



# Meningomyelosele olgularımızda saptanan ek anomaliler ve operasyon zamanının prognoz üzerine etkisi

Ali Bülbül<sup>1</sup>, Emrah Can<sup>1</sup>, Sinan Uslu<sup>1</sup>, Evrim Kıray Baş<sup>1</sup>, Yüksel Şahin<sup>2</sup>, Adem Yılmaz<sup>3</sup>, Asiye Nuhoğlu<sup>4</sup>

## ÖZET:

Meningomyelosele olgularımızda saptanan ek anomaliler ve operasyon zamanının prognoz üzerine etkisi

**Amaç:** Yenidoğan kliniğine meningomyelosele tanısıyla yatırılan hastaların klinik özellikleri ile operasyon zamanının prognoz ve ölüm oranı üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2006-Aralık 2009 tarihleri arasında meningomyelosele tanısı ile yatırılan tüm bebekler çalışmaya alındı. Bebeklerin klinik özellikleri, defektin bölgesi, boyutu, ek anomali varlığı, operasyon zamanı, uygulanan tedavi modelleri, erken dönem hastalık ve ölüm oranı verileri ve yenidoğan dönemi (ilk 28gün) içindeki izlemleri prospektif olarak kaydedildi. Operasyon zamanının prognoz ve ölüm üzerine etkisi incelendi.

**Bulgular:** Çalışma süresince 40 bebek değerlendirildi. Bebeklerin %49'u kız, ortalama doğum ağırlığı 3280±450 g, boy 47,3±3,3 cm, baş çevresi 37,4±5,1 cm ve ortalama anne yaşı 25,1±5,2 yılı. Tüm grupta gebelikten önce folat desteği alan anne yoktu. Olguların %70'ine antenatal meningomyelosele tanısı konmuştu. Meningomyelosele %6 torakolomber, %6 servikal ve %85 lomber bölgedeydi. Meningomyelosele kesesinin ortalama çapı 5,6±2,1 cm iken %70 (n=28) bebekte cilt defekti vardı. Ek anomali olarak %50 (n=20) hidrosefali, %18 (n=7) pes ekinovarus, %17 (n=6) pelvikalsiyel ektazi, %7 (n=3) kalça eklemi displazisi, %7 (n=3) Arnold Chiari malformasyonu ve %7 (n=3) hidronefroz saptandı. Ortalama operasyon zamanı 3.5±2,1 gün, yatış süresi 10.8±7.2 gün ve antibiyotik kullanım süresi 7.2±3.2 gün idi. Yirmi bir olguya otolog cilt greft uygulaması yapıldı. Operasyon süresinin 3 günün üzerinde olan bebeklerde yatış süresi, uygulanan antibiyotik süresi ve komplikasyon oranının yenidoğan döneminde yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p 0,04; p 0,02 ve p 0,01).

**Sonuç:** Yenidoğan döneminde meningomyelosele tanısı alan hastaların tedavisinde ilk 3 gün içerisinde opere edilmesi hastanede kalış süresini, kullanılan antibiyotik süresini ve komplikasyon oranını anlamlı olarak azaltmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Yenidoğan, meningomyelosele, prognoz, operasyon zamanı, komplikasyon

## ABSTRACT:

Effect of operation time on prognosis and defined additional anomalies among neonatal meningomyelosele cases

**Aim:** Evaluation of clinical features, prognosis in early period, and effect of operation time in hospitalized neonates diagnosed for meningomyelosele was aimed.

**Material and Method:** All newborns hospitalized with meningomyelosele diagnosis between January 2006 and December 2009 were involved in the study. Clinical features, defective area, existence of additional anomalies, operation time, applied modalities of treatment, morbidity and mortality data were prospectively recorded in neonatal period. Effect of operation time on mortality and morbidity was evaluated.

**Results:** 40 patients were assessed throughout the study period, 49% of which were female. Mean birth weight, height, head circumference and mother age were found 3280±450 g; 47,3±3,3 cm; 37,4±5,1 cm, and 25,1±5,2 years respectively. Neither of the mothers were supplied folate support in whole group. 70% of the cases were diagnosed for antenatal meningomyelosele. The meningomyelosele was localized in thoracolumbar (6%), cervical (6%) and lumbar (85%) areas. Mean diameter for pouch of meningomyelosele was 5,3±2,5 cm, whereas 70% (n=28) of the babies had dermal defects. Hydrocephaly 50% (n=20), pes equinovarus 18% (n=7), pelvicalcial ectasia 17% (n=6), acetabular dysplasia 7% (n=3), Arnold-Chiari malformation 7% (n=3), and hydronephrosis 7% (n=3) accounted for additional anomalies. Mean time passed for surgical operation was 3.5±2.1 days; mean durations for hospitalization was 10.8±7.2 days, and for antibiotherapy was 7.2±3.2 days. 21 cases were applied autologous graft. Cases operated later than three days were longer hospitalized, they had longer antibiotherapies, and higher complication rates (p 0,04; p 0,02 and p 0,01 respectively) in neonatal period.

**Conclusions:** Surgical operation of patients diagnosed for meningomyelosele in neonatal period in no more than three days reduces durations for hospitalization and antibiotics usage, and complication rates significantly, as well.

**Key words:** Newborn, meningomyelosele, morbidity, time for operation, complication

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2010;44;61-65

<sup>1</sup>Uzm. Dr., <sup>4</sup>Klinik Şefi, Prof. Dr., Yenidoğan Kliniği, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

<sup>2</sup>Klinik Şef Muavini, Uzm. Dr., <sup>3</sup>Uzm. Dr., Beyin Cerrahisi Kliniği, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Dr. Ali Bülbül, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-373-5000/6601

Faks / Fax: +90-212-234-1121

E-posta / E-mail: drbulbul@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
12 Mart 2010 / March 12, 2010

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
31 Mayıs 2010 / May 31, 2010

## GİRİŞ

Nöral tüp defektleri (NTD) omurilik ve kraniumu içine alan yenidoğan döneminde en sık saptanan konjenital malformasyonlardan birisidir. Nöral kanalın erken dönemde kapanmaması ile anensefali ve ensefalosele gelişirken, kapanmanın geç döneminde olmamasıyla meningomyelosele, meningosele, miyelosele, spina bifida okülta, sirengomiyeli, dermal sinus ve gergin spinal kord gelişmektedir (1,2). Meningomyelosele ise gebeliğin ilk 26 gününde nöral kanalın posterior kapanma defekti nedeniyle gelişir (3).

NTD'nin gelişiminde etiyojoloji tam olarak bilinmemektedir. NTD'nin sıklığı ırk, etnik köken, coğrafik alan ve sosyoekonomik düzey ile değiştiği bildirilmektedir (4). Çalışmalarda genetik faktörlerin yanı sıra, gebeliğin ilk 4 haftasında annede ateş gelişmesi veya annenin sıcağa maruziyeti (sauna, sıcak küvette banyo), düşük sosyoekonomik düzey, prenatal dönemde çay tüketiminin fazla olması, annenin radyasyona maruz kalması ve annenin antiepileptik ilaç (valproat ve karbamazepin) kullanımının NTD gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (4,5,6) Annede folik asid, metiyonin, çinko ve selenyum eksikliğinin NTD oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (7-9). NTD'nin prevalansı Avrupa'da 1:1000 olarak bildirilirken, ülkemizde hastalığın prevalansı 3-9,5:1000 olarak bildirilmiştir (9-14). İngilterede 1960'lı yıllarda 1000 canlı doğumda 6 olan meningomyelosele sıklığı erken inutero tanı ile terminasyon uygulanması ve perikonsepsiyonel folat tedavisi uygulanması ile 1000 canlı doğumda bire inmiştir (12). Halen perikonsepsiyonel folat tedavisinin hangi mekanizma ile nöral tüp gelişimini engellediği bilinmemekte ancak folat uygulamasının meningomyelosele sıklığını %60-70 oranında azalttığı bilinmektedir (12).

Günümüzde prenatal olarak meningomyelosele sıklığını azaltmaya yönelik yoğun çalışmalar olmasına rağmen meningomyelosele ile doğan bebeklerin erken ve geç dönemdeki morbiditelerinin engellenmesine yönelik çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızın asıl amacı meningomyelosele saptanan olgularda erken dönem komplikasyonlar engellenmesinde operasyon zamanının önemini belirlemesi, ikinci amacımız ise meningomyelosele saptanan olguların klinik özelliklerinin ve risk faktörlerinin saptanmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2006-Aralık 2009 tarihleri arasında hastanemiz yenidoğan kliniğine meningomyelosele tanısıyla yatırılan bebekler alındı. Hastaların verileri prospektif olarak kaydedildi.

### Hasta seçimi

Belirlenen süre içerisinde meningomyelosele tanımlı tüm bebekler çalışmaya dahil edildi. Bebeklerin fizik muayene bulguları, tartı, boy ve baş çevreleri, doğum şekilleri, antenatal dönemdeki takipleri, antenatal tanı varlığı, annenin eğitim durumu, annenin yaşı, meningomyelosele ile birlikte ek anomali varlığı, meningomyelosele defektinin büyüklüğü, lokalizasyonu ve cilt defekti varlığı kaydedildi. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla yaşamın ilk 72 saatinde serum üre ve kreatinin değerlerine bakıldı. Hastalar yaşamın ilk 3 günü (ilk 72 saat) düzeltme operasyonu olanlar ve >3. gün düzeltme operasyonu olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların operasyon süresinin hastanede kalış süresi, uygulanan antibiyotik süresi ve erken morbidite üzerine etkisi değerlendirildi. Bebekler yenidoğan dönemi boyunca takip edilerek prognoz ve erken dönem komplikasyonlar değerlendirildi.

### Çalışma protokolü

Hastanemizde doğumun gerçekleştiği vakalarda, doğum sonrası en geç 6 saat içerisinde, beyin cerrahisi kliniği tarafından hastalar değerlendirilerek düzeltme operasyonunun ne zaman yapılacağı kararı verildi. Hastanemiz dışında doğan bebeklerde ise getirildiğinde enfekte olmuş açık kese varlığında profilaktik antibiyotik tedavisi (ampisilin+sefotaksim) başlanarak, tedavi sonunda beyin cerrahisi kliniği tarafından değerlendirilerek yapılacak girişim planlandı. Kapalı keselerde profilaktik antibiyotik tedavisi başlanmadı. Menenjit şüphesi olan bebeklere transfontanel ponksiyon ile beyin omurilik sıvısı (BOS) örneği alınarak incelendi. Bakteriyel menenjit tanısı BOS kültüründe üreme saptanması durumunda konuldu. Düzeltme operasyonu öncesinde hidrosefalisi olan bebeklere aynı seansta enfeksiyon yok ise ventrikülo-

peritoneal şant takıldı. Tüm bebeklere ek anomali varlığının incelenmesi amacıyla kraniyal ve abdominal ultrason yapıldı. Kalça eklemi muayenesinde patoloji saptanan bebeklerin kalça eklemi ultrason ile değerlendirildi. Bebeklerin nörolojik muayenelerinde özellikle alt ekstremitelerin duyuşal, motor ve derin tendon refleksleri ayrıntılı olarak kaydedildi.

## İstatistiksel Yöntemler

Hastaların klinik özellikleri demografik istatistik yöntemi ile değerlendirildi. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. SPSS 16.0 programı kullanılarak nonparametrik veriler ki kare testi ile, risk faktörlerinin belirlenmesi ve değişkenler arasındaki ilişki ise korelasyon analizi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel anlamlı fark kabul edildi.

## BULGULAR

Belirlenen süre içerisinde 40 hasta meningomyelozel tanısıyla çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri Tablo 1’de sunuldu. Annelerin %70’i antenatal takipliydi ve antenatal takiplerde meningomyelozel tanısı konmuştu. Gebelik öncesinde ve gebelik sırasında folik asit preparatı kullanan veya radyasyona maruz kalan anne yoktu. Antenatal tanı alan ailelerin tümü medikal terminasyon öneri-

sini kabul etmemişti. Çalışma grubunda annelerin büyük oranda eğitimsiz olduğu, annelerin %94’ünün sadece ilköğretim eğitimi ve/veya hiç eğitim almayan özelliğinde olduğu saptandı. Bebeklerde saptanan meningomyelozel lokalizasyonları, nörolojik bulgular ve uygulanan tedavi süreleri Tablo 2’de sunuldu.

Tüm hastaların ortalama operasyon zamanı, yatış süresi, antibiyotik tedavi süreleri Tablo 2’de sunuldu. Bebeklerin %70’inde (n:28) ağır cilt defekti nedeniyle otolog cilt grefti uygulaması yapıldı. Meningomyelozel ile birlikte en sık saptanan ek anomali hidrosefali (%50) idi (Tablo 2). Bebeklerin altısında pelvikalisyel ektazi ve üçünde hidronefroz saptandı. Tespit edilen ek anomaliler ile erken dönem komplikasyonlar arasında ilişki saptanmadı ( $r^2:0,17$ ). Tüm bebeklerin ortalama üre değeri  $24,7 \pm 9,1$  mg/dl ve kreatin değeri  $0,82 \pm 0,12$  mg/dl olarak normal sınırlarda saptandı. Böbrek yetmezliği saptanan olgumuz yoktu. İki bebekte (%5) nörolojik muayene normal saptandı (Tablo 2). Bir bebekte femur diyafiz kırığı geliştiği saptandı. Hidrosefali saptanan ve enfeksiyon bulgusu olmayan 20 bebeğe aynı operasyonda ventriküloperitoneal şant takıldı. Erken dönem komplikasyonu olarak 10 hastada mesane disfonksiyonu, 7 hastada konvülsiyon, 7 hastada bakteriyel menenjit, 6 hastada ağır hidrosefali, 3 hastada ventrikülit, 2 hastada yara yeri detaşmanı, bir hastada ise şant enfeksiyonu tespit edildi. Yenidoğan

**Tablo 1:** Meningomyelozel tanılı hastaların antenatal ve postnatal özellikleri

Hasta sayısı, n	40
Tartı, g*	3280 $\pm$ 450
Boy, cm*	47,3 $\pm$ 3,3
Baş çevresi, cm*	37,4 $\pm$ 5,1
<b>Cinsiyet, n (%)</b>	
Erkek	21 (53,1)
Kız	19 (46,9)
<b>Doğum şekli, n (%)</b>	
Sezaryan	26 (70)
Normal vajinal doğum	14 (30)
Gebeliğinde düzenli takipli anne sayısı, n (%)	28 (70)
Antenatal tanı konulan hasta sayısı, n (%)	28 (70)
<b>Annenin eğitim durumu, n (%)</b>	
Eğitimsiz	8 (20)
İlköğretim	29 (74)
Lise	3 (6)
Anne yaşı, yıl*	25,1 $\pm$ 5,2

\*Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi.

**Tablo 2:** Hastaların meningomyelozel lokalizasyonu, nörolojik bulguları, saptanan ek anomalileri ve tedavi süreleri.

Operasyon zamanı, gün*	3,5 $\pm$ 2,1
Yatış süresi, gün*	10,8 $\pm$ 7,2
Defektin çapı, cm*	5,6 $\pm$ 2,1
Antibiyotik süresi, gün*	7,2 $\pm$ 3,2
<b>Meningomyelozel lokalizasyon, n (%)</b>	
Lomber	34 (85)
Torakolomber	4 (10)
Servikal	2 (5)
<b>Nörolojik muayene bulguları, n(%)</b>	
Hipotoni	36 (90)
Arefleksi	4 (10)
Normal	2 (5)
<b>Saptanan ek anomaliler**, n (%)</b>	
Hidrosefali	20 (50)
Pes ekinovarus	7 (18)
Pelvikalisyel ektazi	6 (17)
Kalça eklemi displazisi	3 (7)
Hidronefroz	3 (7)
Arnold Chiari malformasyonu	3 (7)

\*Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi.

\*\*Her bir anomali toplam hasta sayısına oranlandı.

**Tablo 3:** Hastaların operasyon süresine göre erken dönem komplikasyonlarının değerlendirilmesi.

	Operasyon zamanı		p
	≥3 gün (n:28)	> 3 gün (n:12)	
Operasyon zamanı, gün*	2,3±1,2	7,3±1,8	0.01
Yatış süresi, gün*	7,3±5,8	14,7±4,9	0.04
Defektin çapı, cm*	6,1±3,2	5,5±2,5	0.56
Antibiyotik süresi gün*	5,6±1,1	13,6±5,4	0.02
<b>Erken dönem komplikasyonlar, n</b>			
Mesane disfonksiyonu	5	5	
Konvülsiyon	4	3	
Bakteriyel Menenjit	0	7	
Ventrikülit	0	3	
Ağır hidrosefali	3	3	
Femur diyafiz kırığı	1	1	
Şant disfonksiyonu	1	3	
Şant infeksiyonu	0	2	
Yara yeri detaşmanı	0	1	
Toplam komplikasyon sayısı	15	28	0.02

\*Değerler ortalama±standart sapma olarak verildi.

döneminde şant disfonksiyonu gelişen hastamız yoktu. Çalışmaya alınan bebeklerin yenidoğan dönemindeki izlemleri sonunda tümü salah ile taburcu edildi. Yaşamın ilk 3 gününde düzeltme operasyonu uygulanan bebeklerde anlamlı olarak yatış süresi, antibiyotik uygulama süresi ve erken dönem komplikasyonların anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Ülkemizde NTD sıklığının yüksek olduğu ve yapılan çalışmalarda 1000 canlı doğumda 3-9 bebekte saptandığı bilinmektedir (9-11). NTD gelişiminde düşük sosyoekonomik durum sıklığı artıran bir risk faktörüdür. Tüm dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalarda eğitim düzeyi düşük olan ailelerde NTD oranının yüksek saptandığı bildirilmektedir (9-11,15). Çalışmamızda benzer olarak %94 oranında annelerin eğitim düzeyinin düşük olduğu belirlendi.

NTD gelişiminde bilinen diğer bir risk faktörü olan folik asit eksikliğidir (12). Perikonsopsiyonel dönemden itibaren 0,4 mg folik asit desteği kullanımı ile nöral tüp defekti oranının %70 oranında azaldığı bildirilmektedir (12). Normal bir erişkin diyetinde bu gereksinimin ancak yarısını karşılayabilmektedir. Bu nedenle antenatal dönemde folik asit desteğinin sağlanması NTD gelişimini engellemede oldukça önem taşımaktadır. Bu nedenle gelişmiş ülkelerde son 20 yıldır tahıl ürünlerine standart olarak folik asit ilavesi yapılmaktadır (5). Çalışmamızda hiçbir anne gebe-

lik öncesi ve gebelik süresince folik asit desteği almamış olması, ülkemizde de tahıl ürünlerine folik asit desteğinin uygulanması gerekliliğini göstermekte olduğunu düşünmekteyiz.

Meningomyelosele prenatal dönemde ultrasonografi ile tanı alabilmektedir. Gebelik takibini düzenli yaptıran annelerde bu durum erken tespit edilebilmekte ve bebeğin erken dönemde terminasyonu mümkün olabilmektedir. Ancak ülkemizde aileler sosyo-kültürel nedenlerle medikal terminasyonu kabul etmemektedir (16). Çalışmamızdaki bebeklerin %70'ine antenatal meningomyelosele tanısı konulmuş olmasına rağmen önerilen medikal terminasyonu ebeveynler kabul etmemiştir.

Meningomyelosele bildirilen çalışmalarda en sık lomber bölgede (%69) saptanmaktadır (3). Çalışmamızda da %85 oranında lomber bölgede olması bu bilgiyi destekliyordu. Meningomyeloselede en sık görülen ek anomaliler hidrosefali ve Arnold Chiari malformasyonudur (17). Genellikle meningomyeloseleli bebeklerde artmış intrakraniyal basınç ile birlikte hidrosefali yaşamın ilk 1 ayında ortaya çıkmaktadır (3). Çalışma grubumuzda en sık eşlik eden anomali %50 oranıyla hidrosefali idi. Bu bebeklerde diğer sık saptanan anomali ise üriner sistem anomalisidir (18). Bu nedenle tüm meningomyelosele olgularının semptomları olmasa bile üriner sistemlerinin ultrasonografi ile değerlendirilmesi gereklidir (19). Hastalarımızda yaptığımız rutin ultrasonografi sonucunda altı bebekte pelvikalisyel ektazi saptarken, üç bebekte

de hidronefroz tanısı konuldu.

Meningomyelosele saptanan bebeklerde günümüzde erken ve agresif cerrahi yaklaşım uygulanması ile bu bebeklerde erken dönemde mortalite ve morbidite oranlarının azaldığı, uzun dönemde ise kognitif fonksiyonların daha iyi olduğu, uzun süreli bakım ihtiyacı ve idrar inkontinansı sıklığının azaldığı bildirilmektedir (20-23). Çalışma grubumuzda yenidoğan döneminde kaybedilen bebek yoktu. Erken dönem sorunların gelişiminde ilk 3 gün içerisinde düzeltme operasyonunun uygulanması sınır değer olarak saptandı. İlk 3 günde opere edilen bebeklerde hastanede kalış süresi ile uygulanan antibiyotik süresinin yanında sekonder komplikasyon olarak ortaya çıkan menenjit ve ventrikülit oranlarının anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Bu nedenle özellikle prenatal tanı alan olgularda, hızlı ve uygun tedavinin sağlandığı üçüncü dü-

zey merkezlerde doğumun gerçekleştirilmesinin sağlanması, bu bebeklerde erken dönem komplikasyon oranlarında ve hastanede kalış süresinde anlamlı bir azalma sağlanmasında etkili olacağı düşünüldü.

Sonuç olarak meningomyelosele morbidite oranı yüksek bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Öncelikle NTD gelişiminin engellenmesinde ulusal folik asit desteği programının sağlanması ve gebelik yaş grubundaki kadınların folik asit desteği konusunda eğitimlerinin artırılması gerekmektedir. Doğum sonrası dönemde meningomyelosele ilk 3 gün içerisinde opere edilmesi, hastanede kalış süresini ve erken dönem komplikasyon oranını azaltacaktır. Antenatal dönemde meningomyelosele tanılı bebeğe sahip olan gebelerin, erken ve multidisipliner yaklaşımın uygulanabileceği hastanelere doğumun gerçekleştirilmesi amacıyla yönlendirilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Robert HA. Congenital anomalies of the central nervous system. In: Behrman RM, Arvin AM, (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th ed. Philadelphia: Saunders, 2000, 1803-13.
2. Rowland CA, Correa A, Cragan JD, Alverson CJ. Are encephaloceles neural tube defects? *Pediatrics* 2006; 118: 916-923.
3. Back SA. Congenital malformations of the central nervous system. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA. (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005, 938- 959.
4. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia* 2003; 44: 4-13.
5. Yerby MS. Management issues for women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology* 2003; 61: S23-26.
6. Martínez de Villarreal LE, Arredondo P, Hernández R, Villarreal JZ. Weekly administration of folic acid and epidemiology of neural tube defects. *Matern Child Health J* 2006; 10: 397-401.
7. Essien FB, Wannberg SL. Methionine but not folinic acid or vitamin B-12 alters the frequency of neural tube defects in Axd mutant mice. *J Nutr* 1993; 123: 27-34.
8. Hambidge M, Hackshaw A, Wald N. Neural tube defects and serum zinc status. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 746-749.
9. Zeyrek D, Soran M, Cakmak A, Kocyigit A, Iscan A. Serum Copper and Zinc Levels in Mothers and Cord Blood of their Newborn Infants with Neural Tube Defects: A Case-control Study. *Indian Pediatr* 2009; pii: S097475590800132-1
10. Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikaşifoğlu M. Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. *Turk J Pediatr* 1999; 41: 299-305.
11. Onrat ST, Seyman H, Konuk M. Incidence of neural tube defects in Afyonkarahisar, Western Turkey. *Genet Mol Res* 2009; 8: 154-161.
12. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832-1835.
13. Crowe CA, Heuther CA, Oppenheimer SG, Barth LD, Jeffrey E, Reinhart S. The epidemiology of spina bifida in south-western Ohio--1970-1979. *Dev Med Child Neurol*. 1985; 27: 176-182.
14. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007; 357: 135-142.
15. Canfield MA, Ramadhani TA, Shaw GM, et al.; The National Birth Defects Prevention Study. Anencephaly and spina bifida among Hispanics: Maternal, sociodemographic, and acculturation factors in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009; [Epub ahead of print] PMID: 19334286.
16. Koszutski T, Kawalski H, Kudela G, Wróblewska J, Byrka-Owczarek K, Bohosiewicz J. Babies with myelomeningocele in Poland: parents' attitudes on fetal surgery versus termination of pregnancy. *Childs Nerv Syst* 2009; 25: 207-210.
17. Pinar H, Tatevosyants N, Singer DB. Central nervous system malformations in a perinatal/neonatal autopsy series. *Pediatr Dev Pathol* 1998; 1: 42-48.
18. Del Gado R, Perrone L, Del Gaizo D, et al. Renal size and function in patients with neuropathic bladder due to myelomeningocele: the role of growth hormone. *J Urol* 2003; 170: 1960-1961.
19. Elliott SP, Villar R, Duncan B. Bacteriuria management and urological evaluation of patients with spina bifida and neurogenic bladder: a multicenter survey. *J Urol* 2005; 173: 217-220.
20. Hunt GM, Holmes AE. Some factors relating to intelligence in treated children with spina bifida cystica. *Dev Med Child Neurol Suppl* 1975; 35: 65-70.
21. McLone DG. Continuing concepts in the management of spina bifida. *Pediatr Neurosurg* 1992; 18: 254-256.
22. Stein SC, Schut J, Ames MD. Selection of early treatment of myelomeningocele: A retrospective analysis of selection procedures. *Dev Med Child Neurol* 1975; 17: 311-319.
23. Idowu OE, Apemiye RA. Outcome of myelomeningocele repair in sub-Saharan Africa: the Nigerian experience. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150: 911-913.