

# ARNOLD-CHIARI MALFORMASYONU: GEBELİK ÖNCESİ BAKIM ÖNEMİ VE YENİDOĞAN SONUÇLARI

## Arnold-Chiari Malformation: The significance of Pre-pregnancy Care and Newborn Outcomes

Erhan H. CÖMERT, Hidayet ŞAL, Y. Semih EKİCİ, Emine Ahu KOÇ,, Cavit KART, \*Turhan ARAN

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada kliniğimizde yatırılarak tedavi alan Arnold chiari tip 2 malformasyonu tanılı, olguların cinsiyet, doğum şekli, gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, eşlik eden ek anomaliler, eğitim durumu, antenatal bakım ve folik asit kullanımı, yenidoğan dönemindeki operasyonlar, doğum sonrası yenidoğanda gözlenen problemler ve sekeller gibi postnatal sonuçlar değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD'da Ocak 2016 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında Arnold Chiari Tip 2 tanısıyla kliniğine yatırılan tüm bebekler bu tek merkezli retrospektif çalışmaya alındı. Hastalara ait verilere tıbbi kayıtlardan ulaşıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 20 Arnold chiari tip 2 malformasyonu olan olgu dahil edildi. Akraba evliliği hiçbir olguda yoktu. Gebelerde folik asit kullanımı sadece 2 (%20) olguda mevcuttu. 10(%50) olguda tanı viyabilite sınırından önce konulmuş ve aile gebelik terminasyonu istemişti. Terminasyonu kabul eden 10 olgudan 4 (%40) tanesine meningoşel/ meningomyelose eşlik ediyordu. Gebeliğin devamına karar veren 10 olgudan 6 (%60) tanesine meningoşel-meningomyelose eşlik ediyordu. Olguların medyan gebelik yaşı 37 hafta, ortalama yenidoğan ağırlığı 3117±522 gram, medyan 1.dakika ve 5.dakika APGAR skoru sırasıyla 6 ve 8 idi. Yenidoğanların 6 'sı erkek (%60), 4'ü kız (%40) idi. Bebekler ortalama postnatal 3. günde opere edildi. %90'nına şant operasyonu uygulandı. 9 olguda fizik tedavi uygulaması gerektiren hareket kısıtlılığı ve güç kaybı mevcuttu. 7(%70) olguda bir ekstremitede hareket kısıtlılığı ve güç kaybı var iken, 2 (%20) olguda her iki alt ekstremitede hareket ve kas gücü izlenmedi. Beş (%50) yenidoğanda miksiyon ve defekasyon sorunu nedeni ile temiz aralıklı kateter uygulaması gereksinimi oluşmuştu.

**Sonuç:** Yapılan çalışmalardan ve kliniğimizdeki olgulardan da anlaşılacağı gibi NTD olgularında folik asit kullanmama yada düzensiz kullanım öyküleri mevcut. Bu sebepten kliniğimizde değerlendirilen olgulara yüksek oranda NTD eşlik etmekte.

**Anahtar Sözcükler:** *Arnold-Chiari Malformasyonu; Folik asit; Meningoşel; Meningomyelose; Nöral tüp defekti; Yenidoğan*

### ABSTRACT

**Background:** The aim of this study evaluate to properties of patients such as gender, birth type, gestational week, birth weight, accompanied additional anomalies, education status, antenatal care and folic acid usage, neonatal operations, postnatal outcomes.

**Material and Methods:** All infants were taken to this single center retrospective study who admitted to the clinic with the diagnosis of Arnold Chiari Type 2 between January 2016 and May 2018 in Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology.

**Results:** A total of 20 Arnold chiari type 2 malformation cases were included in the study. There was no consanguineous marriage. The use of folic acid in pregnancies was only 2 (20%). In 10 (50%) cases the diagnosis was made before the limit of viability and the family asked for pregnancy termination. Meningocele / meningomyelocele were associated with 4 (40%) of 10 cases who accepted the termination. Meningocele-meningomyelocele was associated with 6 (60%) of 10 cases who decided to continue their pregnancy. The median gestational age of the cases was 37 weeks, mean newborn weight was 3117 ± 522 grams, median 1st minute and 5th minute APGAR score was 6 and 8, respectively. 6 of the newborns were male (60%) and 4 were girls (40%). Babies were operated on average postnatal 3. day. Shunt operation was applied to 90%. In 9 cases, there was limitation of movement and loss of power which necessitated physical therapy. 7 (70%) had limb movement limitation and power loss while 2 (20%) had no movement and muscle strength in both lower limbs. Five (50%) newborns required the application of intermittent clean catheters with the reason of mass and defecation problem.

**Conclusion:** There was an irregular use history and not using of folic acid in NTD cases as it is understood from the studies done and the events in our clinic. In this respect, the cases evaluated in our clinic are accompanied by NTD at a high level.

**Keywords:** *Arnold-Chiari Malformation; Folic asit; Meningoşel; Meningomyelose; Neural tube defect; Newborn*

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Trabzon,

Erhan H. CÖMERT, Arş. Gör.  
Hidayet ŞAL, Arş. Gör.  
Y. Semih EKİCİ, Arş. Gör.  
Emine Ahu KOÇ, Uzm. Dr.  
Cavit KART, Doç. Dr.  
Turhan ARAN, Doç. Dr.

### İletişim:

Doç. Dr. Turhan ARAN  
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, 61080, Trabzon,  
Tel: 0 462 37758889  
e-mail:  
turhanaran@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 12.06.2018  
Kabul tarihi/Accepted: 18.07.2018  
DOI:10.16919/bozoktip.433212

Bozok Tıp Derg 2018;8(3):6-10  
Bozok Med J 2018;8(3):6-10

## GİRİŞ

1891 yılında Hans Chiari tarafından posterior kranial fossa yapılarının spinal kanal içerisine doğru yer değiştirmesi Chiari Malformasyonu (CM) olarak tanımlanmış ve yayınlamıştır. Meningomyelosele (MM) ile birlikte hind-brain sarkması olan bir çocuk bildirilmesi üzerine Arnold tarafından "Arnold-Chiari Malformasyonu" olarak tekrar tanımlanmıştır. Etiyolojisini açıklamak için bir çok teori ileri sürülen CM, edinsel nedenlerden dolayı da görülebilmektedir(1).

Nöral tüp defektleri (NTD) santral sinir sistemi anomalilerinin yaklaşık %60'ını teşkil eden ve embriyoda nöral tüpün tam olarak kapanmaması nedeniyle oluşan merkezi sinir sistemi anomalilerindedir. NTD konjenital kalp hastalıklarından sonra ikinci en sık majör doğumsal anomalidir (2). Hastalığın risk faktörleri arasında önceki NTD doğum öyküsü, nöral tüp defektli partner, yakın akrabalarda nöral tüp defektli varlığı, folik asit eksikliği, tip 1 diabetes mellitus, obezite gibi medikal risk faktörleri ve pestisit, radyasyon, kurşun, anestezi ajan maruziyeti, maternal ateş ve sigara kullanımı gibi medikal olmayan risk faktörleri söz konusudur (3-5).

Nöral tüpün kapanmasında bir amino asit olan metiyonin kullanılmakta ve nöral tüpün kapanmamasından metiyonin eksikliği sorumlu tutulmaktadır. Vücutta normalde metiyonin sentetaz enziminin rol aldığı tepkimeyle homosistein, metiyonine dönüşmekte, bu enzimatik reaksiyon da ayrıca metiltetrahidrofolat ve kofaktör olarak da metil kobalamin gerektirmektedir. Bu aşamada folik asit kullanılmasıyla homosisteinin, metiyonine dönüşümünde metil vericisi olarak görev yapan 5- metiltetrahidrofolat sağlanarak anomalinin oluşması engellenmektedir (6, 7). Prekonsepsiyonel dönemde yeterli folik asit tüketiminin NTD'nin sayısında azalma sağlayabildiğine dair veriler elde edilmiştir (8). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) gebe olmayan kadınların ve yetişkinlerin günlük folik asit kullanımını 170 mcg olarak önerirken, NTD üzerindeki etkisini göz önünde bulundurarak bu miktarı gebelikte 370-470 mcg, emzirme döneminde 270 mcg olarak belirlemiştir (9).

Spinal disrafizm çocuk ve erişkin dönemde majör sakatlıkların en önemli sebebinin oluşturmaktadır. Biz bu çalışmada kliniğimizde Arnold chiari tip 2 tanısı almış olguların prenatal ve postnatal dönemdeki

linik verilerini ve doğum sonrası sonuçlarını sunmayı amaçladık.

## MATERYAL ve METOT

Bu çalışmada Ocak 2016 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında Anabilim Dalımıza ait doğumhanede yatırılarak tedavi alan Arnold chiari tip 2 malformasyonu tanılı, olgular üzerinde retrospektif olarak uygulandı. Olguların cinsiyet, doğum şekli, gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, eşlik eden ek anomaliler, eğitim durumu, antenatal bakım ve folik asit kullanımı, yenidoğan dönemindeki operasyonlar, doğum sonrası yenidoğanda gözlenen problemler ve sekeller, not edilerek değerlendirildi.

## BULGULAR

Toplam 20 fetusta Arnold Chiari Malformasyonu Tip 2 mevcuttu. Tüm olgularda tanı prenatal dönemde konulmuştu. Akraba evliliği hiçbir olguda yoktu. Gebelerde folik asit kullanımı sadece 2 (%20) olguda mevcuttu. 5 olguda (%20) ek olarak club foot anomalisi mevcuttu. 10(%50) olguda tanı viyabilite sınırından önce konulmuş ve aile gebelik terminasyonu istemişti. Terminasyonu kabul eden 10 olgudan 4 (%40) tanesine meningosele/ meningomyelosele eşlik etmekte iken 6 (%60) olguda ise sipinal disrafizm mevcut olup meningomyelosele kesesi saptanmadı ( Tablo 1 ).

**Tablo 1** Nöral tüp defektli olguların klinik özellikleri (n=20)

Medyan gebelik haftası	37	22
Antenatal folik asit kullanımı, n	2	1
Akraba evliliği, n	0	0
Fetal anomali öyküsü, n	0	0
Tanı anında medyan gebelik haftası	22	22
Cinsiyet, n ( Erkek/Kız)	6/4	7/3
Eşlik eden anomali	6	3
Meningosele/meningomyelosele	2	3
Club foot	0	1
Bilateral pelviyektazi		

**Tablo 2.** Nöral tüp defektli doğan olguların klinik özellikleri ve yenidoğan sonuçları (n=10)

Medyan gebelik haftası	37
Antenatal folik asit kullanımı, n	2
Akraba evliliği, n	0
Fetal anomali öyküsü, n	0
Tanı anında medyan gebelik haftası	22
Cinsiyet, n ( Erkek/Kız)	6/4
Ortalama yenidoğan ağırlığı (gram)	3117±522
Medyan 1. Dk /5.dk APGAR	6/8
Yenidoğanın operasyon zamanı, (gün)	3
Geçirilen operasyon sayısı	3
Eşlik eden anomali	
Meningosel/meningomyelosel	6
Club foot	2
Yenidoğan sonuçları , n	
Mortalite	0
Miksiyon/defekasyon problemi	2
Alt ekstremitte hareket kısıtlılığı	9

10 (%50) olguda ise aile gebeliğin devamına karar vermişti. Bu 10 olgudan 6 (%60) tanesine meningesel-meningomyelosel eşlik etmekte iken, 4 (%40) olguda spinal disrafizm mevcuttu. Menigomyelosel kesesi yoktu. Olguların medyan gebelik yaşı 37 hafta, ortalama yenidoğan ağırlığı 3117±522 gram, medyan 1.dakika ve 5.dakika APGAR skoru sırasıyla 6 ve 8 idi. Yenidoğanların 6 'sı erkek (%60), 4'ü kız (%40) idi.

Yenidoğan yoğun bakım servisinde takip edilen bebekler ortalama postnatal 3. günde opere edildi. 10 olgudan 9'una (%90) şant operasyonu uygulandı. Yenidoğan ve süt çocukluğu dönemi takiplerinde mortalite görülmezken sadece bir olguda bacak hareketleri ve kas güçleri açısından sorun saptanmadı. 9 olguda fizik tedavi uygulaması gerektiren hareket kısıtlılığı ve güç kaybı mevcuttu. 7(%70) olguda bir ekstremitte hareket kısıtlılığı ve güç kaybı var iken, 2 (%20) olguda her iki alt ekstremitte hareket ve kas gücü izlenmedi. Beş (%50) yenidoğanda miksiyon ve defekasyon sorunu nedeni ile temiz aralıklı katater uygulaması gereksinimi oluşmuştu.

## TARTIŞMA

İlk olarak 1883'de Cleland tarafından tanımlanan CM,

1891 yılında Hansvon Chiari tarafından sınıflandırılmış ve yayınlanmıştır (1). Julius A. Arnold 1894'de ard beyin herniasyonu olan miyelodisplastik bir hasta tanımlamıştır. Schwalbe 1907 yılında bu malformasyona Arnold'un adını eklemiş böylece Arnold-Chiari Malformasyonu (ACM) tanımı doğmuştur. Bu tanım genellikle Chiari Malformasyonu Tip II (CM 2) için kullanılmaktadır. Bazı yazarlar da Chiari Malformasyonu Tip I (CM 1)'i erişkin formu, spinal disrafizmin eşlik ettiği CM 2 ve Chiari Malformasyonu Tip III (CM 3)'ü çocuk formu şeklinde sınıflandırmaktadır. (10), (11) Chiari malformasyonu Tip IV (CM 4) diğer tiplerle ilişkisi olmayan serebellar hipoplaziye tanımlayan bir terimdir. Erişkin tip olarak kabul edilen CM 1 en çok görülen tipi olup; serebellar tonsillerin aşağı, spinal kanala doğru herniasyonu ile karakterizedir. Anomali, baş ve ekstremitte ağırları, %15-20'sinde alt kranial sinir tutulumuna bağlı olarak vokal kord paralizi, vertigo, hipoestezi, ekstremitelerde güçsüzlük gibi silik ve değişik belirtiler gösterebilir. Tanı bu nedenlerden dolayı genellikle zordur ve gecikmiştir (12). Kadınlarda erkeklere göre daha biraz daha sıktır özellikle 3.-4. Dekatta sıktır (13-16). CM 2, etiyojoloji ve patolojiji en uygun açıklayan teoriler 1989'da Mclone ve Knepper in ileri sürdüğü birleşik teori; Primer kapanma defektif nöral tüpün sekonder rüptürüdür.(11). CM 2 hemen hemen istisnasız spinal disrafizmin eşlik ettiği ve çocuklarda görülen formudur. Tüm spinal disrafizmlerin %32'sinde CM 2 mevcuttur (17). CM 3 kranioservikal bölgedeki bir kese (alt oksipital veya üst servikalensefalosel) içine arka fossa yapılarının büyük kısmının (serebellum, beyin sapı, medulla) herniasyonu vardır. Nadir olarak görülen bu malformasyonun klinik bulguları ağırdır, cerrahi olarak düzeltilmesi zordur ve gidişi kötüdür. Batı toplumlarında daha sık görülür. Kız erkek oranı 2-3/1'dir (13, 18, 19). Ensefalosel kesesi dışında, CM 2'e karakteristik beyin anomalileri de ilave olarak görülmektedir (20)

CM 4 ağır serebellar aplazi veya hipoplazi ve küçük bir posterior fossa ile karakterlidir. Fakat diğer Chiari malformasyonlarından farklı olarak ard beyin herniasyonu görülmez. Bu form pek çok yazar tarafından Chiari malformasyonları şemasından çıkarılmıştır. Bu hastalar çarpıcı radyolojik görüntülerine rağmen şaşırı olarak iyi görünürler, hafif veya orta

derecede nörolojik defisitleri vardır. Arka çukurun küçük olmasıyla, Dandy-Walker malformasyonundan ayrılabilir. Olgularda önemli bir bulguya neden olmaz ve tedavi gerektirmez (20,21).

Spina bifida, nöromuskuler disfonksiyona neden olan bir çeşit doğumsal nöral tüp defektidir (22). Nöral tüp defektleri (NTD) embriyonel hayatın ilk haftalarında beyin, spinal kord ve omurgada kapanma hatası sonucu ortaya çıkan bir grup beyin ve spinal kord malformasyonudur. Normalde nöral tüpün kapanması aynı anda beş değişik bölgede, hem baş hem de kuyruk yönüne doğru düzensiz olarak gerçekleşmektedir. Tüpün baş bölgesindeki açıklık fertilizasyonun 25. gününde, kuyruk ucundaki ise 27. günde kapanmaktadır (23, 24). Her 1000 canlı doğumda 1 oranında meydana gelmekte olup, bu oran Down Sendromundan sonra en sık görülen ikinci doğum defekti olarak karşımıza çıkar. Yapılan çalışmalar genetik, sosyo-ekonomik düzey, çevresel faktörler, diyete bağlı faktörler, radyasyon, antikonvülsan ilaçlar, diyabet, hamileliğin ilk trimesterinde sıcağa maruz kalma gibi pek çok faktörün spina bifidaya neden olabileceğini göstermiştir (22, 25).

Gizli spina bifida (Spina Bifida Okulta) sıklıkla L5-S1 vertebraların posterior arkında görülen vertebraların kapanma bozukluğudur. Genellikle bulgu vermez ve tedavi gerektirmez. Ciltte kıllanma (hipertrikozis), renk değişikliği görülebilir (26). İnsidansı normal populasyonda % 20-30 civarındadır. Spinöz proses yokluğu ve lamina defekti mevcut olup. Meningeal veya nöral doku herniasyonu gözlenmez iken vertebral kanalın dışında yer alan yapılar kanal içine doğru yer değiştirmişlerdir. % 43-95 vakada subkutenöz kitle, kapiller hemanjiom, gamze ve hipertrikozis gibi bulgular mevcuttur (27). Spina Bifida Sistika ise orta hatta oluşan kapanma defektidir. Meningosel, myelomeningosel ve myeloşizis olarak 3 gruba ayrılır (28). Myeloşizis; nörolasyon defekti (nöral tüpün kapanmaması) sonucu omuriliğin açık kaldığı ve üzerinde epitel örtüsünün bulunmadığı açık spinal disrafizmdir. Orta hatta santral kanalın olması gerektiği yerde ince bir yarık görünmekte ve BOS (Beyin-Omurilik sıvısı) sızmaktadır. Nörolasyonun tamamlanmadığı omurilik düzeyinin üzerinde cilt de defektiftir (29, 30). Meningomyelosel

(MMS); %90 vakada lumbosakral bölgede lokalize spina bifidanın en ciddi formudur. BOS, meninks ve nöral yapıların vertebral arka açık kısmından herni olmasıyla karakterize, merkezi ve periferik sinir sistemini etkileyen yaşam boyu ciddi özürüne neden olan, kompleks konjenital defektidir (31). MMS'de nörolojik, ortopedik ve ürolojik komplikasyonlar görülebilir. Nörolojik komplikasyonlar başında hidrosefali gelir. Bu vakalarda hidrosefali görülme oranı % 80-90 arasındadır. Lezyon ne kadar yukarda ise hidrosefali riski o kadar fazladır. Hidrosefalinin en sık nedeni Arnold-Chiari anomalisidir. Meningomyelosel vakalarında en sık görülen ürolojik sorunlar; nörojen mesane, mesaneden üretere geri kaçış, yineleyen piyelonefrit ve böbrek taşları, konjenital böbrek ektopisi ve at nalı böbrek gibi primer böbrek anomalileridir (26, 31-34). Bizim çalışmamızda CM 2'li olguların hepsinde hidrosefali mevcuttu. Postnatal dönemde şant gereksinimi tüm olgularda oluştu. Bazı olgularda mükerer şant gereksinimi gerekti. Myelosel ve meningomyelosel eşlik eden olguların tamamı beyin cerrahisi tarafından ortalama postpartum 3. günde opere edilerek kese eksizye edildi.

Yapılan bilimsel çalışmalar günlük 0,4 mg folik asit alan kadınların bebeklerinde NTD olasılığının %40 – 100 oranla düştüğünü ortaya koymaktadır (35, 36). Bazı bilimsel çalışmalar folik asit desteğinin kardiyak, renal, yarık dudak/damak ve ekstremitte anomalisi oluşumunu da önleyebileceğini ortaya koymuştur (37, 38). Yazımızdaki olguların %60'ına NTD mevcut iken olguların %80'i folik asit kullanmamış. Folik asit kullanan olguların %20'lik kısmın ise düzensiz kullanım öyküsü mevcut. Yapılan çalışmalardan ve kliniğimizdeki olgulardan da anlaşılacağı gibi NTD olgularında yüksek oranda folik asit kullanmama yada düzensiz kullanım öyküleri mevcut. Bu sebepten kliniğimizde değerlendirilen olgulara yüksek oranda NTD eşlik etmekte idi.

#### REFERANSLAR

1. Temel Nöroşirurji TND 1. baskı. 1 ed2005.
2. Gibbs RS KB, Haney AF, Nygaard I. Prenatal tanı2010. 186-97 p.
3. Aydınlı K ÇA, Kayserili H, Kuseyri F, Tükel T, Eriş H, Apak MY. . Prekonsepsiyonel folik asit ve multivitamin tedavisinin nonsendromik nöral tüp defektlerinin yineleme riski üzerine etkisi. T Klin J Gynecol Obst 1999;9(3):183-9.
4. McLone DG. The etiology of neural tube defects: the role of folic

- acid. Childs Nerv Syst. 2003;19(7-8):537-9.
5. Krishnaswamy K NK. Importance of folate in human nutrition. Br J Nutr 2001;85(2):115-24.
6. Steven E EJ, Cole D. . Clinic chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism: an update. Clin Biochem. 1197;30:189-201.
7. Tunçbilek E BK. Nöral tüp defektlerinin önlenmesi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 1998;7:225-7.
8. Ogur G. Nöral tüp kapanma defektleri- Embriyolojik gelişim ve genetik yönleri. 200-3 p.
9. Healty Eating During Pregnancy and Lactation. (Training Course and Workshop Curriculum for Health Professionals Revised Draft.). WHO. 1998.
10. Barry A, Patten BM, Stewart BH. Possible factors in the development of the Arnold-Chiari malformation. J Neurosurg. 1957;14(3):285-301.
11. McLone DG, Knepper PA. The cause of Chiari II malformation: a unified theory. Pediatr Neurosci. 1989;15(1):1-12.
12. Chantigian RC, Koehn MA, Ramin KD, Warner MA. Chiari I malformation in parturients. J Clin Anesth. 2002;14(3):201-5.
13. Oakes WJ TR. Chiari malformations 3ed. HR W, editor2004.
14. Cahan LD, Bentson JR. Considerations in the diagnosis and treatment of syringomyelia and the Chiari malformation. J Neurosurg. 1982;57(1):24-31.
15. Dyste GN MA, Vongilder JC. Symptomatic Chiari Malformations. J Neurosurg 1989;1:159-68.
16. Bindal AK, Dunsker SB, Tew JM, Jr. Chiari I malformation: classification and management. Neurosurgery. 1995;37(6):1069-74.
17. Isik N. Chiari malformasyonları ve siringomiyeli. Türk Nöroşirurji Dergisi 2013;23(2):185-94.
18. Isik N, Elmaci I, Silav G, Celik M, Kalelioglu M. Chiari malformation type III and results of surgery: a clinical study: report of eight surgically treated cases and review of the literature. Pediatr Neurosurg. 2009;45(1):19-28.
19. Carmel PW, Markesbery WR. Early descriptions of the Arnold-Chiari malformation. The contribution of John Cleland. J Neurosurg. 1972;37(5):543-7.
20. Daniel PM, Strich SJ. Some observations on the congenital deformity of the central nervous system known as the Arnold-Chiari malformation. J Neuropathol Exp Neurol. 1958;17(2):255-66.
21. Chiari H. Über Veränderungen des kleinhirns, des Pons und der Medulla oblongota in Folge von congenitaler Hydrocephalie. Grosshirns Denkschr Akad Wiss Wien 1895;63:71.
22. Tecklin JS. Pediatric Physical Therapy. 4 ed2008.
23. Tinkle MB, Sterling BS. Neural tube defects: a primary prevention role for nurses. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 1997;26(5):503-12.
24. Fishman MA. Birth Defects and Supplemental Vitamins. Curr Treat Options Neurol. 2000;2(2):117-22.
25. Okurowska-Zawada B, Konstantynowicz J, Kulak W, Kaczmarski M, Piotrowska-Jastrzebska J, Sienkiewicz D, et al. Assessment of risk factors for osteoporosis and fractures in children with meningomyelocele. Adv Med Sci. 2009;54(2):247-52.
26. Watson S. Spina Bifida: Genetic and developmental diseases and disorders. Spina Bifida: Genetic and developmental diseases and disorders. 1 ed2008. p. 50-60.
27. Sarris CE, Tomei, K.L., Carmel, P.W.,Gandhi, C.D. . Lipomyelomeningocele: pathology, treatment, and outcomes. Neurosurgery Focus. 2012;33(4):3-10.
28. Akalan N. Spinal açık ve kapalı orta hat birleşim anomalileri. Temel Nöroşirurji 2ed2005. p. 1364-79.
29. Pang D, Zovickian J, Lee JY, Moes GS, Wang KC. Terminal myelocystocele: surgical observations and theory of embryogenesis. Neurosurgery. 2012;70(6):1383-404; discussion 404-5.
30. Pang D, Zovickian J, Oviedo A, Moes GS. Limited dorsal myeloschisis: a distinctive clinicopathological entity. Neurosurgery. 2010;67(6):1555-79; discussion 79-80.
31. Danzer E, Gerdes M, Bebbington MW, Koh J, Adzick NS, Johnson MP. Preschool neurobehavioral outcome following fetal myelomeningocele surgery. Fetal Diagn Ther. 2011;30(3):174-9.
32. Benzer M, Alpay H, Altuntaş Ü, Bıyıklı N, Özşen A, Tarcan T. Is There Any Influence of the Ambulatory Status of Children with Myelomeningocele on Their Clinical and Renal Outcomes? Turkish Nephrology Dialysis Transplantation. 2012;21(2):258-61.
33. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri2002.
34. Adzick NS, Walsh DS. Myelomeningocele: prenatal diagnosis, pathophysiology and management. Semin Pediatr Surg. 2003;12(3):168-74.
35. Milunsky A, Jick H, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Rothman KJ, et al. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. JAMA. 1989;262(20):2847-52.
36. Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RJ. Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. JAMA. 1988;260(21):3141-5.
37. McDonald SD, Ferguson S, Tam L, Loughheed J, Walker MC. The prevention of congenital anomalies with periconceptional folic acid supplementation. J Obstet Gynaecol Can. 2003;25(2):115-21.
38. Hall JG, Solehdin F. Folate and its various ramifications. Adv Pediatr. 1998;45:1-35.