencephaly (smooth brain) and suggest that multiple neuronal migration pathways converge on alpha tubulins. *Hum Mol Genet* 2010; 19(14): 2817-27.
40. Fry AE, Cushion TD, Pilz DT. The genetics of lissencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014;166C(2):198-210.
41. Dobyns WB. The neurogenetics of lissencephaly. *Neurol Clin* 1989;7(1):89-105.
42. Denis D, Chateil JF, Brun M et al. Schizencephaly: clinical and imaging features in 30 infantile cases. *Brain Dev.* 2000; 22: 475-83.
43. Granata T, Farina L, Faiella A, Cardini R et al. Familial schizencephaly associated with EMX2 mutation. *Neurology.* 1997; 48: 1403-6.
44. Barkovich AJ, Kios BO. Schizencephaly: Correlation of clinical findings with MR characteristics. *AJNR* 1992; 13: 85-94.

45. Barcovich AJ, Kjos BO. Gray matter heterotopias: MR characteristics and correlation with developmental and neurologic manifestations. *Radiology* 1992; 182: 493-9.
46. Guerrini R, Filippi T. Neuronal migration disorders, genetics, and epileptogenesis. *J Child Neurol* 2005; 20(4): 287-99.
47. Guerrini R, Marini C. Genetic malformations of cortical development. *Exp Brain Res* 2006; 173(2): 322-33.

NÖRAL TÜP DEFİKTLERİNDE EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE KORUNMA

Prof. Dr. Meltem ÇİÇEKLİOĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Nöral tüp defektleri (NTD) nöral tüpün erken fetal gelişim sırasında kapanmaması nedeniyle oluşan önlenebilir halk sağlığı sorunları arasında yer almaktadır. Dünya genelinde her yıl 300 000 NTD olan bebek dünyaya gelmekte, bunların 88 000'i ölmektedir. Hayatta kalanlar için NTD 8.6 milyon engelliliğe bağlı yaşam yılı (DALY) kaybına neden olmaktadır (1). Omurga, kafatası ve beyinde malformasyonlara yol açan nöral tüp defektleri, spina bifida, anensefali ve ensefolosel olmak üzere üç tip olarak tanımlanmaktadır. Tüm NTD olgularının %95'ini anensefali ve spina bifida olguları oluşturmaktadır (2).

Spina bifida, omurganın veya omuriliğin bir kısmının veya her ikisinin de vertebral kolondaki bir açıklıktan dışarı çıktığı omurganın nöral tüp defektini tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir (3). Spina bifida, diğer nöral tüp defektlerine göre daha az fatalite oranına sahip olsa da (spina bifida için %7, ensefalosel için %46 ve anensefali için %100), spina bifida ile doğan bebeklerin %80 ile %90'ı değişen derecelerde herhangi bir sakatlık ile hayatta kalmaktadır. Bu da spina bifida için prenatal tanıyı takiben gebelik sonlandırma olasılığının yüksek olmasına neden olmaktadır (4).

Spina bifidanın en hafif formu olan spina bifida okulta olgularında omurgayı oluşturan kemiklerde küçük defektler vardır, ancak omurilik ve sinirler normaldir. Spina bifida'nın bu tipi doğumda ya da ilerleyen yaşlarda hiçbir belirti vermeyebilir. Tanı genelde başka nedenle çekilen omurga röntgenlerinde tesadüfen konur. Ancak bu formun toplumda görülme sıklığı %17-30 oranındadır ve bu değer diğer spina bifida türlerine göre çok yüksektir (5). Spina Bifida'nın diğer tiplerinin bulunduğu bebeklerde bacaklarda felçten, bağırsak ve mesane kontrolünün kaybı, hidrosefali ve öğrenme güçlüklerine kadar geniş yelpazede sorunlar görülmektedir. Bu bebekler tamamiyle tedavi edilemez ancak son yıllarda interdisipliner bir şekilde verilen tedavi ve bakım hizmetleriyle yaşam kalitelerinde anlamlı gelişmeler olsa da bu hastaların yaşamlarını sürdürmeleri hala daha çok zor ve zahmetlidir (2).

1. EPİDEMİYOLOJİ

Spina bifida, embriyojenezin erken evresinde meydana geldiği için, etkilenen fetüslerin önemli bir kısmı kendiliğinden düşükle sonuçlanmaktadır. Ayrıca, prenatal tanı, terapötik düşüklüklerin sayısında da artışa neden olmaktadır. Bu nedenle, gerçek insidansı saptamak oldukça zordur. İnsidansı doğru bir şekilde belirleyebilmek için, canlı doğumlar, ölü doğumlar, düşüklükler, teröpatik düşüklükler ve tüm NTD vaka verilerinin doğru olarak toplanması gereklidir. Spina Bifida sıklığının daha pratik olarak tahmin edilmesi için doğumdaki prevalansın kullanılması önerilmektedir. Bu durumda hem canlı hem de ölü doğumlardaki yaygınlık hakkında bilgi sahibi olunabilir ancak spontan ve terapötik düşüklüklerdeki sıklık dışlanmış olur (5).

Spina bifida, NTD'leri spektrumundaki ölüme neden olmayan en yaygın malformasyondur ve yaklaşık 1000 doğumda 0.5 civarında bir insidansa sahiptir. Amerika

Birleşik Devletleri'ndeki prevalans her 1000 doğumda 0.3'ten fazla iken, Malezya gibi Asya'nın bazı bölgelerinde spina bifida sıklığının İngiltere'den daha düşük olduğu saptanmıştır. Çin'in bazı bölgelerinde ise dünyanın diğer bölgelerinden daha yüksek oranlarda gözlenmektedir. Afrika'da gözlenen düşük prevalansın ise kayıt ve veri toplama ile ilgili sorunlara bağlı olabileceği düşünülmektedir (6).

1990–2014 arasında 75 ülkede yapılan 160 çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik literatür taramasında NTD prevalansı 1000 doğumda 0.03-19.94 arasında saptanmıştır. Bu çalışmada taranan literatürden elde edilen verilere göre, DSÖ'nün altı bölgesinde 1000 doğum için NTD prevalans aralığı ve medyan değerleri sırasıyla şöyledir; Doğu Akdeniz'de (0.21-12.41;2.19), Afrika'da (0.52-7.54;1.17), Güneydoğu Asya'da (0.19-6.62; 1.58), Amerika'da (0.33-2.79;1.15), Avrupa'da (0.13-3.59;0.90), Batı Pasifik'de (0.03-19.94;0.69). Prevalans değerleri yapılan çalışmaların veri kaynaklarının hastane tabanlı, toplum tabanlı ya da ulusal surveyans verisi olmasına göre farklılıklar gösterse de NTD'lerin bölgelere göre yaygınlığı hakkında fikir vermektedir. Ayrıca, tüm çalışmaların verileri her üç tip NTD için değerlendirildiğinde, en yüksek yüzdenin spina bifida'ya ait olduğu bunu anensefalinin izlediği saptanmıştır. Ülkelerin gelir durumuna göre yapılan tabakalamada ise tüm NTD tipleri için prevalansın düşük gelir düzeyinden yüksek gelir düzeyindeki bölgelere doğru azaldığı gözlenmiştir (1).

Avrupa'da nüfusa dayalı kayıt tutan Avrupa Konjenital Anomali İzlem sistemi (EUROCAT), NTD'ler ve diğer malformasyonlar için özellikle kapsayıcı prevalans verileri oluşturarak canlı ve ölü doğumlara ek olarak gebelik sonlandırmaları hakkında da veri toplamaktadır (7). Avrupa Konjenital Anomali İzlem Sisteminin 2012-2016 yılları

arasını değerlendiren çalışmasında Avrupa için NTD prevalansı 1000 doğumda (canlı doğum; 20 haftanın üzerindeki ölü doğumlar ve prenatal tanı sonrası gebelik sonlandırmaları da dikkate alınarak) 1.0 iken spina bifida prevalansı 0.49 olarak saptanmıştır (8).

Ülkeler arası farklıların yanı sıra ırk ve etnik gruplar arasında da farklar görülmektedir. ABD'de spina bifida prevalansı İspanyol kökenlilerde beyazlara göre daha yüksek iken, Afrika kökenli Amerikalılarda beyazlara göre daha düşük orandadır (7). Cinsiyete göre sıklık ülkeye göre farklılık göstermektedir; ABD'de spina bifida'nın kızlarda erkeklere göre daha yaygın olduğu düşünülmektedir. Birleşik Krallık'ta da spina bifida prevalansı erkeklerde 1000'de 0.78-0.84 iken kadınlarda 1000'de 0.90-0.94'tür (6).

Türkiye, sağlık kayıt sisteminin iyi olmaması nedeni ile pek çok değişken gibi çeşitli konjenital malformasyonların sıklıklarının bilinmediği bir ülkedir. Diğer pek çok hastalık göstergeleri gibi NTD sıklığı da çeşitli çalışmalardan elde edilmektedir. Türkiye'de çeşitli illerde yapılmış çalışmaların sonuçlarına göre NTD sıklığı 1000'de 3-5.8 arasında değişmektedir (9). Akar ve arkadaşlarının Bursa'da 1983-86 yılları arasında hastane doğumlarında yaptıkları çalışmada anensefali ve spina bifida sıklığı 1000 doğumda 5.8 olarak bulunmuştur (10). Güvenç tarafında Elazığ'da 1988 yılında yapılan bir çalışmada ise NTD sıklığı 1000 doğumda 4,5 olarak saptanmıştır (11). Türkiye'deki üniversite kliniklerinde 1993-1994 arasında doğan 21907 yenidoğanda yapılan çalışmada NTD sıklığı 1000'de 3.0 olarak belirlenmiş, NTD'nin Kuzey ve Doğu Anadolu'da en yüksek, Batı Anadolu'da ise en düşük sıklığa sahip olduğu görülmüştür (12). Afyonkarahisar'da 2003-2004 yılları arasında 8631 yeni doğanda yapılan çalışmada NTD sıklığı 1000 doğumda 3.59 iken, anensefali 1000'de 1.39, spina

bifida ise 1.97 olarak bulunmuştur (13). Daha yeni araştırmalara ihtiyaç olsa da bu çalışmaların sonuçları NTD sıklığının Türkiye’de Avrupa bölgesine göre çok daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Beslenme tarzı ile ilgili değişiklikler, sağlığın teşviki ve geliştirilmesi ve antenatal tarama için ulusal programların varlığının yanı sıra, kürtajla ilgili yasal ve kültürel uygulamalar, özellikle Avrupa gibi bölgeler başta olmak üzere, prevalansta görülen ülkeler ve bölgeler arası farkların açıklanmasında rol oynamaktadır. Son 30-40 yılda, çoğu sanayileşmiş ülkelerde olmak üzere spina bifida insidansında genel bir düşüş gözlenmiştir. Birleşik Krallık, İrlanda ve ABD’de 1970’lerden bu yana doğumdaki NTD prevalansındaki azalma çoğunlukla antenatal test ve folat desteğini içeren programlara bağlansa da, bir kısmı da küretaj ve beslenme şeklindeki değişikliklere bağlanmaktadır (5).

2. RİSK FAKTÖRLERİ

Spina bifidanın gelişiminde diğer nöral tüp defektlerinde olduğu gibi genetik faktörlerin, beslenme faktörlerinin, çevresel faktörlerin veya bunların etkilileşimi ile oluşan multifaktöriyel etmenlerin rol oynadığı bilinmektedir (14). Genel olarak nöral tüp defektleri ile ilişkili risk faktörleri ile ilgili literatür bulguları aşağıda özetlenmiştir.

2.1. Sosyo-ekonomik faktörleri

Sosyo-ekonomik faktörlerin etkisi üzerine yapılan araştırmalar, eğitim düzeyi yüksek ve daha yüksek sosyal statüye sahip annelerin NTD’li çocuk sahibi olma olasılığının düşük olduğunu göstermektedir (15). Kaliforniya’da yapılan bir olgu kontrol çalışmasında, birey ve mahalle düzeyinde sosyo-ekonomik statü ile NTD arasındaki ilişki değerlendirildiğinde düşük anne eğitimi olan çocuklarda yüksek NTD riski saptanmıştır. Bu risk

mahallenin eğitim profili ile değişmemiş, liseden mezun olmayan ya da daha az eğitilmiş mahallelerde yaşayan kadınlarda NTD riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (16). Ancak bu sonuçlar yüksek eğitim düzeyi ve sosyoekonomik düzeydeki annelerin prekonsepsiyonel dönemde folik asit kullanma olasılıklarının daha yüksek olmasıyla ilişkili olabileceği gibi, yine yüksek sosyo-ekonomik düzeydeki kadınların daha yüksek oranda doğum öncesi tanı alması ve NTD olan olguların sonlandırılması ile ilişkili olabilir (15,16). Türkiye’de de NTD prevalansının 1000’de 3 olarak saptandığı çalışmada, annelerin herhangi bir eğitim almadığı grupta NTD prevalansı binde 9.1 iken, yüksekokul mezunlarında binde 1.3’ e düştüğü saptanmıştır (12).

2.2. Folik asit

Genellikle doğal folatın veya sentetik formu olan folik asidin erken gebelik sırasında ve öncesinde yetersiz alınmasının spina bifida ve anensefali riskinin artması ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. NTD ile folat arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizma net olarak açıklanamamıştır (17). Folik asit, normal hücre büyümesi ve replikasyonu, yeni hücrelerin üretimi ve sürdürülmesi, DNA sentezi ve RNA sentezinin metilasyon yoluyla ve DNA’daki değişikliklerin önlenmesi için gereklidir. Folik asit takviyesinin NTD prevalansını azaltmadaki önemli rolünü doğrulayan birçok çalışma vardır. İlk çalışma 1964 yılında yayınlanmıştır. Folik asit eksikliği olan 1484 kadın obstetrik bakımdan izlenmiş, Folik asit düzeylerinin yetersizliğinin NTD, megaloblastik anemi ve plasenta dekolmanı gibi konjenital anomalilere neden olduğu saptanmıştır (15). 1980’lerin başlarında, Birleşik Krallık’da gerçekleştirilen ilk randomize kontrol çalışmaları, NTD’lerin önlenmesinde folat takviyelerinin rolünü güçlü bir şekilde göstermiştir. 1988’den 1995’e kadar yapılan bir dizi vaka kontrol çalışması, folik asit takviyesi alanlarda NTD riskinin %30-

75 arasında azaldığını göstermiştir (5). 1991 yılında, 1031 kadının katıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, daha önceki gebeliklerinde NTD'den etkilenmiş hamilelik geçiren kadınlarda folik asit takviyesi alan ve almayanlarda NTD sıklıkları karşılaştırılarda relatif risk 0.28 bulunmuş, folik asit kullanımının kadınların %72'sinde NTD oluşumunu önlediği saptanmıştır. Başka bir kohort çalışmasında Çin'in kuzey ve güney bölgelerinde gebe kalmayı planlayan kadınlara günlük 400 µg folik asit uygulanarak perikonsepsiyonel folik asit alımının etkisi araştırılmıştır. İlk gebelikte NTD görülme riski istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kuzeyde %79 azalırken, güney bölgesinde %41 oranında azalmıştır (14). Tüm bu çalışmaların sonuçlarını dikkate alan Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), 1992 yılında, üreme çağındaki tüm kadınların folat açısından zengin bir diyetle ek olarak günde 400 µg folik asit alması gerektiği yönündeki tavsiye kararı almıştır (5).

2.3. İlaçlar

Valproat ve karbamazepin, sülfametoksazol, trimetoprim (antimikrobialler), metotreksat, azatioprin (immünsüpresan), asetilsalisilik asit (antikoagülan), sulfadoksin-pirimetamin (anti-sıtma), sulfasalazin (anti-ülseratif kolit), antasitler, rifampisin (anti tüberküloz) gibi ilaçlar ve androjenik hormonların NTD riskini artırabileceği bildirilmektedir. Özellikle üreme çağındaki kadınlarda bu ilaçlardan kaçınılmalı veya dikkatle kullanılmalıdır (15). Anti-epileptik ilaçlar (AED) plasentayı geçmektedir. Bu ilaçların embriyo ve fetüste yükselen konsantrasyonları, folat metabolizmasını değiştirir ve plazma folatı veya kırmızı hücre folat konsantrasyonunu azaltır. Anti-epileptiklerin bu etkilerinin altında yatan mekanizmalar ayrıntılı olarak açıklanamamasına rağmen, karaciğer enzim induksiyonu, folat emilim bozukluğu, folat koenzimleri ve ilaçlar arasındaki rekabete dayalı etkileşim gibi çeşitli teoriler

ortaya atılmıştır (14). Japonya'da 2013'te yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında gebelik döneminde folik asit takviyesi olmaksızın antiepileptik ilaçları kullananlarda, antiepileptik kullanmayan ya da folik asit takviyesiyle kullananlara göre spina bifida olma olasılığının 20,2 kat fazla olduğu gözlenmiştir (14). Son çalışmalarda valproatın karbamazepine göre anlamlı ölçüde daha teratojenik olduğu, valproat ile lamotrijin kombinasyonunun teratojenitesinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Japon hükümeti hem trimetadion hem de valproatın gebe kadınlara reçete edilmesini yasaklamış ve primidonun sadece yararlılık düzeyi anne ve fetüse zarar verme riskini aştığı koşullarda reçete edilmesi gerektiği konusunda uyarıda bulunmuştur (13). Valproik asit, karbamazepin veya antifolat özellikli diğer ilaçları alan kadınlarda perikonsepsiyonel folik asit takviyesinin spina bifida ve diğer doğum kusurları riskini azaltıp azaltmadığı tespit edilmemiştir. Annenin folik asit kullanımının, hepsiyle değil ama bazılarıyla ilişkili doğum kusurları riskini azaltabileceğini ileri sürülmektedir. Bu ilaçlarla ilişkili doğum kusurlarının annenin folik asit kullanımı ile önlenebileceğini tespit etmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (17).

2.4. Diabet

Gebe annelerde diabetes mellitus NTD için bir risk faktörüdür. Bu kadınlarda spina bifida dahil olmak üzere merkezi sinir sistemi malformasyonu riski, genel popülasyona göre iki ila on kat arasında daha yüksektir (17). Hiperinsülinemi de NTD için güçlü bir risk faktörüdür (15). 1990 yılında ABD'de yapılan toplum tabanlı bir olgu-kontrol çalışmasında İnsüline bağımlı diabetes mellituslu annelerin bebeklerinde majör merkezi sinir sistemi malformasyonları (spina bifida, anensefali, ensefalosel, vb.) ve kardiyovasküler sistem malformasyonları için riskler

sırasıyla 15.5 ve 18.0 olarak bulunmuştur (14). Gebe kalmadan önce diyabet riski ile ilgili bilgili olmak ve sıkı metabolik kontrol, doğumsal malformasyonların görülme sıklığını önemli ölçüde azaltabilir (15).

2.5. Annede Obezite

Obez kadınlarda spina bifida ile çocuk sahibi olma riskinin arttığına dair önemli kanıtlar vardır. Bu riskin, artan vücut kitle indeksi ile orantılı olarak yükseldiği, en yüksek vücut kitle indeksi olan kadınların diğerlerine göre 1.5 ile 3.5 daha yüksek risk taşıdığı saptanmıştır(17). Geniş katılımlı bir olgu-kontrol çalışmasında 50-59 kg arasındaki kadınlara göre NTD riskinin 80-89 kg ağırlığındaki kadınlarda 1.9 kat, 110 kg ve üzeri kadınlarda ise 4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada NTD riskinin 70 kg'dan az olan kadınlarda günde 400 µg ve üzerinde folik asit alınması ile %40 azaldığı, ancak folik asit takviyesinin daha yüksek vücut ağırlığına sahip kadınlarda yararı olmadığı saptanmıştır (18). Bir çalışmada elde edilen veriler, obez kadınlarda spina bifida riskinin artmış olmasının hiperinsülinemiye bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Hiperinsülinemi, obezite ve diyabet ile birlikte ortaya çıkabileceğinden, bu metabolik durum, bu iki maternal risk faktörü arasında bir bağlantı da sağlamaktadır (17).

2.6. Annede Hipertermi

Erken gebelikte annede ateş ya da ateşli hastalık sonucu görülen hiperterminin, spina bifida veya anensefalili bir çocuk sahibi olma riskini iki kat kadar arttırılabildiğine dair önemli kanıtlar vardır. Epidemiyolojik çalışmalara dayanarak, bu ilişkinin vücut ısısı yüksekliğine mi yoksa altında yatan hastalığa mı atfedilebileceğini ayırt etmek zordur. Bununla birlikte, saunaların, sıcak küvetlerin ve solaryum yataklarının kullanımı gibi maternal hiperterminin diğer nedenlerinin artan riskle ilişkili olabileceğine dair

kanıtlar vardır. Ayrıca, hayvanlardaki çalışmalar annedeki hiperterminin teratojenik etkisini göstermiştir (17). Gebeliğin ilk trimesterinde ateşli hastalıklar için parasetamol alınmasının ciddi konjenital anormalli riskini artırmadığı gibi çeşitli gelişimsel defekt riskini azaltabildiği belirtilmiştir (15).

2.7. Gebelikte Sigara ve alkol kullanımı

Sigara içen gebe kadınlarda, sigara içmeyen gebelere kıyasla, serum ve kırmızı kan hücresi folat konsantrasyonları anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Daha düşük serum folat seviyeleri, sigara içen gebelerde görülen düşük doğum oranı, ölü doğum ve NTD gibi fetal anomaliler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (15). Gebelik sırasında alkol tüketimi, düşük doğum ağırlığı, yarık dudak/damak ve fetal alkol sendromu ile anlamlı şekilde ilişkilidir, ancak NTD'nin ortaya çıkışı ile doğrudan ilişkisi henüz kesin değildir (14). Alkol, folik asit eksikliğine neden olabilmektedir, bu da alkol maruziyetinin NTD'lerinin oluşumunda folik asit eksikliğine yol açarak dolaylı bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (19).

2.8. Mesleki ve Çevresel Kimyasallar

Son 10 - 15 yıldır, mesleki ve çevresel ortamdaki kimyasal maruziyet ile NTD'ler de dahil olmak üzere olumsuz üreme sonuçları arasındaki etiyolojik ilişkilerin tanımlanması endişe yaratmaktadır (19). Spina bifidalı çocuk ebeveynlerinin pestisit kullanımının ve tarım faaliyetlerinin yüksek olduğu bölgelerde yaşamakta olması, pestisitlere maruziyet ile spina bifida ilişkisini düşündürmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, kimya endüstrisinde çalışan ya da kimyasal maddelerle temas halinde bulunan annelerin (örneğin, hemşirelik, gıda ve içecek, çiftçilik, tekstil boyası ve deri endüstrileri, pestisitlerin püskürtülmesi) NTD'lerini de içeren konjenital defektli

çocuk sahibi olma riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (15).

Pestisitler, plasentayı geçebilen ve embriyonik gelişmeyi etkileyebilen kimyasallardır. Bu kimyasallar sinir sistemi gelişim sürecinde nöroepitelyal hücrenin proliferasyonu ve diferansiyasyonunu etkileyerek, nöral tüpün kapanmasını etkileyen aşırı nöroepitelyal hücre ölümüne yol açar. Amid, benzimidazol, metil karbamat veya organofosforlu pestisitler gibi toksik kimyasallara ve diğer pestisitlere maruziyet NTD ve anensefali veya spina bifida alt tiplerinin oluşma riskini artırmaktadır. NTD alt tipleri için, organofosforlu pestisitlere maruziyet daha çok anensefali oluşumuyla ilişkilendirilirken, amidler, benzimidazol ve metil karbamatlar ise spina bifida ile ilişkili bulunmuştur (19). Tarımsal alanlarda kullanılan benomil, metil karbamat veya organofosforlu pestisitlerin, ya da endokrin bozucu, kolinesteraz inhibitörü veya gelişimsel toksinler olarak sınıflanan pestisitlerin kullanıldığı alanlara 1000 metre yakınlıkta oturan annelerdeki NTD riskinin arttığı saptanmıştır. Bu sonuçlar, tarımsal pestisitlere çevresel olarak maruz kalmanın NTD riskini artırabileceğini göstermektedir (20).

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) çevreye geniş bir şekilde dağılmış karbon ve hidrojen içeren organik hidrokarbonlardır. PAH, odun, kömür, mazot ve atıkların ve tütün, mangal gibi organik bileşiklerin tam yanmaması ile ortaya çıkan kimyasal ürünlerdir. Mesleki olarak maruziyet alüminyum ve çelik fabrikalarında, kömür ocaklarında yoğunudur, sigara da önemli bir PAH kaynağıdır (21). PAH; fenantren, p, pl-izomerleri diklorodifeniltri-kloroetan (DDT) ve metabolitleri, α - ve γ -heksaklorosikloheksan (HCH) ve α -endosulfan gibi maddelerin plasentada konsantrasyonlarının yüksek olması ile NTD riski ile ilişkili bulunmuştur (20). PAH maruziyeti ile

NTD arasındaki ilişkisinin araştırıldığı toplum tabanlı bir olgu-kontrol çalışmasında mesleki PAH maruziyetinin, normal veya düşük kilolu annelerin çocuklarında spina bifida riskini artırdığı saptanmıştır (22).

Organik solventler karbon bazlı uçucu kimyasallar olup, boya, yapıştırıcı, mürekkep imalatında, kuru temizleme solüsyonlarında, pestisitlerde, yakıtlarda, kozmetik ürünlerde ve farmasotik ürünlerde kullanılmaktadır. Doğum kayıtlarının ve çevresel hava ölçümleri kayıtlarının değerlendirildiği bir çalışmada, solventlere solunum yolu ile maruziyet ile NTD riski arasındaki değerlendirilmiş benzen maruziyetinin spina bifida ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Literatürde yer alan 14 çalışmanın değerlendirilerek yapıldığı bir meta analiz çalışmasında anne-babanın solvent maruziyeti ve konjenital anomali ilişkisi araştırılmış ve paternal organik solvent maruziyetinin NTD riskini artırdığı sonucuna varılmıştır (21).

2.9. Genetik Faktörler

Spina bifida insidansının bazı etnik gruplarda daha yüksek olması, aile içinde tekrarlama paterninin olması ve folat metabolizması ile diğer hücresel süreçlerde rol oynayan genlerde meydana gelen değişiklikler ile artan bir riskin varlığı spina bifidanın oluşmasındaki genetik etkilerin varlığını kanıtlamaktadır. Spina bifidalı bireylerin kardeşlerinde de spina bifida gelişme riski yaklaşık %3-4'tür ve bu risk, takip eden her bir hamilelikle birlikte yaklaşık üç kat artmaktadır (5). Son yirmi yıl içinde NTD'nin gelişiminde genlerin ve epigenetik mekanizmaların etkisi araştırılmış ancak NTD oluşumunda etkili tek bir gen veya tek bir mekanizma olmadığı konusunda fikir birliğine varılmıştır (23). NTD etiolojisinde rol oynayan MTHFR genin C677T polimorfizmi ilk olarak tanımlanan genetik risk faktörüdür. MTHFR, folik asit döngüsünde görev alan önemli bir enzimdir. MTHFR enziminde meydana gelen

polimorfizmler hücrede folik asit ve homosistein düzeylerini etkilemektedir. Yapılan çalışmalar, MTHFR C677T polimorfizmi ile birlikte oluşan folat eksikliğinin, nöronal gelişimi etkilediği ve nöral tüp kusuru oluşumunu arttırdığını göstermiştir (24).

Nöral tüp oluşumunda rol oynayan diğer genlerin varyantları veya embriyonik gelişim için gerekli olan bileşiklerin metabolizmasında rol oynayan genler de spina bifida için risk faktörü olmak için adaydır, ancak bazı genler için bu ilişki net olarak gösterilememiştir. Örneğin, homozigot Pax-3 genlerinde bozulma olan farelerde nöral tüp defekti gelişirken, insanlarda Pax-3 homolog geni ile Waardenburg sendromu ve myelomeningosel arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur. Pax-1 geninin mutasyonu da sadece bir spina bifidalı hastada bulunmuş, geniş çaplı aile bağlantı çalışmalarında PAX genlerinin etkisi gösterilememiştir (5).

İnsan NTD'lerinin etiyolojisi üzerine yapılan son çalışmaların yanı sıra, fare modellerinin analizi, duyarlılığı belirlemede epigenetik faktörlerin de önemli olduğunu gündeme getirmiştir. Epigenetik, DNA yapısı ve diziliminde herhangi bir değişiklik olmaksızın, çevresel veya farmakolojik etki ile genetik ekspresyonun etkilenmesi ve bunun kalıcı fenotipik etki yaratması olarak tanımlanmaktadır (25). Çevresel faktörlerin epigenetik manzarayı ve dolayısıyla transkripsiyonel aktiviteyi değiştirme yeteneğine sahip olduğu son zamanlarda yapılan pek çok araştırmada gösterilmiştir (26). Erken gelişim döneminde etkili olduğu saptanan farklı epigenetik mekanizmalar arasında, en iyi anlaşılan DNA metilasyonudur (27). Araştırmalar, endokrin bozuculara, diyet değişikliklerine ve toksik bileşiklere maruz kalan farelerin yavrularında, DNA metilasyonunun bozulması nedeniyle, fenotipik değişikliklerin olabileceğini göstermiştir

(26). Hayvan çalışmaları, bozulmuş DNA metilasyonunun normal nöral tüp kapanmasına engel olabileceğini göstermektedir. Deneysel çalışmalarda maternal folik asit takviyesinin ardından DNA metilasyonunun artabileceğini gösteren kanıtlar elde edilmiştir (27).

3. KORUNMA

NTD'lerinin folik asit ile önlenmesi, modern bir halk sağlığı başarısı olarak kabul edilmektedir. Yaklaşık 40 yıl önce, Smithells ve arkadaşları NTD'li fetüse sahip annelerin hem diyetlerinde ve hem de doğum sonrası kanlarında folat dahil olmak üzere bazı mikro besin öğelerinin düşük düzeyde olduğunu bulmuştur. Folik asit içeren çoklu vitamin desteğinin, daha önceki gebeliğinde NTD olan kadınlarda NTD nüksünü azalttığı saptanmıştır. Bundan sonra yapılan, NTD rekürrensini inceleyen randomize kontrollü çalışmalarda, ilk kez ortaya çıkan NTD'lerini araştıran bir randomize kontrollü çalışmada ve pek çok gözlemsel çalışma folik asit desteğinin NTD'den etkilenen gebelikleri önlediğini destekleyen kanıtlar sunmuştur (7). Araştırmalar, doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik öncesi ve gebelikten önce yeterli folat düzeylerini sağlayarak vakaların %70'inin önlenebileceğini göstermektedir (28).

Folik asit, folatın sentetik formudur ve suda çözünebilen bir B (B9) vitamindir. Folik asit genellikle multivitamin, prenatal vitamin veya tek başına destek olarak verilir. Folat, koyu yeşil yapraklı sebzeler, baklagiller ve portakallar gibi gıdalarda doğal olarak bulunur. Bununla birlikte, çoğu kadın, diyetle alması gereken günlük folatı besinlerden alamamaktadır. ABD'de 2003-2006 yılları arasında yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması'nda, 15 ile 44 yaş arasındaki gebe olmayan kadınların %75'inin nöral tüp defektlerini önlemek için önerilen günlük folik asit gereksinimini besinlerden alamadığı saptanmıştır (29).

Gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, prekonsepsiyonel olarak verilen folik asit desteğinin yararlı olduğu konusunda kanıtlar sağlamaktadır. Macaristan'da yapılan bir kohort çalışmasında gebe kalmadan önce folik asit içeren bir vitamin takviyesi alan kadınların NTD'li fetüse sahip olma olasılığının herhangi bir folik asit desteği almayan kadınlara göre düşük olduğunu göstermiştir (29). Kuzey Meksika'da, düşük gelirli üreme çağı kadınlara ücretsiz olarak folik asit dağıtıldığı bir toplumsal müdahale çalışmasında NTD prevalansında %50 oranında azaldığı saptanmış, 1999 yılında, 1000 canlı doğumda 1.04 olan NTD prevalansı, 2001 yılında 1000 canlı doğumda 0.58'e düşmüştür (14). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise daha önce NTD'li çocuk doğurmuş 321 kadının 363 gebeliği izlenmiş ve gebe kalmadan başvuran 190 kadına gebelikten sekiz hafta önce başlamak ve gebeliğin ilk sekiz haftasında kullanmak üzere günde 5 mg folik asit verildiğinde hiç rekürrens görülmemiş, tedavi almayan 173 gebeden yedisinde (%4.04) tekrar NTD saptanmıştır (9).

Benzer çalışmaların sonuçlarına dayanarak ABD Halk Sağlığı Dairesi 1992 yılında üreme çağındaki bütün kadınların folik asit kullanmasını veya gebelik öncesi üç aydan başlayarak gebeliğin ilk üç ayında 400 µg folik asit almalarını önermiştir. Ancak plansız gebeliklerin yüksek oranda olması ve kadınların folik asit desteği alma oranlarının düşük olması nedeniyle 1998 yılından itibaren besinlerin folik asit ile zenginleştirilmesi uygulaması başlatılmıştır (9). Temel gıda maddelerini, sınırlı besin öğeleri yönünden zenginleştirerek, bunların yetersiz tüketimlerinden ileri gelen hastalıkları önlemek için gıdalardaki besin öğelerinin miktarının arttırılmasına "gıda zenginleştirme" adı verilmektedir. Günümüzde gıda zenginleştirme en yaygın olarak mikrobeyen yetersizliklerinin önlenmesinde kullanılan bir halk sağlığı

müdahalesidir (30). ABD'de folik asitle zenginleştirme dozu olarak 100 gram tahılda 140 µg folik asit olacak şekilde gerçekleştirilmiştir (9). ABD'de folik asit desteği ve gıda zenginleştirilmesi yasalarının uygulanması konusundaki önerilerden bu yana, nöral tüp defektleri ile doğan bebeklerin prevalansında azalma gözlenmiştir. Nöral tüp defektlerinin prevalansı, gıda zenginleştirme uygulanmasından önce (1995'den 1996'ya kadar) 1000 canlı doğumda 1.07 vaka iken, zenginleştirme sonrası 1000 canlı doğumda (1999'dan 2011'e kadar) 0.7 vakaya düşmüştür. Son yapılan tahminlere göre folik asit zenginleştirmesinin, yılda yaklaşık 1300 doğumun nöral tüp defektlerinden etkilenmesini önlemiştir (29). Şili, Kosta Rika, Kanada, Güney Afrika ve Suudi Arabistan gibi başka yerlerde de zorunlu folik asit zenginleştirilmesi programlarının uygulanması ile özellikle spina bifida olmak üzere NTD prevalansında %25 ve üzerinde azalmalar gözlenmiştir. Ancak Brezilya ve Peru'da gıda zenginleştirilmesi programından sonra NTD prevalansında değişiklik olmadığı saptanmıştır. Yaygınlıktaki göreceli azalma miktarı, uygulamalar öncesi NTD prevalansının düzeyi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (7). 2016 yılı itibarıyla 80 ülkede zorunlu olarak unun folik asitle zenginleştirilmesi uygulanırken, altı ülkede pirinç zorunlu olarak folik asit ile zenginleştirilmektedir. Her yıl 120 ülkede zorunlu folik asit zenginleştirilmesi ile önlenebilecek olan yaklaşık 180000 spina bifida ve anensefalili gebelik oluşmaktadır. Veriler, folik asit zenginleştirmesinin son derece maliyet etkin bir birincil korunma yöntemi olduğunu, ABD'de 10 yıllık bir süre boyunca (1996-2006) NTD ile ilgili doğrudan maliyetlerde yaklaşık beş milyar dolar tasarruf sağlandığını göstermiştir (15).

Günümüzde NTD prevalansının azaltılmasında prekonsepsiyonel folik asit desteği ve folik asit

zenginleştirilmesi halk sağlığı açısından oldukça önemli ve etkili müdahale yöntemleri olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte ek folik asidin anneler, bebekler ve hedef grup dışındaki kişiler için olabilecek zararlı etkileri de araştırılmakta ve tartışılmaktadır. Folik asit toksisite meydana getirmez, B12 eksikliğinin özellikle nörolojik bulgularını maskeleyebileceği, kanserlerde artışa neden olabileceği düşünülmektedir (9). Folik asit zenginleştirmesinden daha yüksek dozlarda kullanılan folik asit desteğinin kanser oranlarına etkisini araştıran randomize kontrollü çalışmaları içeren bir meta-analizde, 50 000 kişinin verisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada beş yıl süreyle folik asit destek tedavisi alan kişilerde kanser oranlarında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (31). Ayrıca gözlemsel çalışmaları değerlendiren üç sistematik derleme de çocukluk çağı astım, hıçsıltı ya da alerjileri ile folik asit desteği arasında tutarlı bir ilişki bulunmamıştır (29).

Şu anda, daha önceki gebeliğinde NTD olan “yüksek riskli” kadınların yeni gebeliklerini planlarken 4 mg folik asit desteği almaları önerilirken, düşük riskli kadınların 0.4 mg folik asit alması önerilmektedir (7). Nöral tüp normal olarak konsepsiyondan 28 gün sonra kapanır, diğer majör malformasyonlar ise gebeliğin ilk 12 haftasında gelişir. Bu nedenle, NTD ve majör malformasyonlara sahip fetüsün oluşması riskini azaltmak için, folik asit desteğinin gebe kalmadan dört hafta önce başlanması ve gebeliğin 12. haftasına kadar alınması önerilmektedir (14).

KAYNAKLAR

1. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL et al. Describing the prevalence of neural tube defects worldwide: A systematic literature review. PLoS ONE 2016; 11(4): e0151586.
2. International Federation for Spina Bifida and Hydrocephalus. Act against Europe's most common birth defects; The right advice at the right time can reduce Neural Tube Defects now. <https://www.ifglobal.org/images/if-ntd%20report%202010.pdf> (21 Mayıs 2018).
3. WHO. Birth defects surveillance: a manual for programme managers. 2014. http://www.who.int/nutrition/publications/birthdefects_manual/en/ (24 Mayıs 2018).
4. Atta CA, Fiest KM, Frolkis AD et al. Global birth prevalence of spina bifida by folic acid fortification status: A systematic review and meta-analysis. Am J Public Health 2016; 106: 159, e24–e34.
5. Josan V, Morokoff A, Maixner WJ. Epidemiology and Aetiological Factors In: Ozek M M, Cinalli G, Maixner WJ. The Spina Bifida Management and Outcome. Milano, Springer-Verlag Italia 2008; pp59-66.
6. Mohd-Zin SW, Marwan AI, Abou Chaar MK et al. Spina bifida: Pathogenesis, mechanisms, and genes in mice and humans Hindawi Scientifica. Volume 2017, Article ID 5364827, 1-29.
7. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS et al. Spina bifida. Nat Rev Dis Primers. 2015 Apr 30; 1:15007.
8. European Surveillance of Congenital Anomalies Prevalence Tables. <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalence/data/prevalencetables> (27 Mayıs 2018).
9. Tunçbilek E. Türkiye'deki yüksek nöral tüp defekti sıklığı ve önlemek için yapılabilecekler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 79-84.
10. Akar N, Çavdar AO, Arcasoy A. High incidence of neural tube defects in Bursa, Turkey. Paediatr Perinat Epidemiol 1988; 2: 89-92.
11. Güvenc H, Uslu MA, Okten et al. Incidence of anencephaly in Elazığ, Eastern Turkey. Paediatr Perinat Epidemiol 1989; 3: 230-2.
12. Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikasifoğlu M. Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. Turk J Pediatr 1999; 41: 299-305.
13. Onrat ST, Seyman H, Konuk M. Incidence of neural tube defects in Afyonkarahisar, Western Turkey. Genet Mol Res 2009; 8 (1): 154-61.

14. Kondo A, Kamihira O, Ozawa H et al. Neural tube defects: Prevalence, etiology and prevention International Journal of Urology 2009; 16, 49–57.
15. Podgórski R, Stompor M, Kubrak T, Podgórska D. Neural tube defects: risk factors and prevention. Eur J Clin Exp Med 2017; 15 (2): 151-6.
16. Grewal J, Carmichael SL, Song J, Shaw GM. Neural tube defects: an analysis of neighbourhood- and individual-level socio-economic characteristics. Paediatr Perinat Epidemiol. 2009; 23(2): 116-24.
17. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J et al. Spina bifida. Lancet 2004; 364: 1885–95.
18. Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. JAMA 1996; 275(14): 1089-92.
19. Rana M, Singh Bisht S, Rana A J, Upadhyay J. Neural tube defects, Its etiology: Environmental exposures and genes, possible risk factor. J Pharm Sci & Res 2017; Vol. 9(2):131-8.
20. Rull R P, Ritz B, Shaw GM. Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications. Am J Epidemiol 2006; 163: 743-53.
21. Büyükşekerci M, Yılmaz ÖH, Yılmaz FM. Nöral tüp defekti risk faktörü olarak çevresel ve mesleki toksik madde maruziyeti. Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2017; 14 (2): 82-6.
22. Langlois PH, Hoyt AT, Lupo PJ et al. National birth defects prevention study. maternal occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of neural tube defect-affected pregnancies. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2012; 94: 693-700.
23. Öztürk S, Kaplan M, Erol FS ve ark. Açık spinal disrafizimli hastalarda ve sağlıklı annelerinde MTHFR c677t, MTHFR a1298c, Pai-1, Faktör II ve faktör V polimorfizminin değerlendirilmesi Gülhane Tıp Derg 2016; 58: 385-8.
24. Saraç M, Özel ŞK, Onalan EE ve ark. Spina bifida hastalarında metilen tetrahidrofolat redüktaz TEAD2 ve PAX3 gen polimorfizmlerinin araştırılması. Çocuk Cerrahisi Dergisi 2014; 28(3): 61-66.
25. Çelik KS, Yamak AS. Gestasyonel Diyabette Genetik ve Epigenetik Değişimler. Türk Diyab Obez 2018; 1: 9-15.
26. Wilde JJ, Juliette R. Petersen J R, Lee N L. Genetic, epigenetic, and environmental contributions to neural tube closure. Annu Rev Genet. 2014 ; 48: 583–611.

27. Greene NGE, Stanier P, Moore GE. The emerging role of epigenetic mechanisms in the etiology of neural tube defects. *Epigenetics*. 2011; 6 (7): 875-83.
28. International Federation for Spina Bifida and Hydrocephalus, Act against Europe's most common birth defects: one year on Defining Neural Tube Defect prevention strategies in Europe, <https://www.ifglobal.org/images/2nd-report-ntdprevention.pdf> (28 Mayıs 2018).
29. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects. *JAMA*. 2017;317(2): 183-9.
30. Aslan D, Köksel H. Gıda zenginleştirilmesi ve bazı yaklaşımlar STED. 2003; 12 (11): 418.
31. Vollset S E, Clarke V, Lewington S et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50 000 individuals. *Lancet*. 2013; 381: 1029–36.

EGE TIP AYIN KİTAPLARINDAN YAYIMLANMIŞ ÖRNEKLER

<u>S.NO</u>	<u>YIL</u>	<u>KİTABIN ADI</u>
109.	2010	İdiyopatik Hiperhidrozis ve Tedavisi Editör: Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI
110.	2011	Grip (influenza) Editör: Doç. Dr. Candan ÇİÇEK
111.	2011	Her Şeye Rağmen Etik Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
112.	2011	İnsan Gelişiminin Erken Dönemi ve Plasental Bozukluklar Editör: Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ
113.	2011	Geriatride 5D'ler Editör: Prof. Dr. Sibel ÜLKER GÖKSEL Doç. Dr. Fulden SARAÇ
114.	2011	Geriatride Sık Rastlanan Tıbbi Sorunlar Editör: Prof. Dr. Sibel ÜLKER GÖKSEL Yrd. Doç. Dr. Mehmet Akif YALÇIN
115.	2012	Menopoz Editör: Prof. Dr. Kemal ÖZTEKİN
116.	2012	Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım Editör: Prof. Dr. Mehdi ZOGHI
117.	2012	Lokal Anestezikler Editör: Doç. Dr. Semra KARAMAN Prof. Dr. Aytül ÖNAL
118.	2013	Cumhuriyetten Önce ve Sonra Ülkemizde Hastaneler, Çocuk Hastaneleri ve Tıp Eğitimi Editör: Prof. Dr. Baha TANELİ Doç. Dr. Hatice ŞAHİN
119.	2013	Kan Yolu İle Bulaşan İnfeksiyöz Etkenler Editör: Prof. Dr. Rüşhan YAZAN SERTÖZ
120.	2013	Diş Hekimliğinde Anestezi ve Analjezi Editör: Prof. Dr. Taner BALCIOĞLU Prof. Dr. Bahar SEZER
121.	2013	Başarı Yolunda Rüzgarını Kendin Yarat Editör: Doç. Dr. Tezan BİLDİK
122.	2013	Ötanazi Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
123.	2014	Konjenital Kalp Cerrahisi ve Anestezi Editör: Doç. Dr. Seden KOCABAŞ
124.	2014	Sağlıkta Şiddet Sorunu Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
125.	2014	Mantarların Kanser Destek Tedavisinde Kullanımı Editör: Prof. Dr. Handan AK
126.	2015	Kanser Metabolizması Editör: Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN
127.	2015	Tıp-Etik-Hukuk Boyutuyla Kürtaj Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN

128. 2016 **Hemşirelikte Etik Karar Verme**
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
129. 2016 **Tıp-Etik-Hukuk Boyutuyla Hospiz**
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
130. 2017 **Mersin/Yaban Mersini Bitkisi Türleri ve Özellikleri**
Editör: Prof. Dr. Eser YILDIRIM SÖZMEN
131. 2018 **Tıp-Etik-Hukuk Açısından Cinsel Suçlarda Tıbbi
Kastrasyon**
Editör: Prof. Dr. Çağatay USTÜN
132. 2018 **Açık Kalp Cerrahisinde Anestezi Ve Yoğun Bakım**
Editör: Prof. Dr. Seden KOCABAŞ
133. 2018 **Geriatrik Sendromlarda Yeni Ufuklar**
Editör. Uzm. Dr. Sumru SAVAŞ
134. 2018 **Sağlık Hukuku Kavramının Temel Boyutları**
Editör: Prof.Dr. Çağatay ÜSTÜN

Ayın Kitaplarını;
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu'ndan temin edebilirsiniz.
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Tel : (0232) 390 31 03 e-mail : egederqisi35@gmail.com

NÖRAL TÜP GELİŞİMİ VE NÖRAL TÜP DEFİKTLERİ

Nöral tüp gelişimi, sinir sistemini oluşturmak üzere ektodermden başlayan bir gelişim öyküsüdür. Nöral tüp defektleri, nöral tüpün erken embriyonik gelişimi sırasında füzyon anomalisi veya histogenez sürecinde meydana gelen konjenital anomaliler olup, prenatal ve postnatal dönemde ciddi sağlık sorunlarına yol açarak multidisipliner takibi gerektirmektedir. Nöral tüp embriyonik oluşumunu ve kapanmasını yönlendiren moleküler mekanizmaların anlaşılması, nöral tüp defekt oluşumunun öngörülmesi veya önlenmesine yönelik çalışmalarda önemli rol oynamaktadır.

“NÖRAL TÜP GELİŞİMİ VE NÖRAL TÜP DEFİKTLERİ” konulu Ayın Kitabı; multidisipliner olarak embriyolojiden ilgili klinik bilim dallarına ve koruyucu hekimliğe uzanarak konunun uzmanları tarafından derlenmiştir. Zengin içeriği ve şekilleri ile birlikte ilgi duyanlara gelişimsel olarak molekülden kliniğe; etiyolojik, epidemiyolojik merak edilen sorulara yanıt olabilecek önemli bir kaynak niteliğindedir.



Ege Üniversitesi
Basımevi
Müdürlüğü

