

Meningomyelosele Olgularında Prognozu Etkileyen Faktörler ve Eşlik Eden Anomaliler: 40 Olguluk Deneyim

Prognostic Factors And Accompanying Anomalies In Neonates With Meningomyelocele: Experience Of 40 Patients

Özkan İLHAN¹, Senem ALKAN ÖZDEMİR², Nail ÖZDEMİR³, Sinem AKBAY⁴, Berat KANAR⁴, Şeyma MEMUR⁴, Meltem BOR¹, Esra ARUN ÖZER⁵

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Kliniği, Şanlıurfa

² Dr. Behcet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İzmir

³ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Beyin Cerrahisi Kliniği, İzmir

⁴ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İzmir

⁵ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Kliniği, Muğla

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizde yenidoğan döneminde izlenen ve opere edilen meningomyelosele tanılı olguların klinik özellikleri, kısa dönem prognozları ve D vitamini ile meningomyelosele arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntemler: İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Ocak 2014 ile Aralık 2015 tarihleri arasında meningomyelosele tanısıyla yenidoğan kliniğine yatırılan tüm bebekler bu tek merkezli retrospektif çalışmaya alındı. Hastalara ait veriler tıbbi kayıtlardan ulaşıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 40 bebek dahil edildi. Hastaların ortalama doğum ağırlığı 3099 ± 553 g ve ortalama gebelik yaşı 38.6 ± 2.2 haftaydı. Antenatal dönemde folik asit kullanan anne yoktu. Meningomyelosele %80 lomber, %12.5 torakolomber ve %7.5 servikal bölgedeydi. Ortalama operasyon zamanı 5.1 ± 4.65 gündü ve hastaların %50'si ilk 72 saatte operasyon geçirmişti. Ortalama yatış süresi 27.3 ± 13.8 gündü, ilk 72 saatte opere edilen grupta yaşamın 72. saatinden sonra opere edilen gruba göre hastanede yatış süresi daha kısa olsa da gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. Çalışmada operasyon sonrası sepsis oranı %45 olarak saptandı ve yatış süresi sepsis grubunda istatistiksel olarak daha uzun bulundu ($p=0.006$). Hidrosefali (%77.5), hidronefroz (%10), konjenital kalp hastalığı (%7.5) ve konjenital hipotiroidizm (%7.5) eşlik eden ek anomalilerdi. Serum D vitamini düzeyi tüm hastaların %70'inde eksik, %20'sinde yetersiz ve %10'unda normal olarak saptandı, ancak serum D vitamini düzeylerinde sepsis saptanan grupla saptanmayan grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Sonuç: Yenidoğan döneminde meningomyelosele tanısı alan bebeklerin yaşamın ilk 3 günü içerisinde opere edilmesi ve operasyon sonrası sepsis gelişiminin önlenmesi hastanede yatış süresini kısaltır. Bu çalışmada aynı zamanda azalmış serum D vitamini düzeyleri ile meningomyelosele arasında bir ilişki olduğu gösterildi.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, meningomyelosele, operasyon zamanı, sepsis, D vitamini.

ABSTRACT

Aim : The aim of this study was to determine clinical features and short-term prognosis of hospitalized neonates with meningomyelocele, and to assess the association between the serum levels of vitamin D and meningomyelocele.

Material and methods : In this single center retrospective study, all infants with meningomyelocele were considered eligible. This study was conducted in Tepecik Training and Research Hospital between January 2014 and December 2015. Data of the patients were noted from the medical records.

Results : A total of 40 infants with meningomyelocele were eligible for the study. The mean gestational age of infants was 38.6 ± 2.2 weeks and mean birth weight was 3099 ± 553 g. None of the mothers had taken folic acid support preconceptually. The meningomyelocele was localized in lumbar (80%), thoracolumbar (12.5%) and cervical (7.5%) areas. The average time of surgical operation for meningomyelocele was 5.1 ± 4.65 days and the rate of operation in the first 72 hours of life for meningomyelocele was 50%. The mean length of stay in hospital was 27.3 ± 13.8 days, although the length of stay is shorter in the early surgery group (first 72 hours) than late surgery group (after 72 hours) there were no statistically significant difference between the groups ($p=0.25$).

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Özkan İlhan

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Kliniği, Şanlıurfa Türkiye.

Tel/Phone: 0506 293 44 00

E-mail: ozkanilhan-83@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 30.07.2017

Kabul Tarihi/Accepted: 01.08.2017

The incidence of sepsis in the study group was 45% and length of stay was statistically longer in the infants with sepsis ($p=0.006$). Additional accompanying anomalies were hydrocephaly (77.5%), hydronephrosis (10%), congenital heart disease (7.5%) and congenital hypothyroidism (7.5%). The mortality rate of babies during the hospitalization was 0%. Of all patients, 70% of the infants had vitamin D deficiency, 20% of the infants had vitamin D insufficiency and only 10% of the infants had normal serum vitamin D levels, but vitamin D levels were statistically similar between sepsis and non-sepsis group.

Conclusion : Surgical operation of meningomyelocele within 72 hours of life and to prevent sepsis development after operation reduces duration of hospitalization. This study also shows an association between a decreased vitamin D level and meningomyelocele.

Keywords: Newborn, meningomyelocele, operation time, sepsis, vitamin D

Giriş

Nöral tüp defektleri (NTD) konjenital santral sinir sistemi malformasyonlarının en önemli oranını oluşturur ve intrauterin dönemde 3 ve 4. haftalar arasında nöral tüpün kapanmamasına bağlı olarak gelişir. NTD kavramı, spina bifida okültta, meningosel, meningomyelosel, ensefalosel, anensefali, kaudal regresyon sendromu, dermal sinüs, tethered kord, siringomiyeli ve diastometamiyeli gibi anomalileri içerir. Altta yatan kesin neden bilinmese de hipertermi, ilaçlar (valproik asit), folik asit eksikliği, kimyasallar, malnutrisyon, maternal obezite veya diyabet, folik asit yolağındaki genetik faktörler gibi nedenler NTD'nin gelişimi ile ilişkili etkenlerdir (1). NTD'nin prevalansı ırk, etnik köken, coğrafi bölge ve sosyoekonomik duruma göre değişmekte olup sıklığı Afrika'da 11,7:10.000, Avrupa'da 9:10.000, Amerika'da 3,3:10.000 olarak bildirilmiştir (2, 3). Ülkemizde ise çeşitli illerde yapılmış çalışmaların sonuçlarına göre sıklığı binde 3-5.8 arasında değişmektedir (4).

NTD, perikonsepsiyonel folik asit kullanımı ile %40-80 oranında önlenilebilmektedir (5). Gözlemsel çalışmaların sonuçlarına dayanarak 'US Public Health Service' 1992 yılında doğurgan yaştaki bütün kadınların folik asit kullanmasını veya gebe kalmayı düşünen kadınların gebelikten üç ay önce başlamak ve gebeliğin ilk üç ayında da devam etmek kaydıyla günde 400 mcg folik asit kullanmasını önermektedir (6).

Yenidoğan döneminde olgular, beyin cerrahisi kliniği ile operasyon öncesi ve sonrası birlikte izlenmekte, daha sonraki dönemde çok sayıda sağlık profesyoneli tarafından multidisipliner olarak takip edilmektedir. Bu çalışmada meningomyelosel tanısıyla yenidoğan kliniğine yatırılan ve opere edilen olguların klinik özellikleri, kısa dönem prognozları ve D vitamini ile meningomyelosel arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereçler ve Yöntem

Bu çalışmada 01 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemize meningomyelosel tanısıyla yatırılarak opere edilen olgular çalışma grubunu oluşturmuş ve retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya ait etik kurul onayı hastanemiz Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Perinatal bulgular (cinsiyet, doğum şekli, gestasyonel hafta, doğum ağırlığı), operasyon zamanı, operasyon sonrası sepsis gelişme durumu [klinik bulgular, C-reaktif protein (CRP), idrar, kan ve beyin omurilik sıvısı kültür sonuçları], eşlik eden ek anomaliler, yatış süresi, serum D vitamini düzeyi, serum serbest tiroksin (fT4) ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyleri hasta dosyalarından incelendi ve kaydedildi.

Hastalarda serum 25-hidroksivitamin D (25-OHD) düzeyi 20 ng/mL'den düşük ise D vitamini yetersizliği, 15 ng/mL'den düşük ise D vitamini eksikliği kabul edildi. 25-OHD düzeyinin 20 ng/mL'den yüksek olması ise yeterli olarak değerlendirildi (7). Serum TSH değeri 10 mIU/L'nin üzerinde iken fT4 değeri-

rinin düşük saptanması hipotiroidi kabul edildi (8). Sepsis ile ilişkili en az 3 semptomun bulunması (ısı instabilitesi, apne, oksijen ihtiyacında artma, ventilasyon gereksinimi, taşikardi/bradikardi, hipotansiyon, beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, nekrotizan enterokolit), CRP'nin 1 mg/dl'nin üzerinde olması veya CRP'e ek olarak serum parametrelerinin en az 2'sinde değişiklik olması (beyaz küre, mutlak nötrofil, trombosit sayısı) halinde hasta neonatal sepsis olarak değerlendirildi (9). Eşlik edebilecek ek anomalilerin tespiti için ultrasonografi ve ekokardiyografi ile görüntüleme yapıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 18.0 bilgisayar programında bağımsız örnekler t-testi ve ki-kare testi kullanılarak yapıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Belirlenen süre içerisinde meningomyelosel tanısıyla yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılarak opere edilen toplam 40 hasta çalışma grubunu oluşturmuştur. Çalışma grubunda yer alan 16'sı erkek (% 40), 24'ü kız (% 60) toplam 40 olgunun ortalama gebelik yaşı 38.6 ± 2.2 hafta olup, ortalama doğum ağırlığı 3099 ± 553 gram idi. Sezaryen doğum oranı %90 (36 hasta) ve çoğul gebelik oranı %2.5 (1 hasta) olan çalışmada, hastaların ortalama hastanede yatış süresi 27.3 ± 13.8 gündü. Mortalite oranı %0 idi. Gebelik öncesinde ve gebelik sırasında folik asit preparatı kullanan veya radyasyona maruz kalan anne yoktu. Meningomyelosel, hastaların %80'inde lomber, %12.5'inde torakolomber ve %7.5'inde servikal yerleşimiydi. Meningomyelosel ile birlikte en sık saptanan ek anomali hidrosefali (%77.5) idi. Hidrosefali saptanan ve enfeksiyon bulgusu olmayan 22 bebeğe (%55) aynı seans veya farklı seansta ventriküloperitoneal şant takıldı. Doğum sonrası opere edilme zamanlamasına bakıldığında meningomyelosel için 5.1 ± 4.65 gün, hidrosefali için ise 16.5 ± 8.91 gündü. Eşlik eden diğer ek anomaliler değerlendirildiğinde, bir hastada atriyal septal defekt, 1 hastada atriyal septal defekt + ventriküler septal defekt ve 1 hastada aort koarktasyonu olmak üzere toplam 3 hastada konjenital kalp hastalığı saptandı. 4 hastada hidronefroz, 3 hastada konjenital hipotiroidi tespit edildi. Böbrek yetmezliği saptanan olgumuz yoktu. Ortalama 25-OHD vitamini düzeyi 11.0 ± 6.0 ng/ml saptandı. Hastaların %10'unda 25-OHD vitamini düzeyi normal iken (>20 ng/ml), %20'sinde yetersizlik (15-20 ng/ml), %70'inde eksiklik (<15 ng/ml) tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1 : Çalışma Grubunun Genel Özellikleri

Gebelik yaşı, (hafta)*	38.6 ± 2.2
Cinsiyet, (Erkek/kız)	16/24
Yatış süresi, (gün)*	27.3 ± 13.8
Doğum şekli, (Normal/sezaryen)	4/36
Operasyon zamanı, (gün)*	5.1 ± 4.65
Meningomyelose lokalizasyon, n (%)	
Lomber	32 (80)
Torakolomber	5 (12.5)
Servikal	3 (7.5)
Mortalite, n(%)	0 (0%)
Ek anomaliler, n(%)	
Hidrosefali	31 (%77.5)
Konjenital kalp hastalığı	3 (%7.5)
Hidronefroz	4 (%40)
Hipotiroidi	3 (%7.5)
D vitamini, (ng/ml)*	11.0 ± 6.0
D vitamini eksiklik düzeyi, n (%)	
Normal	4 (10)
Yetersizlik (15-20)	8 (20)
Eksiklik (<15)	28 (70)
Sepsis, n (%)	
Var	18 (45)
Yok	22 (55)

* Değerler ortalama ± SD cinsinden verilmiştir.

Hastalarımızın %50'sine ilk 72 saatte, kalan %50'sine ise 72 saatten sonra meningomyelose düzeltme operasyonu uygulandı. Yaşamın ilk üç gününde düzeltme operasyonu uygulanan bebeklerle üçüncü günden sonra opere edilen bebekler karşılaştırıldığında erken dönemde opere edilen bebeklerde hastanede yatış süresi daha kısa olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.25). 15 hastada (%37.5) meningomyelose operasyonundan sonra, 3 hastada (%7.5) ventriküloperitoneal şant operasyonundan sonra olmak üzere toplam 18 hastada (%45) operasyon sonrası sepsis saptandı. Meningomyelose nedeniyle doğum sonrası ilk üç gün içerisinde opere edilen olguların 8 tanesinde (%40) sepsis gelişirken, üçüncü günden sonra opere edilen olguların 7 tanesinde (%35) sepsis gözlemlendi ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0.79) (Tablo 2).

Tablo 2 : Hastaların operasyon süresine göre yatış süresi ve sepsis riskinin değerlendirilmesi

	Operasyon ilk 72 saat (n=20)	Operasyon >72 saat bebekler (n=20)	P
Yatış süresi, (gün)*	23.85 ± 10.8	30.90 ± 15.8	0.25
Sepsis, n (%)	8	7	0.79

* Değerler ortalama ± SD cinsinden verilmiştir.

Sepsis tespit edilen 18 hastanın 2'sinde kan kültüründe metisiline dirençli koagülaz negatif stafillokok, 2 hastada beyin omurilik sıvısında metisiline dirençli koagülaz negatif stafillokok üremesi oldu. Bu olgulara antibiyotik tedavisi uygulandı.

Sepsis gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında doğum ağırlığı, gebelik yaşı, klinik özellikler ve serum 25(OH) D vitamini düzeyi bakımından fark bulunmazken yatış süresi sepsis saptanan olgularda daha uzundu ve istatistiksel olarak

anlamlı bulundu (p=0.006) (Tablo 3).

Tablo 3 : Hastaların sepsis durumuna göre klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

	Sepsis olan bebekler (n=18)	Sepsis olmayan bebek- ler (n=22)	P
D vitamini, (ng/ml)*	11.59 ± 5.8	10.69 ± 6.3	0.69
Doğum ağırlığı, (gram)*	3227 ± 602	2994 ± 500	0.29
Gebelik yaşı, (hafta)*	38.66 ± 2.4	38.54 ± 2.1	0.73
Yatış süresi, (gün)*	33.66 ± 15.9	22.22 ± 9.4	0.006
CRP, (mg/L)*	55.66 ± 45.7	1.95 ± 0.7	0.000

* Değerler ortalama ± SD cinsinden verilmiştir. CRP: C-reaktif Protein.

Tartışma

Meningomyelose en sık lomber veya lumbosakral bölgede görülmektedir (%69). Çalışmamızda da %80 oranında lomber bölgede olması bu bilgiyi destekliyordu (3). Yapılan çalışmalarda doğum şeklinin motor fonksiyonlar üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (10, 11). Literatürde sezaryen doğum oranı %69-80 arasında değişmektedir (10, 12, 13). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak sezaryen doğum oranı %80 olarak bulunmuştur. Cinsiyet dağılımına baktığımızda literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da kız çocuklarında daha fazla saptanmıştır (14).

Folik asit eksikliği NTD gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Perikonsepsiyonel 0.4 mg folik asit kullanımı ile NTD %40-80 oranında önlenmektedir (5). Normal bir erişkin diyetiyle bu gereksinim karşılanamamaktadır. Bu nedenle gelişmiş ülkelerde son yıllarda tahıl ürünlerine rutin olarak folik asit eklenmektedir. Bu sayede nöral tüp defekti sıklığında %31-52 oranında azalma gözlenmiştir (15). Çalışmamızda gebelik öncesinde ve gebelik süresince folik asit desteği alan anne olmaması, bize ülkemizde de tahıl ürünlerine folik asit ilavesi yapılması gerektiğini düşündürür.

Konjenital hipotiroidizm sıklığı tüm dünyada 1:2000-4000 arasında değişmektedir ve bir bölümden farklı genlerdeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır (16). Amaresh Reddy ve ark (17) yaptıkları çalışmada konjenital hipotiroidizmli bebeklerde nöral tüp defekti insidansını %41 olarak saptamıştır. Çalışmamızda hipotiroidi sıklığı %7.5 oranında saptanmış olup, sıklıktaki bu artış genetik faktörlerle ilişkilendirilebilir.

Meningomyelose hastalarda konjenital kalp hastalığı sıklığı %0.76 ile %37 arasında değişmektedir. Bu hastalarda en sık gözlenen konjenital kalp hastalıkları atriyal septal defekt ve ventriküler septal defektir (18,19). Çalışmamızda konjenital kalp hastalığı sıklığı %7.5 oranında saptanmış olup literatürle uyumlu olarak bulunmuştur. Bu bebeklerde diğer sık saptanan anomali ise üriner sistem anomalisidir. Vezikoureteral reflü, NTD'li yenidoğanlarda %3-5 oranında görülmektedir ve düzeltilmediği takdirde 5 yaşında VUR saptanma riski %30-40'a yükselmektedir. Bu nedenle tüm meningomyelose olgularının üriner sistemlerinin ultrasonografi ile değerlendirilmesi gerekir (20, 21). Hastalarımızda yaptığımız rutin ultrasonografi sonucunda bir bebekte pelvikalisyel ektazi saptanırken, üç bebekte de hidronefroz tanısı konuldu.

Literatürde meningomyelose tanısı konulan yenidoğanların %70-91'inin ilk 72 saatte opere edildiği görülmüştür (12, 22, 23). Bülbül ve ark (12) ilk 3 günde meningomyelose nedeniyle düzeltme operasyonu uygulanan bebeklerde yatış süresi ve santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu oranını anlamlı oranda

düşük bulmuştur. Rodrigues ve ark (23) ilk 48 saatte opere edilen bebeklerde SSS enfeksiyonu riskini 5.72 kat daha az bulmuştur. Bu nedenle NTD düzeltme operasyonunun ilk 72 saatte uygulanması önerilmektedir. Bizim hastalarımızın %50'sinin ilk 72 saatte opere edildiği gözlenmiş olup, bu oran literatüre göre daha düşüktür. Çalışmamızda ilk 3 günde opere edilen bebeklerde yatış süresi daha kısa olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı, yine operasyon zamanı ile sepsis gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda hastaların %40'inde sepsis, %5'inde SSS enfeksiyonu saptandı. Sepsis tespit edilen hastalarımızda yatış süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü. Rodrigues ve ark (23) hastaların operasyon sonrası izleminde sepsis oranını %29, SSS enfeksiyonu oranını %16 olarak bulmuştur. Diğer yandan, yapılan çalışmalarda kanda 25-OHD düzeyi düşük olan bebeklerde sepsis riskinin arttığı gösterilmiştir (24, 25). Hastalarımızın %20'sinde 25-OHD düzeyinde yetersizlik, %70'inde ise eksiklik saptanmıştır. Bizim hastalarımızda sepsis oranının daha yüksek gözlenmesi yaşamın 72. saatinden sonra uygulanan düzeltme operasyonu oranının literature göre daha fazla olması ve 25-OHD düzeyi düşüklüğüne bağlı olabilir.

Gebelikte uygun miktarda D vitamini alımı fetal iskelet büyümesi, maternal ve fetal olumlu sonuçlar için gereklidir. Gebelik ve infant dönemindeki düşük D vitamini düzeyi, neonatal hipokalsemi, düşük doğum ağırlığı, kemik mineral dansitesinde azalma, kemik kırılabilirliğinde artış, postnatal büyümede azalma gibi olumsuz sonuçlara yol açabilir (26). Nasri ve ark (27) yaptıkları çalışmada fetusta NTD saptanan gebelerde kontrol grubuna göre 25-OHD düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğunu göstermiştir. Okurowska-Zawada ve ark (28) meningomyeloseleli olan 4-17 yaş arasındaki 33 çocuğun 32'sinde 25-OHD düzeyinde düşüklük saptamıştır. Ancak literatürde yenidoğan dönemindeki D vitamini düzeyi ile meningomyeloseleli ilişkisini gösteren bir çalışma bulunamadı. Neonatal 25-OHD düzeyleri maternal 25-OHD düzeyleri ile pozitif yönde korelasyon gösterir (26). Çalışmamızda hastaların %90'ında 25-OHD düzeyi düşük bulundu. D vitamini düşüklüğü ile NTD gelişimi arasında bir bağlantı olup olmadığının gösterilebilmesi ve gebelikte optimal D vitamini desteği stratejilerini belirleyebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Ülkemizde NTD'li çocuk doğurma oranı hala yüksek seviyededir, bu nedenle ulusal folik asit desteği programının sağlanması ve gebelik yaş grubundaki kadınların folik asit desteği konusunda eğitimlerinin artırılması gerekmektedir. Yenidoğan döneminde meningomyeloseleli tanısı alan bebeklerin yaşamın ilk 3 günü içerisinde opere edilmesi ve operasyon sonrası sepsis gelişiminin önlenmesi hastanede yatış süresini kısaltır. Çalışmamızda azalmış serum D vitamini düzeyleri ile meningomyeloseleli arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir, bu bağlantı tam olarak açıklanamamış olsa da gebelerin optimal D vitamini desteği alması için çalışmalar artırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Klinsman SL, Johnston MV. Congenital anomalies of the central nervous system. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed. Philadelphia: Saunders 2016;2802-2819.
2. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, et al. Describing the prevalence of neural tube defects worldwide: a systematic literature review. Plos One 2016;11(4):1-31.
3. Back SA, Plawner LL. Congenital malformations of the central nervous system. In: Gleason CA, Devaskar SU. (eds). Avery's Diseases of the Newborn. 9th ed. Philadelphia: Elsevier 2012;844-868.
4. Tuncbilek E, Boduroglu K, Alikasifoglu M. Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. Turk J Pediatr 1999;41:299-305.
5. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-u.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. N Engl J Med 1999;341:1485-1490.
6. Food and Drug Administration. Food standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. Final Rule 21 CFR 1996; 131: 3702-3737.
7. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics 2008;122:398-417.
8. Leger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:363-384.
9. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, Tan DX, Cuzzocrea S, Chiurazzi P, et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. Pediatr Res 2001;50:756-760.
10. Greene S, Lee PS, Deibert CP, Tempel ZJ, Zwagerman NT, Florio K, et al. The impact of mode of delivery on infant neurologic outcomes in myelomeningocele. Am J Obstet Gynecol 2016;215(4):495.e1-495.
11. Cuppen I, Eggink AJ, Lotgering FK, Rotteveel JJ, Mullaart RA, Roeleveld N, et al. Influence of birth mode on early neurological outcome in infants with myelomeningocele. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;156:18-22.
12. Bulbul A, Can E, Uslu S, Bas EK, Sahin Y, Yılmaz A, et al. Effect of operation time on prognosis and defined additional anomalies among neonatal meningomyelocele cases. The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital, 2010;44(2):61-65.
13. Altas M, Aras M, Altas ZG, Aras Z, Serarslan Y, Yılmaz N. Retrospective analysis of neural tube defect patients. MKU Med J 2012;3(9):22-28.
14. Greene WB, Terry RC, DeMasi RA, Herrington RT. Effect of race and gender on neurological level in myelomeningocele. Dev Med Child Neurol 1991;33:110-117.
15. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. N Engl J Med 2007;357:135-142.
16. LaFranchi SH, Huang SA. Hypothyroidism. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed. Philadelphia: Saunders 2016; 2665-2675.
17. Reddy PA, Rajagopal G, Harinarayan CV, Vanaja V, Rajasekhar D, Suresh V, et al. High Prevalence of Associated Birth Defects in Congenital Hypothyroidism. Int J Pediatr Endocrinol 2010;2010:940-980.

18. Ritter S, Tani LY, Shaddy RE, Minich LL. Are screening echocardiograms warranted for neonates with meningomyelocele? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:1264–1266.
19. Baradaran N, Ahmadi H, Nejat F, El Khashab M, Mahdavi A. Nonneural congenital abnormalities concurring with myelomeningocele: report of 17 cases and review of current theories. *Pediatr Neurosurg*. 2008;44:353-359.
20. Flood HD, Ritchey ML, Bloom DA, Huang C, McGuire EJ. Outcome of reflux in children with myelodysplasia managed by bladder pressure monitoring. *J Urol* 1994;152(5 Pt 1):1574-1577.
21. Bauer SB, Hallett M, Khoshbin S, Lebowitz RL, Winston KR, Gibson S, et al. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *JAMA* 1984;252(5):650-652.
22. Aygun C, Vurucu S, Celik FC, Dagnar A, Tanyeri B, Kucukoduk S. Experience of a tertiary care center on 100 newborns with neural tube defects. *Turk J Pediatr* 2013;55:359-364.
23. Rodrigues AB, Krebs VL, Matushita H, de Carvalho WB. Short-term prognostic factors in myelomeningocele patients. *Childs Nerv Syst* 2016;32:675–680.
24. Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Akelma AZ, Ayyildiz A, Kutukoglu I, Malli DD, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of early-onset neonatal sepsis: a case-control study from a tertiary care center in Turkey. *Eur J Pediatr* 2015;174:809–815.
25. Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, Erener-Ercan T, Demir F, Tunc T, et al. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. *J Perinatol* 2015;35:39–45.
26. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:429e1–429ee.
27. Nasri K, Ben Fradj MK, Feki M, Kaabechi N, Sahraoui M, Masmoudi A, et al. Maternal 25-hydroxyvitamin D level and the occurrence of neural tube defects in Tunisia. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;134(2):131-134.
28. Okurowska-Zawada B, Kozerska A, Żelazowska B, Kułak W, Wasilewska A, Wysocka J. Serum 25-hydroxyvitamin D, osteocalcin, and parathormone status in children with meningomyelocele. *Neuropediatrics* 2012;43(6):314-319.