

T. C. İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**SPİNA BİFİDALI OLGULARDA BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
BULGULARI İLE OKÜLER BULGULARIN İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

Dr. Onur Temizsoylu

UZMANLIK TEZİ



İSTANBUL-2017

T. C. İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**SPİNA BİFİDALI OLGULARDA BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
BULGULARI İLE OKÜLER BULGULARIN İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

Dr. Onur Temizsoylu

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Yard. Doç. Dr. Alev Koçkar

Yard. Tez Danışmanı

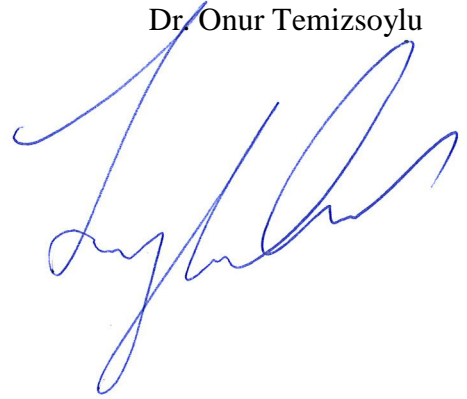
Yard. Doç. Dr. İbrahim Alataş

İSTANBUL-2017

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam sonucunda oluşturulduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynak listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve yazım haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Onur Temizsoylu



TEŞEKKÜR

Birlikte çalıŐmaktan feyz aldığım, eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocam Doç Dr. Erdal YüzbaŐıođlu'na, uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Tomris Őengör'e,

Öğrenim hayatım boyunca bu günlere gelmemde emeği geçen, bilgi ve tecrübelerinden daima faydalanmak isteyeceğim çok değerli hocalarım Doç. Dr. Rıfat Raiser, Yard. Doç. Dr. Elvan Alper Őengül'e,

Tezimin her aşamasında yanımda olan, yoğun ilgi, bilgi ve desteğini benden esirgemeyen sevgili hocam Yard. Doç. Dr. Alev Koçkar'a

Tez çalıŐmalarımın gerçekleşmesi sırasında bana sonsuz yardımı ve desteği olan sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim Alataş, Yard. Doç Dr. Hüseyin Canaz ve Yard. Doç Dr. Sadık Server'e,

Birlikte çalıŐmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, uzmanlık sürem boyunca birlikte çalıŐtığım bütün ekip arkadaşlarıma,

En önemlisi beni her zaman destekleyen ve hep yanımda olan aileme,

TeŐekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
BEYAN	IV
TEŞEKKÜR	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
TABLolar DİZİNİ	XI
RESİMLER DİZİNİ	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
ÖZET	XIII
SUMMARY	XIV
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. EMBRİYOLOJİ	1
1.1.1. Beyin Ventrikülleri Embriyolojisi	1
1.1.2. Optik Sinir Embriyolojisi	1
1.1.3. Oküler Motor Sistem Embriyolojisi	2
1.2. ANATOMİ	3
1.2.1. Beyin Ventrikülleri Anatomisi	3
1.2.2. Optik Sinir Anatomisi	5
1.2.2. Oküler Motor Sistem Anatomisi	8

1.3. FİZYOLOJİ	12
1.3.1. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Fizyolojisi	12
1.3.2. Görme Fizyolojisi	12
1.3.2. Oküler Motor Sinirlerin Görevleri	13
1.4. HİDROSEFALİ	14
1.4.1. Tanım	14
1.4.2. Hidrosefali Nedenleri	14
1.4.3. Hidrosefali'de Klinik Bulgular	15
1.4.4. Hidrosefali Tedavisi	16
1.5. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ	16
1.5.1. Tanım	16
1.5.2. Patofizyoloji	17
1.5.3. Nöral Tüp Defekti Çeşitleri	19
1.6. MENİNGOMİYELOSEL	20
1.6.1. Tanım	20
1.6.2. Epidemiyoloji	20
1.6.3. Genetik Faktörler	21
1.6.4. Genetik Dışı Faktörler	23
1.6.5. Tedavi	23

2. GİRİŞ ve AMAÇ	25
3. MATERYAL ve METOD	26
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	41
7. KAYNAKLAR	42

SİMGE ve KISALTMALAR

BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
ml	: Mililitre
NTD	: Nöral tüp defekti
cm	: Santimetre
dk	: Dakika
MM	: Meningomyelose
SB	: Spina Bifida
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
Lp	: Loop-tail
MTHFR	: 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz
MTR	: Metiyonin sentaz
MTRR	: Metiyonin sentaz redüktaz
MTHFD1	: Metilentetrahidrofolat dehidrogenaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BMP4	: Bone Morphogenetic Protein 4
Zic2	: Zinc finger protein of the cerebellum 2
VP	: Ventriküloperitoneal
D	: Diyoptri

°	: Derece
Δ	: Prizm Diyoptri
Kv	: Kilovolt
mas	: milliampere saniye
EO	: evans oranı
ET/XT	: ezotropy ekzotropy oranı

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Hidrosefali Nedenleri	15
Tablo 2. Spina Bifida Risk Faktörleri	24
Tablo 3. Evans oranı ile refraksiyon kusuru arasında ilişkinin incelenmesi	30
Tablo 4. Evans oranı ile optik disk bulgusu arasındaki ilişkinin incelenmesi	31
Tablo 5. Refraksiyon kusuru ile optik disk bulgusu arasındaki ilişkinin incelenmesi	32
Tablo 6. Evans oranı ölçümlerinin yaş gruplarına göre dağılımı	32
Tablo 7. Evans oranı ölçümlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması	33
Tablo 8. Refraksiyon kusuru ile yaş grupları arasındaki ilişkinin incelenmesi	34
Tablo 9. Evans oranı ile şaşılık arasındaki ilişkinin incelenmesi	34

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1. Optik Sinir Segmentleri	6

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Beyin Ventriküllerinin Anatomisi	3
Şekil 2. Lateral Ventrikül	4
Şekil 3. Dördüncü Kraniyal Sinir	10
Şekil 4. Zinn halkası ve ekstraoküler kaslar	11
Şekil 5. Primer Nörülasyon	18
Şekil 6. Sekonder Nörülasyon	18
Şekil 7. Spina bifida türleri	19
Şekil 8. Refraksiyon kusurunun yaş gruplarına göre dağılımı	33
Şekil 9. Hastaların refraksiyon ölçümlerinin sferik ekialan değerleri	35

Spina Bifidalı Olgularda Bilgisayarlı Tomografi Bulguları ile Oküler Bulguların İlişkilendirilmesi

Öğrencinin Adı: Onur Temizsoylu

Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Alev Koçkar

Yardımcı Tez Danışmanı: Doç. Dr. İbrahim Alataş

Ana Bilim Dalı: Göz Hastalıkları

ÖZET

Giriş : Spina bifida ülkemizde ve dünyada en sık görülen konjenital malformasyonlardan biridir. Gelişen tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen spina bifidalı hastalarda göz bulguları günümüzde oldukça sık görülmektedir. Çalışmamızda spina bifidaya hidrosefalinin eşlik edip etmemesinin ve hidrosefali derecesinin göz bulguları ile ilişkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç Ve Yöntem: Çalışmamıza İstanbul Bilim Üniversitesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na başvuran, daha önce bilgisayarlı tomografi bölüntüleri bulunan 37 hasta dahil edildi. Bu hastaların en son çekilen BT görüntüleri üzerinden ölçülen, indirekt yolla hidrosefali derecesini gösteren, Evans Oranı (EO) ölçümleri ve daha önceki göz muayenesi bulguları retrospektif olarak incelendi. Göz muayene bulgularından; refraksiyon kusuru, şaşılık ve optik disk bulguları çalışma için kullanıldı. Evans oranlarına göre 3 gruba ayrılan ($EO \leq 0.3$, $0.3-0.5$, ≥ 0.5) hastaların göz bulguları karşılaştırıldı. Ayrıca yaşlarına göre (yaş ≤ 1 , $1-3$, ≥ 3) 3 gruba ayrılan hastaların evans oranları ve refraksiyon kusurları karşılaştırıldı.

Bulgular : Hastaların göz bulgularının evans oranına göre değişmediği ve yaş ile evans oranında bir ilişki bulunmadığı tespit edildi. Ancak hastaların yaşı arttıkça refraksiyon kusurlarının arttığı gösterildi.

Sonuç : Çalışma sonuçlarımıza göre spina bifidalı hastalarda hidrosefali derecesinin göz bulgularına etki etmediği ancak bu hasta grubunda emetropizasyon sürecinin bozulabileceği düşünüldü.

SUMMARY

Introduction: Spina bifida is one of the most common congenital malformations in our country and in the world. Despite the developing diagnostic and therapeutic methods, ocular findings in spina bifida patients are quite common today. We aimed to investigate the spina bifida with or without hydrocephalus relation to ocular findings.

Materials and Methods: We included 37 patients who were previously referred to Istanbul Eye University Department of Ophthalmology and who had computed tomography scans. Previous ophthalmologic findings and Evans ratio (EO), which measures indirectly grade of hydrocephalus, measured on recent CT images of these patients were investigated retrospectively. From the eye examination findings; Refractive errors, strabismus and optic disc findings were used for the study. Patients were divided into three groups according to the Evans ratio ($EO \leq 0.3$, $0.3-0.5$, ≥ 0.5) and compared ocular findings of these groups. In addition, patients divided into 3 groups according to their age (age ≤ 1 , $1-3$, ≥ 3), the rates of evans and refraction defects were compared.

Results: It was determined that the eye findings of the patients did not change according to the rate of evans and there was no relation between age and evans ratio. However, refraction errors was seen more frequently as patient age increased.

Discussion : According to our study results, it was thought that the degree of hydrocephalus did not affect the ocular findings in patients with spina bifida. But the emmetropization could be deteriorated in spina bifida.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. EMBRİYOLOJİ

1.1.1 Beyin Ventrikülleri Embriyolojisi

Ventriküler sistem nöral tüpten tek bir kavite olarak gelişir. Bu sıvı dolu kavite; nöroporların kapanmasıyla amniyon sıvısından iletişimi keser. Bu kavitenin değişik bölgelerinde hücreler vaskülerize yapılara diferansiye olarak serebrospinal sıvıyı üretecek olan koroidal pleksusu oluştururlar. Spinal kordtaki *canalis centralis* ile beyindeki ventriküler sistem aynı embriyolojik yapıdan köken alır, yetişkinlerde de bu iki yapının içinde aynı serebrospinal sıvı dolaşır.

Nöroporlar kapanmadan önce nöral tüp amniyon sıvısı ile dolu iken, nöroporlar kapandıktan sonra bu boşluk nöral sistem elamanları ile dolar. Daha sonra sırasıyla dördüncü, lateral ve üçüncü ventriküllerde oluşan koroidal pleksus serebrospinal sıvıyı oluşturmaya başlar (1,2).

1.1.2. Optik Sinir Embriyolojisi

Optik sinir, fertilizasyon sonrası 4 haftada ön beyin kavitesi ile optik vezikülü birbirine bağlayan, geniş sirküler lümeneye sahip olan optik stalktan köken alır. Optik stalk optik vezikül içine invajene olur ve vezikül içinde sıkışarak optik diski oluşturur. Zamanla stalk lümeni uzayıp daralarak optik siniri oluşturur (3).

Optik disk üzerindeki glial hücreler çoğalarak Bergmeister Papillasını oluştururlar. Daha sonra hyaloid arterin involüsyona uğramasıyla bu yapıya gelen kan akımı bozulur ve atrofiye uğrar. Bu atrofının derecesi optik disk çukurluğunu belirler, atrofi totale

yaklaştışça disk ukurluğu büyür. Bazı vakalarda bergmeister papillası persistan kalarak, retinal arterlerin proksimalinde glial kılıflanma olarak görülür.

Optik disk myelinizasyonu embriyogenez sırasında santralden perifere doğru ilerler, tüm optik sinir myelinizasyonu doğum sonrasına kadar uzayabilir. Hastaların yaklaşık %1 inde oligodentrositler lamina cribrosayı geçerek intraoküler myelinizasyona neden olur (4).

Optik sinirin çapı ve boyu gestasyon sırasından adolesan döneme kadar büyür. Erişkinde optik sinirin intraoküler çapı 2mm iken ekstraoküler bölümünün çapı myelin kılıfın kalınlığına göre 3-4 mm arasında değişir. Boyu ise 40-50 mm arasındadır.

1.1.1. Oküler Motor Sistem Embriyolojisi

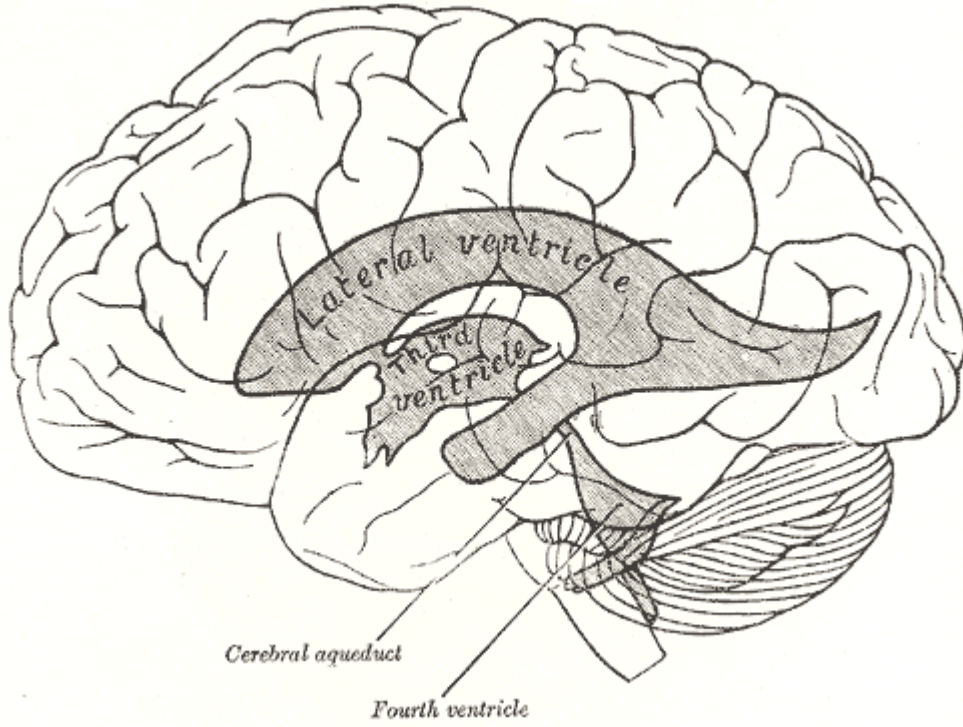
Tüm omurgalılarda olduğu gibi insanda da santral sinir sistemi nöral plaktan gelişir. Daha önce de anlatıldığı gibi nöral plak nöral tüpü oluşturur. Nöral tüpü boylu boyunca asimetrik bir şekilde büyüyerek  dilatasyon bölgesi oluşturur; prosensefalon, mezensefalon, rhombensefalon. Mezensefalonun bazal plağından *oculomotor* (III. kranial motor sinir) ve *trochlear* (IV. kranial motor sinir) sinirlerin nukleusu gelişir. Rhombensefalonun oluşturduğu ponsun bazal plağından ise *abducens* (VI. kranial motor sinir) gelişir (5).

Ekstraoküler kaslar ektoderm kaynaklı olmayan nadir perioküler dokulardan biri olmakla beraber prekordal plak bölgesindeki paraksiyal mezodermden köken aldığı düşünülmektedir. Kaslar kranial sinirlerin inervasyonlarına göre üç bölgeden köken alırlar; okülomotor sinirin inerve ettiği kaslar, süperior oblik kas ve dış rektus kası ayrı ayrı  bölgeden gelişir. Kasları oluşturan nc miyositler ekvatoryal bölgede sklerayı oluşturacak olan mezenkimal hücrelerin dışında gelişim gösterip anteriorda sklera ile birleşir. Tüm ekstraoküler kaslar gelişimlerini gebeliğin 6. ayında tamamlar. Kasları inerve eden kranial sinirlerin aksonları ise göç eden miyositleri takip ederek perioküler bölgeye gelirler (6).

1.2. ANATOMİ

1.2.1. Beyin Ventrikülleri Anatomisi

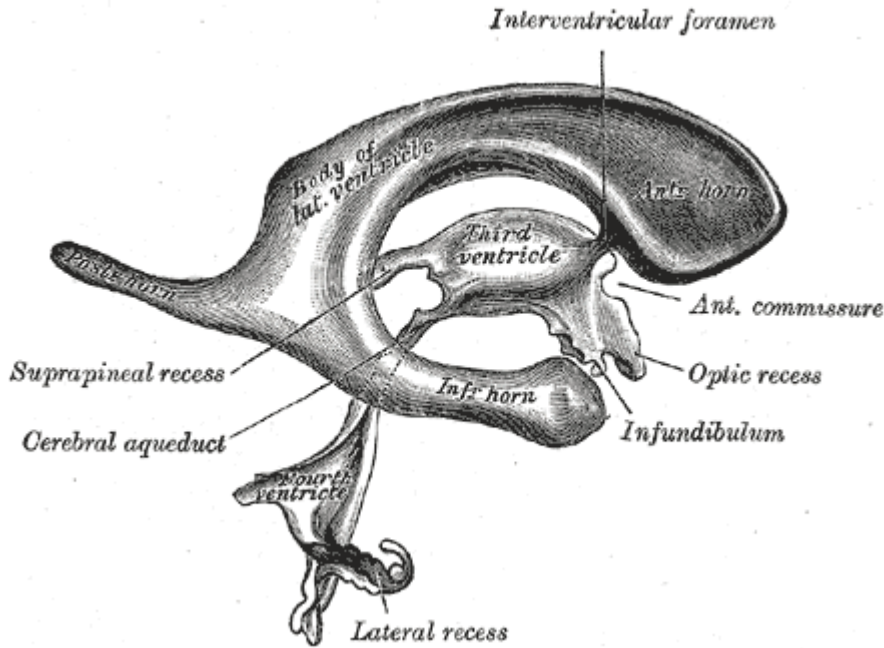
Beyinde birbirleriyle bağlantılı dört adet ventrikül bulunur; sağ ve sol lateral ventriküller, 3.ventrikül ve 4.ventrikül (Şekil-1). Lateral ventriküller ile 3.ventrikül arası bağlantı foramen Monro'lar ile sağlanır, 3. ve 4.ventriküller arası bağlantı ise aquaduktus sylvius ile sağlanır. Medulla spinalis içerisinde uzanan *canalis centralis* ile bağlantılı olan 4.ventrikül posteriorde *foramen magendi*, lateralde *foramen lusckha* larla subaraknoid aralığa açılır (7-10).



Şekil 1. Beyin Ventriküllerinin Anatomisi, Lewis(1918) Gray's Anatomy 20th ed

Her bir lateral ventrikül beynin derininde, talamus üzerinde C harfi şeklinde kıvrılır (Şekil 1). Frontal, temporal, oksipital hornlar, gövde ve atrium olmak üzere beş parçadan oluşur. Lateral ventrikül duvarlarındaki komşu yapılar, bu yapıya aynı zamanda şekil veren talamus, septum pellucidum, iki adet kaudat nükleus ve fornixtir (7-10).

Frontal horn(Kornu anterior), lateral ventrikülde foramen Monro'nun önünde yerleşen bölümdür. Gövde bölümü; foramen Monro'nun posteriorundan başlayıp , korpus kallosum ile fornixin birleşimine kadar uzanır. Atrium; gövdenin arka ucunda arka ve alt boynuzların ayrıldığı bölgedir. Oksipital horn (Kornu posterior), atriumdan posteriora oksipital lobun içine uzanır. Temporal horn (Kornu inferior); trigonum kollateraleden başlayıp, temporal lobların içine doğru kıvrılan bölgedir (7-10).



Şekil 2. Lateral Ventrikül Lewis(1918) Gray's Anatomy 20th ed

Üçüncü ventrikül; yan duvarları üstte talamus, altta hipotalamus tarafından yapılmıştır. Ön duvarını ise kiazma optikumdan anterior komissura kadar uzanan lamina

terminalis yapar. Kiazma ile bu laminanın alt kenarı arasında resessus optikus bulunur. Ventrikülün tabanını ise optik kiazma, infundibulum, tuber sinereum, 6 korpus mamillare ve subthalmus oluşturmaktadır. Ventrikülün tavanı stria medullarislerin arasına gerilmiş zayıf, ince bir pia tabakası ile örtülmüştür. Bu lamina tela koroideayı yapar. Bu tabakanın katlantıları ventrikülün içine üzüm salkımı şeklinde uzanarak koroid pleksusu meydana getirirler (7-10).

Dördüncü ventrikül romboid fossanın posteriordan velum medullare ile kapanmasından oluşmuş bir odacıktır. Dörtgen şeklinde olan romboid fossa 4. ventrikülün döşemesini meydana getirir. Yanlardan serebellar pedinküller ile sınırlanmıştır. Alt ucuna obeks, yan çıkamazlarına resessus lateralis denir (7-10).

Koroid pleksus vasküler desteğini anterior ve posterolateral koroidal arterlerden alır, 3. ventrikül içindeki kısmı ise posterior medial koroidal arter ve 4. ventriküldeki koroid pleksus ise posterior inferior serebellar arterden (PICA) beslenir. Venöz dönüşü koroidal ven ile internal serebral venlere olmaktadır. 4. ventrikül koroid pleksusu ve tela koroideayı drene eden medial ve lateral venöz segmentler ise serebellomedüller fissür veni ve inferior pedinkül venlerine dökülürler (7-10).

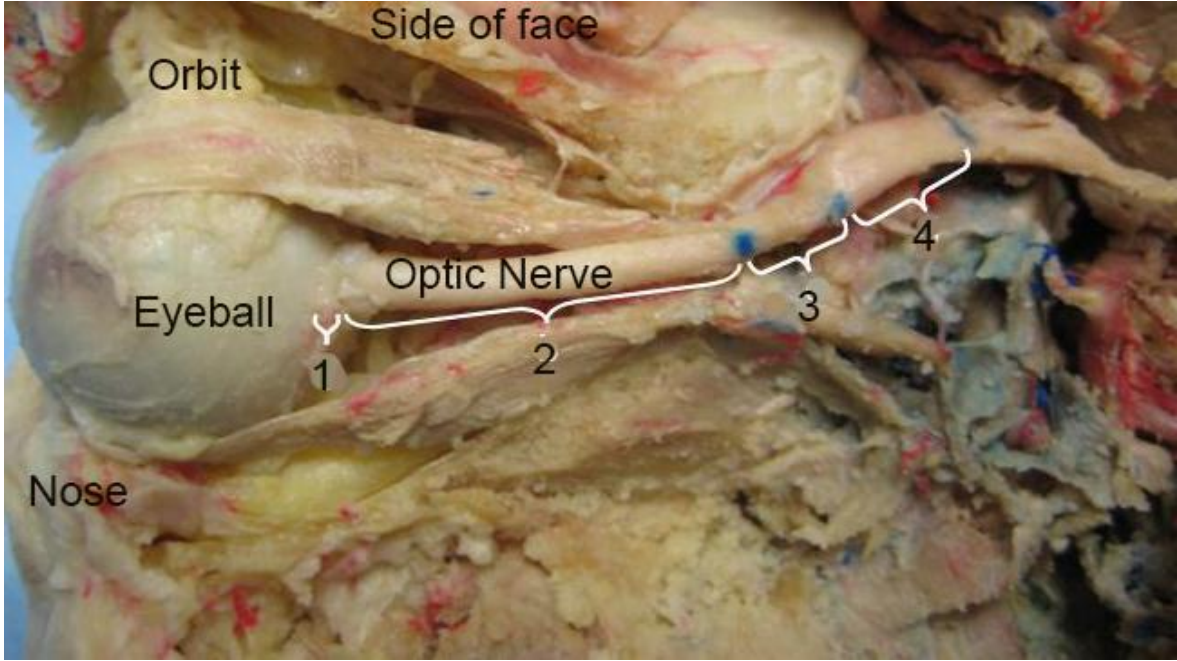
1.2.2. Optik Sinir Anatomisi

Optik sinir 4 bölüm şeklinde incelenebilir; intraoküler, intraorbital, intraosseöz ve intrakranial segmentler.

Optik sinirin intraoküler segmenti aslen retinal gangliyon hücrelerinden oluşturulur. Optik sinir başı sinir liflerinin nispeten daha yüksek olan göziçi basıncı bölgesinden daha düşük basınçlı retro-orbital bölgeye geçiş bölgesidir.

Lamina cribrosa glial doku ve bağ dokusundan oluşun 200-300 arasındaki deliklerinden optik sinir aksonlarının geçtiği özelleşmiş bir yapıdır (11,12). Lamina cribrosadaki sıkı bağlantılar yüksek göz içi basıncı ile daha düşük seviyede olan ve

genellikle intrakranial basınçla eşit kabul edilen, retro-orbital basınç arasında bir kalkan görevi görür (13,14).



Resim 1. Optik Sinir Segmentleri; intraoküler(1), intraorbital(2), intraosseöz(3) ve intrakranial segment(4), Dr. John B. Selhorst arşivinden

Optik sinirin intra orbital segmenti 25mm iken esnekliğe sahiptir, 9 mm lik propitozisi esneyerek kompanse edebilir (11).

İntraosseöz (intrakanaliküler) segment orbita apeksinde bulunan optik foramenden başlayan optik kanal içindeki optik sinir bölümüdür. İntrakranial bölüme yaklaştıkça genişleyen 10 mm uzunluğundaki optik kanal sfenoid kemiğin küçük kanadı tarafından oluşturulur. Optik kanal posterior ve medial yaklaşık 35 derece açı yaparak ilerler. Optik sinir optik kanala dura mater tarafından sıkıca bağlanmıştır, bu sıkı bağlantı frontotemporal travmalarda, indirekt travmatik optik nöropatiye neden olabilir. Optik kanal içinden optik sinir dışında, oftalmik arter, sempatik koroid pleksus filamentleri ve leptomeninkslerin

orbital uzantıları geçer. Optik kanalın üstünde frantal lobdan ayıran bir kemik tabaka yer alır, kanalın medial sınırını ise sfenoid sinüs ve posterior etmoidal sinüsler yapar.

Optik sinirin intrakranial parçası optik kanaldan çıktıktan sonra düzleşir, posterior-süperior-medial yönde uzanarak optik kiazmanın yapısına katılır. Bu segmentin uzunluğu 3 ila 16 mm arasında değişir (15). Proksimalde frontal lobun girus rektisi optik diskin üzerinden uzanır. Olfaktor tract optik sinirden anterior serebral ve anterior kominikan arterlerle ayrılır, lateralinde ise internal karotis arter bulunur (16-19).

Optik sinir en çok internal karotis arterin ilk dalı olan oftalmik arter tarafından beslenir. Oftalmik arter internal karotis arterden ayrıldıktan sonra posterior siliyer arterlere ve santral retinal arterlere dağılır (20). Optik sinirin kan akımı segmentine göre farklı arterler tarafından sağlanır. Optik sinir başı santral retinal arter tarafından beslenir. Lamina cribrosa bölgesinde ise kısa posterior siliyer arterler ve Zinn-Haller halkası tarafından sağlanır. Zinn-Haller halkası 4 ila 8 posterior siliyer arter, koroidal besleyici arterler, perinöral ve pial arterler tarafından oluşturulur ve nörooküler bölgedeki optik sinir etrafını sarar (21-26)

Orbital segment ise pial arterler aracılığıyla posterior siliyer arterler tarafından beslenir. Orbita apeksinde ise eksternal karotis arterin dalı olan orta meningeal arter tarafından gönderilen kollateraller de optik sinir beslenmesine destek olur (27,28). Optik sinir başının venöz drenajı ise retinal venöz sistem tarafından gerçekleştirilir.

İntrakanaliküler segment birçok arter tarafında beslenir; anteriorda oftalmik arter kollateralleri, posteriorda internal karotis arterden köken alan pial arterler, üstte ise hipoglossal arterler optik siniri besler.

İntrakranial segment ise interior karotis arter, süperior hipofizeal arter, anterior serebral arter ve anterior kominikan arter tarafından beslenir (29).

Kranial sistemi saran leptomeninksler (piamater, araknoidmater, duramater) gözden çıkan intraorbital bölümde optik siniri sarar. Duramater önde skleraya orbita apeksinde ise periost ve Zinn halkası ile birleşir ve optik kanal boyunca optik sinir etrafında uzanır. İntrakranial bölümde ise optik sinir etrafında yalnız piamater kalır. Optik sinir etrafında sarılı olan araknoidmater altında santral sinir sistemindeki subaranoid sıvı ile bağlantılı

olan yaklaşık 0,1 ml miktarında BOS (Beyin Omurilik Sıvısı) bulunur (30). İntrakranial basınç artışı durumlarında görülen papilödemin bu bağlantı aracılığıyla olduğu düşünülür (31).

Her iki optik sinir 45° açı ile seyrederek optik kiazmada birleşirler. Burada her iki optik sinirin nazal lifleri çaprazlaşır, temporal lifler ise kendi tarafında yoluna devam ederek aynı taraf optik traktusta seyrederek. Optik kiazma Willis poligonunun içinden geçmesi sebebi ile beslenmesi ön serebral ve komünikan arterler, posterior serebral ve komünikan arterler ve basiler arter aracılığıyla olmaktadır (32,33).

Optik sinir lifleri çaprazlandıktan sonra bir tarafın temporal lifleri ile karşı gözün nazal lifleri, o tarafın optik traktını oluştururlar. Optik trakt, lateral genikülat cisimden sonlanır. Lateral genikülat cisim her iki gözden gelen ilişkili sinyallerin birleştiği yerdir. Burada retina ganglion hücreleri nöron değiştirir. Bu nedenle optik traktın gerisindeki görme yolları hasarında fundus bakışında değişiklik izlenmez. Görme yolları, lateral genikülat cisimden sonra temporal ve parietal loblar içinden temporal ve parietal optik radyasyon aracılığı ile seyrederek kalkarin kortekse ulaşırlar. Üst retinal lifler temporal radyasyondan, alt retinal lifler ise parietal radyasyondan geçerler. Görmenin işlendiği primer vizüel korteks birçok serebral korteks alanı ile ilişkidir. Kalkarin korteks, diğer bir deyişle Brodmanın 17 nolu alanı, medial oksipital lobdadır. Beslenmesi orta ve posterior cerebral damarlar aracılığıyla olmaktadır (32-34).

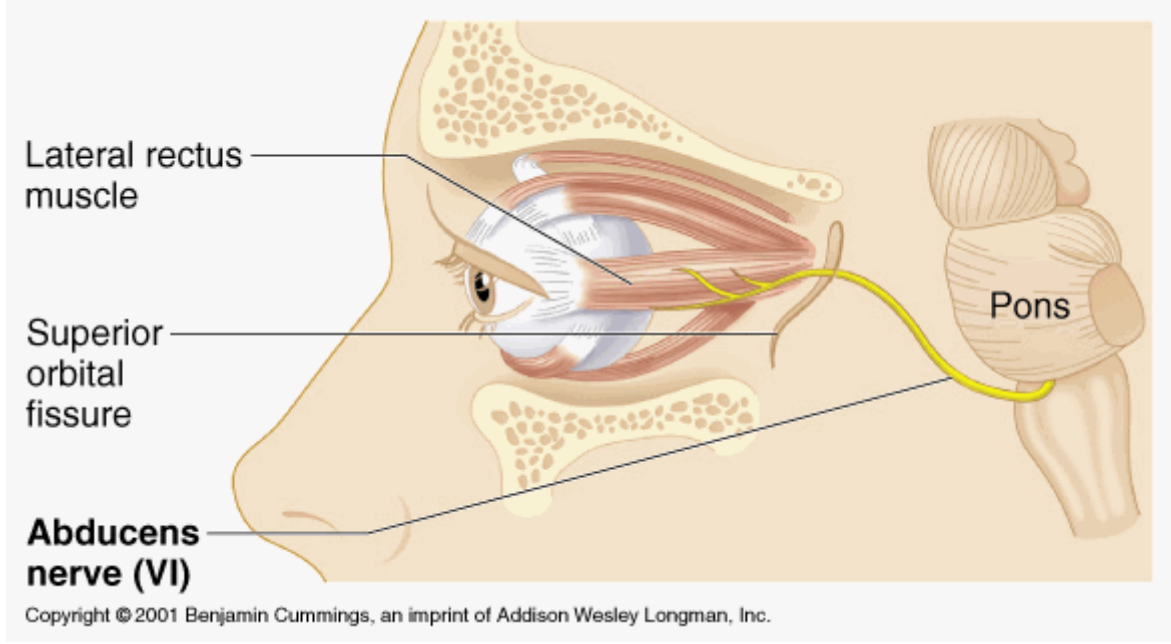
1.2.3. Oküler Motor Sistem Anatomisi

Oculomotor sinir (III.kraniyal motor sinir) iki çekirdekten köken alır; somatomotor inervasyonların köken aldığı *nuc.nn. oculomotorii* ve *peria nükleusu* ile birlikte bunu oluşturan parasempatik inervasyonların köken aldığı *nuc.accessorius nervi oculomotorii* (Edinger Westphal nükleusu). Mezensefalonda ventral periakuaduktal bölge hizasındaki oculomotor nükleustan başlayan yol, *nuc. ruber* ve *substantia nigra* dan geçerek fossa

interpedinkularise ulaşır. Burada a.cerebri posterior ile a.cerebelli superior arasında öne ve yukarı doğru ilerler. Daha sonra kavernöz sinüse geçip fossa cranii mediyı katederek fissura orbitalis superior'dan (Zinn halkası içinde) geçip, orbita'ya ulaşır.Orbita dışında superior ve inferior olmak üzere iki dal verir. Superior dal göz kapağı ve superior rectus kasını, inferior dal ise inferior oblik, medial ve inferior rektus kasını inerve eder (35-39).

Trochlear sinir (IV. kranial motor sinir) sadece somatik efferent lifler taşıyan tamamıyla motor bir sinirdir. Beyin sapının dorsumundan çıkan ve çapraz yapan tek sinir olması yönünden diğer kranial sinirlerden ayrılır. Mezensefalonda, periaquaduktal bölgedeki gri cevherin colliculus inferior hizasındaki nuc.n.trochlearis den köken alır. Mezensefalunun arka yüzünden çıkan trochlear sinir, pedunculus cerebellaris superior ve pedunculus cerebri'yi dolanarak ön yüze ulaşır, beyin tabanında öne doğru ilerler ve kavernöz sinüse girer. Sinus cavernosus'un içinde ve dış yan duvarında iken oculomotor sinirin hemen altında olarak ilerler. Daha sonra fissura orbitalis superior'dan geçip orbita'ya girer ve orbita iç yan duvarında seyrederek inerve ettiği kas olan m.obliquus superior'a ulaşır (35-39).

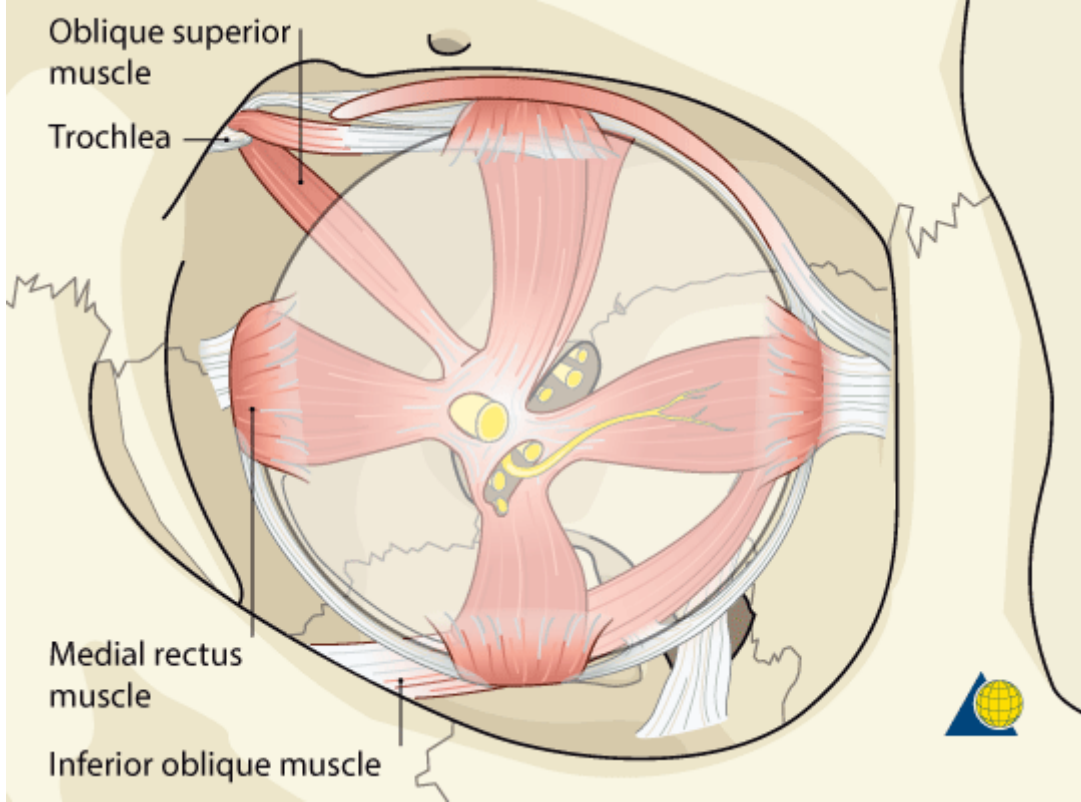
Abducens siniri de (VI. Kranial motor sinir) sadece somatik efferent lifler taşıyan tamamıyla motor bir sinirdir. Subaraknoidal boşlukta en uzun seyreden sinir olması nedeniyle kafa içi basınç artışından en sık etkilenen sinirdir. Lifleri, ponsun alt seviyelerinde 4. Ventrikülün tabanında kollükilus fasialis in hemen altındaki nuc.nervi abducentis ten köken alır. N.abducens lifleri, pons içinde öne doğru ilerleyerek, pons ile bulbus arasındaki sulcus bulbopontinus'un yaklaşık orta noktasından ponsu terk eder. Pons'tan çıkan sinirler, beyin tabanında sisterna pontiste ön doğru ilerler, dorsum sellae'nin dış yanından dura mater'i delerek, apex partis petrosa yakınlarında sinus cavernosus'a girer. Sinus cavernosus'un içinde ve a.carotis interna'nın alt dış yan tarafında öne doğru ilerler. Sinus cavernosus'dan çıkınca fissura orbitalis superior'dan zinn halkası içinden geçip orbita'ya girer ve orbita dışyan duvarında seyrederek inerve ettiği m.rectus lateralis'e ulaşır (35-39).



Şekil 3. Dördüncü Kraniyal Sinir (Abducens Siniri)

Ekstraoküler kaslar 4 adet rektus 2 adet oblik kas olmak üzere 6 adettir. Dört rektus kası orbita derinliğinden gelir ve kornea yakınında ekvatorun önünde skleraya tutunur. İki oblik kas ise orbitanın iç tarafında globu önden dolanır, oblik ve lateral olarak devam eder, globun temporal kısmında ekvatorun arkasında skleraya yapışırlar (40-42).

Rektuslar sirküler biçimde orjin alır, buna zinn halkası denir. İç ve dış rektüs kasları orbita duvarını takip edip giderken, alt rektus kası uzunluğunun ancak yarısı kadarından orbita duvarı ile temastadır. Üst rektus kası ile levator ve orbita tavanından ayrılır. Rektuslar, limbusa çeşitli mesafelerde skleraya yapışırlar ve yapışma yerleri bir spirale şekil meydana getirirler, buna tillaux halkası denir. Limbusa en yakın iç rektustur, sonra alt, dış ve üst rektus gelir. En düz yapışan iç ve dış rektustur. Üst ve alt rektusun yapışma çizgisi belirgin şekilde limbusa konvektir ve oblik olarak yukarı dışarıya doğru gider. Bu nedenle temporal uçları nazal uçlarına oranla limbusa daha uzaktır. Vertikal meridyene göre üst rektus tendonunun büyük kısmı (1/3 oranında) temporaldedir. Alt rektus çoğunlukla yapışma çizgisi temporalde yer alır (40-42).



Şekil 4. Zinn halkası ve ekstraoküler kaslar, www.aofoundation.org

Üst oblik kas, orbita apeksinden başlar. Üst medial duvarda trokleaya kadar öne doğru 40 mm ilerler. Burada tendonöz hale gelir. Trokleayı geçtikten sonra orbita iç duvarı ile 51 derecelik açı yaparak temporale döner. Üst rektusun altından geçip skleranın üst temporalinde arka yüzeye oblik olarak yapışır (40-42).

Alt oblik kas, ön nazal orbita tabanından başlar arka temporale doğru nazal orbita duvarı ile 51 derecelik açı yapacak şekilde seyrederek. Alt rektus kasının ventral yüzeyinde kılıfı ile birleşir ve Lockwood ligamanını yapar. Dış rektusun altında skleraya yapışmak üzere glob çevresinde yana ve arkaya doğru döner, maküla çevresinde globa yapışır (40-42).

1.3. FİZYOLOJİ

1.3.1. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Fizyolojisi

BOS, santral sinir sistemi içini dolduran berrak kokusuz, renksiz bir sıvıdır. BOS esas olarak koroidal pleksusta üretilmekle birlikte ventrikül yüzeyini döşeyen ependim hücrelerinde, beyin parankiminde ve spinal sinir kılıflarında üretim olmaktadır. BOS üretimi koroidal pleksuslarda ultrafiltrasyonla ve aktif transportla olmak üzere iki yolla üretilir. BOS'un özgül ağırlığı 37°C'de 1,006 olup pH'ı 7,32'dir. Günde çocuklarda 250 ml (0,17 ml/dk) BOS üretilirken, erişkinde yaklaşık 500 ml (0,35 ml/dk) üretilmektedir. Tüm sinir sistemi içindeki BOS hacmi yaklaşık 150 ml olup bunun büyük kısmı beyinde, 25-35 ml kadarı ise omurilikde bulunur (43,44).

BOS üretildiği ventriküler sistemden sisternlere doğru hareket eder, buradan da subaraknoid boşluğa geçerek araknoid granülasyonlardan emilip venöz sisteme dahil olur. BOS drenajı araknoid granülasyonlardan BOS basıncı belli bir seviyenin üzerine çıktığında emilir, bos üretimi ise BOS basıncına bu derece duyarlı değildir. BOS basıncı, oturur pozisyonda lomber bölgede 15-20 cm H₂O kadardır (43,44).

1.3.2. Görme Fizyolojisi

Işık gözde kornea, aköz humor, lens ve vitreustan geçerek ışık enerjisinin elektriksel sinyallere dönüştüren fotoreseptörleri ihtiva eden retinaya ulaşır. Bu elektriksel sinyaller daha önceki bölümlerde anlatıldığı şekilde vizüel kortekse kadar ulaşır. Fotoreseptör tabakasına ulaşan ışık biyokimyasal reaksiyonları başlatarak elektriksel değişikliklere neden olur.

Rodopsin gece görmeyi sağlayan rod tipi fotoreseptörlerde bulunur. Maksimum absorpsiyon spektrumu 500 nm civarındadır. Rodopsin, retinin (Vitamin A aldehid veya 11-cis-retinal) adı verilen karotenoid ile birleşen, opsin adı verilen renksiz bir proteinden oluşur. Rodlara düşen ışık, rhodopsin'in 11-cis-retinal bileşenini çeşitli aşamalardan geçerek all-trans-retinal haline dönüştürür. Bu şekilde oluşan all-trans-retinal daha sonra opsinden ayrılır, bu ayrıştırma sürecine foto-dekompozisyon denir. Daha sonra 11-cis-retinal, opsinden ayrılmış all-trans-retinalden ve kandan sağlanan A vitamini (retinal) yeniden oluşturulur. 11-cis-retinal, rodopsin oluşturmak üzere rod dış segmentinde opsin ile tekrar birleşir. Bu şekilde döngü tamamlanmış olur. Bu döngüde rodopsinin parçalanması ışığın etkisi altında gerçekleşirken, rejenerasyon süreci ışıktan bağımsızdır, ışık ve karanlıkta eşit derecede ilerlemektedir. Konilerde ise buna çok benzer bir süreç izler (45,46).

Aktive edilmiş rodopsin, ışığa maruz kaldıktan sonra, fotoreseptörlerde reseptör potansiyelinin oluşumuyla sonuçlanan bir dizi kompleks biyokimyasal reaksiyonu tetikler. Bunun sonucu olarak fotoreseptörlerin dış segment membranının sodyum geçirgenliği azalır, fotoreseptörler hyperpolarize hale gelerek uyarılmış olur ve vizüel kortekse kadar devam edecek olan görsel iletim başlar (45,46).

1.3.2. Göz Haraketlerinin Fizyolojisi

Göz orbita içinde altı ekstraoküler kas, suspensör ligamentler ve orbital yağ dokusu tarafından desteklenir. Tüm bu kuvvetler sonucu gözün primer pozisyonu ortaya çıkar. Primer pozisyonda glob üst rektus kası aksından 23° nazal açı yaparak durur. Bu açı rektus kaslarının sekonder ve tersiyer görevlerini yapmasını sağlar. Genel anestezi altındaki hastada ise göz, kas inervasyonları kaybolduğu için dinlenme pozisyonundadır, bu görme aksının orbital aksa kaydığı diverjans pozisyonudur (47).

Göz kasları hiçbir zaman tek başlarına kasılmazlar, bir uyum içinde çalışırlar. Cisimleri takip ederken aynı yöne bakışı sağlayan kaslar(agonist) kasılırken, ters yöne bakışı sağlayan kaslar(antagonist) gevşer. Tek gözün yaptığı hareketler düksiyon, iki gözün

birlikte yaptığı hareketler ise versiyon olarak tanımlanır. Gözün primer pozisyon dışında iki adet pozisyonu daha vardır; addüksiyon, abdüksiyon, elevasyon ve depresyon sekonder pozisyonlar, oblik olanlar ise tersiyer pozisyonlardır. Kasların farklı göz pozisyonlarında farklı görevleri olabilir (48,49).

Primer pozisyonda iç, üst ve alt rektus; addüksiyon, dış rektus, üst ve alt oblik; abdüksiyon, üst rektus ve alt oblik; elevasyon, alt rektus ve üst oblik; depresyon, üst rektus ve üst oblik; intorsiyon, alt oblik ve alt rektus; ekstorsiyon yaptırır (50).

1.4. HİDROSEFALİ

1.4.1. Tanım

Hidrocefali beyin omurilik sıvısının(BOS) yapımı ve emilim dengesinin bozulması sonucu, dilate serebral ventriküller ve subaraknoid boşlukta birikmesi ile seyreden bir bozukluktur (51).

Hidrocefali gelişimi üç mekanizmayla açıklanır; BOS dolaşım yollarında tıkanıklık, artmış BOS üretimi, yetersiz venöz drenaj (52).

Spina bifida hastalarında hidrocefali nedeni bos dolaşım yollarında tıkanıklık olmasıdır.

1.4.2. Hidrocefali Nedenleri

Tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo-1 Hidrosefali Nedenleri (53-56)

Konjenital	Edinilmiş
Myelodisplazi	Tümörler
Foramen Monro atrezisi	Menenjit
Nöral tüp defektleri	Enfeksiyon
Genetik anormallikler:	Hemoraji
Akuaduktal stenoz	Araknoid Kist
Dandy-Walker Kompleksi	Posterior fossa kisti
Diğer serebral ve spinal malformasyonlar	Travmatik beyin hasarı
	İdiyopatik

1.4.2. Hidrosefali’de Klinik Bulgular

Hidrosefali’de klinik bulgular yaşa göre değişim göstermektedir. Özellikle kranial sutureların açık olup olmaması semptomları değiştirir. Kranial sutureların açık olduğu 2 yaş altı olgularda en önemli semptom baş çevresindeki hızlı büyümedir.(Yenidoğan döneminde >2cm/hafta). Ayrıca fontanel kabarıklığı, kranial suturelerde açılma, skalp venlerinde dolgunluk, apne, bradikardi, oftalmopleji, kusma, iştahsızlık, kilo alamama, uykuya eğilim, frontal çıkıntı ve batan güneş manzarası görülebilir (57).

Kranial sütürlerin kapandığı vakalarda ise baş ağrısı, papil ödemi, kusma, şuur değişiklikleri, kişilik değişiklikleri, hafıza kaybı, okul başarısında düşme, irritabilite ve mental bozukluk görülebilir (57).

1.4.3. Hidrosefali Tedavisi

Tıbbi tedavi; hızlı gelişen hidrosefalide tıbbi tedavi yeteli olmamakla birlikte yavaş gelişen hidrosefali olgularında ve cerrahi tedavinin risk oluşturduğu olgularda denenebilir. Tıbbi tedavide hedef BOS üretiminden sorumlu olan karnonik anhidraz ve Na⁺/K⁺ATPaz enzimlerini inhibe etmek yada osmotik ajanlar kullanarak ters akım oluşturmaktır (58).

Cerrahi tedavi; cerrahi tedavide hedef tıkayıcı bir lezyon varsa eksize etmek, BOS un başka bir vücut boşluğuna drenajını sağlayan şant sistemleri kullanmak yada üçüncü ventrkl interpedünküler sisteme ağızlaştırmak drenajını sağlamaktır (59).

1.5. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ

1.5.1. Tanım

Nöral tüp defekti (NTD), embriyogenez sırasında ortaya çıkan ve nöral tüp kapanmasının morfojenetik olarak başarısızlığından kaynaklanan, merkezi sinir sisteminin ciddi doğum kusurudur. NTD'lerin tipi ve şiddeti, etkilenen omurga seviyesine göre değişir. Beyni oluşturan yapıların olduğu seviyede nöral tüp kapanma defektleri anensefaliye neden olurken omurilikte kapanmanın başarısız olması spina bifida ile sonuçlanır (60,61).

1.5.2. Patofizyoloji

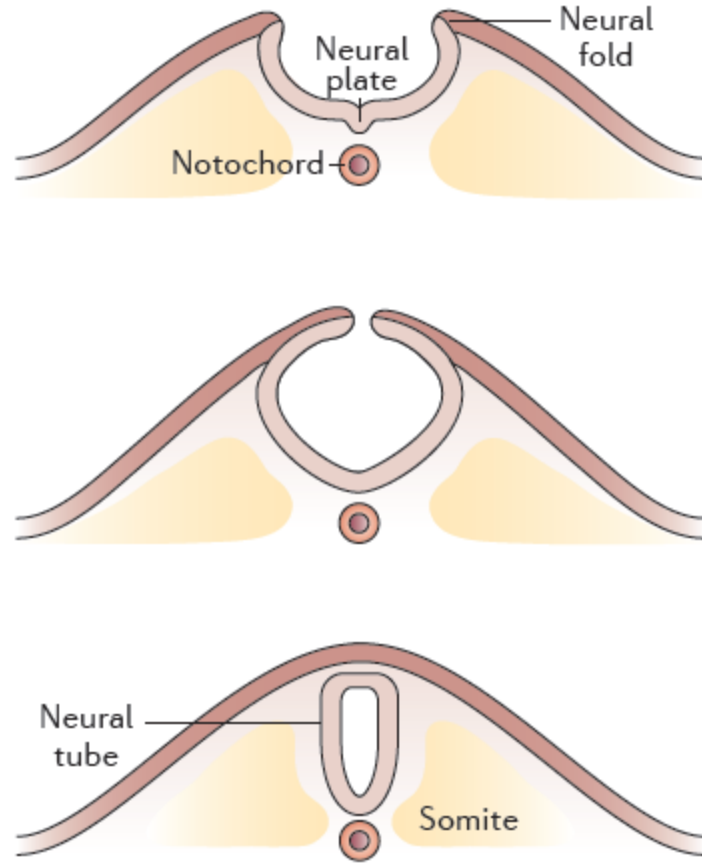
Patogeneizde embriyonik spinal bölgede nöral tüp kapanma defekti nedeniyle açık kalan nöral tüpün amniyotik sıvı ile uzamış maruziyeti rol oynar. İlk aşamada defekt altındaki nöral gelişim normal olabilse de uzamış amniyotik sıvı maruziyeti aksonal bağlantıları bozarak nöron harabiyetine neden olur (62).

Nöral tüp formasyonu iki fazda gerçekleşir; primer nörolasyon ve sekonder nörolasyon. Fertilizasyon sonrası 22. günde nöral ektodermden oluşan nöral plak katlanarak nöral oluk ve nöral tüpü oluşturmaya başlar. Primer nörolasyon denilen bu dönemde, ileride rostral kısımda beyin ve beyinciği kaudal kısımda ise omuriliği oluşturacak nöral tüp oluşumu gerçekleşir. Omuriliğin distal kısımları ise sekonder nörolasyon ile oluşurlar.

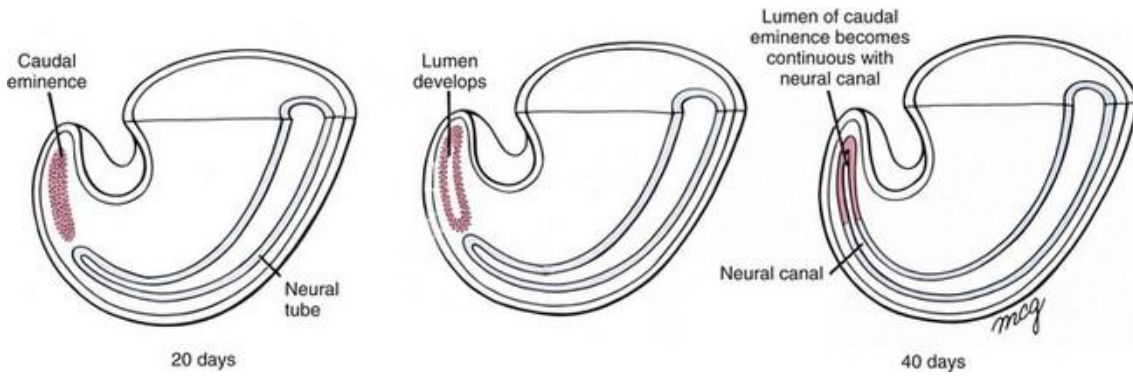
Primer nörolasyon önbeyinden başlar altbeyine ve omuriliğe boğru devam eder. Kranial kapanma 24. günde tamamlanırken spinal kapanma daha uzun sürer ve kaudal nöroporun kapanmasıyla 26. Günde bu dönem tamamlanır (63).

Nöral tüp defektleri ise primer nörolasyon evresinde dorsal bölgede nöral oluğun nöral tüpü oluşturmasındaki gecikme nedeniyle oluşur. Bu gecikme 22. günde başlarsa beyin ve omuriliğin tamamen dış dünyaya açık olma durumu 'kranioraşişizis' oluşur, yaşamla bağdaşmaz. Daha geç günlerde geciken nöral kapanma daha alt seviyelerde nöral tüp defektlerine neden olur.

Kaudal nöroporun kapanmasından sonra sakral ve koksigeal bölgede sekonder nörolasyon gerçekleşir. Sekonder nörolasyon dönemindeki problemler spinal disrafizme neden olur. Sekonder nörolasyon kapanma evresinden sonra gerçekleştiği bu evredeki defektler dış dünyaya açık değildir, üzeri cilt ile kapalıdır (63).



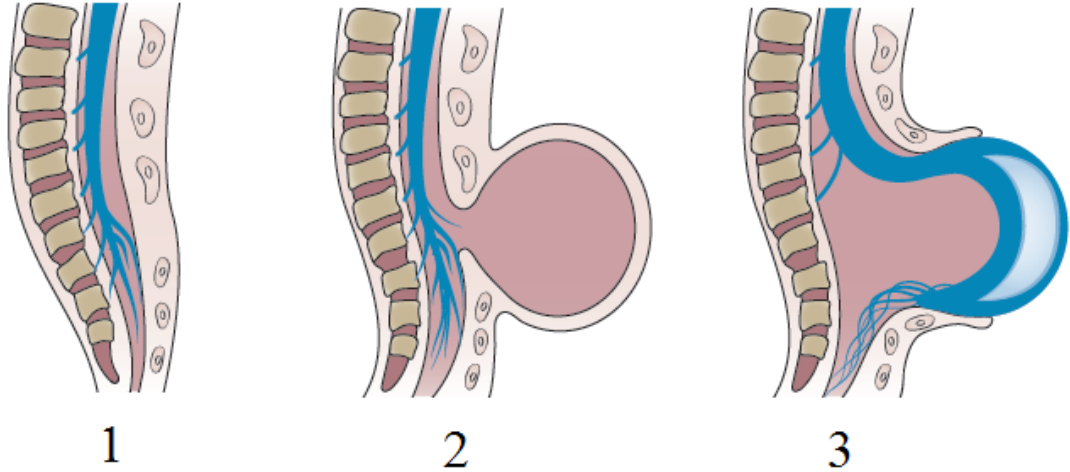
Şekil 5. Primer Nörülasyon, Nature Reviews | Disease Primers Volume 1 | 2015



Şekil 6. Sekonder Nörülasyon, Larsen WJ. *Human embryology*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1997

1.5.3. Nöral Tüp Defekti Çeşitleri

NTD ler kranial veya spinal kanal tutulumuna göre sınıflandırılır. Anensefali ve ensefaloselde sadece kranial tutulum varken kranioraşişizisde cranial ve spinal kapanma defekti bir aradadır. Spinal tutulumu ise genel bir tanım olarak spina bifida denir. Spina bifida tutulum lokasyonuna göre torakal, lumbal ve lumbosakral olarak ayrılabilir. Ancak daha önemlisi tutulum ağırlığına göre sınıflandırılmasıdır, üç formu vardır; meningomiyelosele, meningesel, spina bifida okülta (Şekil-7).



Şekil 7. Spina bifida türleri; Spina bifida okülta(1), Meningosel(2), Meningomiyelosele(3), Nature Reviews | Disease Primers Volume 1 | 2015

Meningomiyelosele, spinal kordun kese şeklinde cilde açılması nedeniyle oluşan, bacaklarda duysal ve motor kayıpla seyredilen spina bifidanın en ağır formudur. Meningosel, spinal kordun cilde protrüde olmaması sebebiyle fonksiyonel kayıpların daha seyrek görüldüğü formdur (64-66).

Spina bifida okulta ise spinal korda yalnızlıkla küçük bir açıklığın olduğu, fonksiyonel kaybın olmadığı hatta birçok insanda hayatın geç yaşlarına kadar tanı koyulamayan iyi seyirli spina bifida formudur (64-66).

1.6. MENİNGOMİYELOSEL

1.6.1. Tanım

Meningomyelose (MM), bebeğin sırtındaki keseden beyin zarları ve omuriliğin protrüde olduğu ağır bir spina bifida biçimidir. Açığa çıkan sinirler ve kaslar enfekte olabilir, bu nedenle doğumdan sonra cerrahi müdahale edilmesi gereklidir (67).

Meningomyeloseli hastalar lezyon seviyesinin altında motor ve sensoriyel fonksiyon kaybına neden olabilecek nörolojik defekte sahiptirler. Ayrıca fekal ve üriner inkontinans gibi nörolojik, pes ekinovarus, doğuştan kalça çıkığı, skolyoz ve kifoz gibi ortopedik defisitler görülebilir. Üst vertebra seviyelerinde lezyona sahip hastaların prognozları daha alt seviyedekilere göre anlamlı derecede kötüdür (68).

1.6.2. Epidemiyoloji

Spina bifida ortalama olarak 1000 doğumda 1 kez görülmekle birlikte bu sıklığı değiştiren birçok faktör vardır (69,70).

Spina bifidanın düşük sosyoekonomik düzeyli ailelerin çocuklarında daha sık görüldüğü bir çok çalışmada gösterilmiştir (71-76). Yüksek gelirli ve eğitilmiş annelerin konsepsiyon öncesi folik asit kullanma sıklığının fazla olmasının bunun sebeplerinden biri olduğu düşünülmektedir (77).

Yapılan meta analizde anne doğum yaşının 40 dan fazla ve 19 dan az olmasının nöral tüp defekti görülme sıklığını arttırdığı ortaya konmuştur (78). Spina Bifida (SB) sıklığında anne ırkına bağlı anlamlı farklılıklar bulunmuş olsa da bu farklılığın ne kadarının beslenmeyle ilgili, ne kadarının genetik faktörlere bağlı olduğu bilinmemektedir (79-81).

Pestisit ve ağır kimyasal maruziyeti olan ailelerin çocuklarında spina bifida sıklığı artmış olarak bulunmuştur (82,83).

Yapılan bir meta analizde erken gebelik dönemi hipertermisinin spina bifida sıklığını 1.92 kat arttırdığı gösterilmiştir (84).

1.6.3. Genetik Faktörler

Kalıtımsal faktörler NTD etiolojisinde önemli bir yere sahiptir. NTD insidansının popülasyonlar ve etnik gruplar arasında büyük ölçüde değişmesi bunu desteklenmektedir. Nöral tüp defekti görülme sıklığı birçok toplumda 1000 doğumda 1 iken, Galler'in güneyi ve Kuzey İrlanda da bu oran yaklaşık olarak 1000 doğumda 8 dir (85).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin Rocky Mountain ve Pasifik Kuzeybatı bölgelerinde ise bu oran 10000 de 1 e kadar düşmektedir (86).

Önceden etkilenmiş gebelikleri olan ebeveynlerin çocuklarında NTD'lerin görülme riski yalnızca bu ebeveynler için değil aynı zamanda birinci ve ikinci derece akrabaları için de yüksektir (87). Yerel nüfus prevalansı ve etkilenen aile bireylerinin sayısı arttıkça ilerde doğacak yeni aile bireylerinde NTD görülme riski artar (88-90). ABD'de kardeşlerdeki NTD'lerin görülme oranı yaklaşık %3'tür ve NTD'li her ilave çocuğun doğumuyla kabaca iki katına çıkar (91).

Bu epidemiyolojik veriler genetik faktörlerin NTD oluşumundaki etkisini desteklemektedir.

Loop-tail (Lp) geninde mutasyona uğrayan homozigot farelerde kranioşizis bulunduğu gösterilmiştir(92). Kıvrık kuyruklu mutant farelerde lumbosakral spina bifida ile birlikte veya olmadan ensefaloseli geliştirmesi daha olasıdır (93).

Ensefaloseli, meningeseli ve spina bifida'yı geliştiren fare mutant spotu Pax3 geninde bir mutasyona sahiptir (94).

Helwig ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, digenik kalıtımın NTD'lerin kalıtımını açıklamak için olası bir mekanizma olduğu gösterilmiştir (95).

NTD'ler, trizomi 13 and trizomi 18 akrokalosal sendrom, serebrosostomandibular sendrom, CHILD sendromu, Fraser sendromu, Jarko-Levin sendromu, Meckel-Gruber sendromu ve Waardenburg sendromu tip 1 ve 2'yi içeren birçok genetik sendrom ile ilişkilidir (96).

Folat metabolizmasına katılan genlerdeki değişiklikler NTD'ler için artmış risk ile ilişkilidir (97). 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), Metiyonin sentaz (MTR), Metiyonin sentaz redüktaz (MTRR), Metilentetrahidrofolat dehidrogenaz (MTHFD1) gibi enzimleri kodlayan genlerin spina bifida ile ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (98-101).

Bu genlerin bir kısmının annelik genotipi vasıtasıyla spina bifida riski üzerine etkilerini gösterebileceği, bir kısmının da embriyonik genotip yoluyla riskini gösterebileceğine dair kanıtlar vardır (102).

Folat mekanizması dışında, bone morphogenetic protein 4 (BMP4), NOG, SLUG, Zinc finger protein of the cerebellum 2 (Zic2) gibi nöral tüp gelişiminde yer alan genlerdeki ve leptin gibi metabolik yollarda görev alan genlerdeki mutasyonların da nöral tüp defekti patogenezinde rol oynayabileceğine dair çalışmalar vardır (103-107).

1.6.4. Genetik Dışı Faktörler

Birçok faktörün nöral tüp defekti ile ilişkili olduğu bilense de (Tablo 2) çok azının patolojik mekanizması ortaya konmuştur. Birçok genetik dışı faktörün genetik faktörlerin predispozanlığında etkili olduğu düşünülmektedir.

Bir potent histon deasetilaz inhibitörü olan valporik asitin, protein asetilasyon-deasetilasyon dengesini bozarak nöral plağın nöral tube dönüşmesini engellediğine ve bu yolla nöral tüp defekti sıklığını 10 kata kadar arttırdığına dair yayınlar bulunmaktadır. (108,109).

Bir fungal ürün olan fumonisinin sfingozin fosfat metabolizmasını etkileyerek indirekt yoldan folat kullanımını engellediği ve nöral tüp defektine neden olduğu düşünülmektedir (110,111).

Maternal diyabetes mellitusun hiperglisemiye bağlı NTD ini riskini arttırdığı bilirse de mekanizması henüz anlaşılamamıştır (125).

1.6.5. Tedavi

Miyelomeningosel hastalarda doğumdan hemen sonra lezyon değerlendirilmeli, lokalizasyonu, büyüklüğü ve BOS akıntısı olup olmadığı belirlenmelidir (138).

İdeal cerrahi yaklaşım ilk 24 saat içerisinde miyelomeningosel kesesinin kapatılması ve hidrosefali gibi eşlik eden patolojilerin tedavisidir. Cerrahi işlemlerin mevcut patolojik durumu düzeltemeyeceği unutulmamalıdır. Genel olarak kese önce kapatılıp, ventriküloperitoneal (VP) şant daha sonra gerekirse takılır. Ciddi hidrosefalinin eşlik ettiği olgularda, kese kapatılması ile eş zamanlı olarak VP şant uygulanabilir (139).

Miyelomeningosel tamirini takiben yenidoğanda hidrosefali gelişebilir. Bu durumda hangi hastanın ventriküloperitoneal şanttan yarar göreceğini belirlemek amacıyla baş

çevresi ve ventrikül genişliklerinin, takip eden birkaç hafta boyunca izlenmesi önerilmektedir (140).

Tablo-2 Spina Bifida Risk Faktörleri

Maternal Beslenme	Diğer Maternal Faktörler	Çevresel faktörler
Alkol kullanımı (112)	Sigara kullanımı (112)	Hava kirliliği (130,131)
Kafein kullanımı (113)	Hipertermi (122)	İçme suyu kirliliği (132)
Düşük folat alımı (114)	Düşük sosyo-ekonomik düzey (123)	Nitrat bileşikleri (133)
Düşük diyet kalitesi (115)	Maternal enfeksiyonlar (124)	Organik solventler (134)
Yüksek glisemik indeksli beslenme (116)	Pregestasyonal diyabetes mellitus (125)	Pestisitler (135,136)
Düşük metiyonin alımı (117)	Pregestasyonel obezite (126)	Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (137)
Düşük serum kolin değeri (118)	Psikolojik stres (127,128)	
Düşük serum B12 vitamini değeri (119)	Valproik asit kullanımı (129)	
Düşük C vitamini değeri (120)		
Düşük çinko alımı (121)		

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Spina bifida, embriyonik nöral tüp kapanma defektine bağlı olarak gelişen ayrışik spinal kolonla kendini gösteren bir konjenital malformasyondur. Aynı zamanda genetik ve çevresel faktörleri içeren kompleks bir etiyojijiye sahip bir nörojenetik hastalıktır (141).

Spina bifida ülkemizde ve dünyada en sık görülen doğumsal hastalıklardan biri olma özelliğini taşır (142,143).

Spina Bifidanın başlıca; meningomiyelosele, meningosele, spina bifida okülta olmak üzere üç formu vardır. Bunların arasında meningomiyelosele, spinal kordun kese şeklinde cilde açılması nedeniyle oluşan, bacaklarda duysal ve motor kayıpla seyredabilen spina bifidanın en ağır formudur (144).

Spina Bifidanın nörolojik, ürolojik, ortopedik birçok komplikasyonu olduğu gibi, en sık görülen komplikasyonlarından biri de oküler komplikasyonlarıdır. Hastalarda yüksek oranda Chiari tip II malformasyona bağlı hidrosefali ve arka beyin herniasyon riski bulunmaktadır (145).

Ambliyopi, strabismus, anizometri, optik atrofi, kortikal körlük, nistagmus gibi komplikasyonlar spina bifidalı hastalarda sıklıkla görülür (146). Oküler komplikasyonların, gelişen hidrosefaliye bağlı olduğu düşünülmektedir (147). Yapılan çalışmalarda, spina bifidalı hastalarda optik atrofi değişik oranlarda görülmektedir (148-151).

Optik atrofisi olan, hidrosefalisi olan ve spina bifidalı hastalarda gruplarında ayrı ayrı refraksiyon bozukluğunu araştıran çalışmalar vardır. Ancak daha önce yapılan hidrosefalinin derecesine göre oküler bulguları karşılaştıran bir çalışma olmadığı için, çalışmamızda hidrosefali derecesine göre oküler komplikasyonları karşılaştırmayı amaçladık.

Hastalarda hidrosefali ölçümleri ventriküler volum ölçümü, direkt olarak ventrikül hacmi veya ventrikül/beyin hacim oranı şekilde hesaplanabileceği gibi indirekt yoldan Evans oranı, Huckman ölçümü, minimal lateral ventriküler genişlik, lateral ventrikül açıklığı, frontal oksipital boynuz oranı gibi yöntemlerle hesaplanabilir (152,153).

Yenidoğanlarda ilk 48 saat içinde yapılan spina bifida defekt kapatma operasyonlarının kas paralizisi gibi nörolojik komplikasyonlarda azalmayı sağladığı ortaya konulmuştur. Bu saptamalardan yola çıkarak çalışmamızda hastalardaki hidrosefali miktarını ölçtük. Bu ölçümde, lateral ventriküllerin anterior boynuzları arasındaki transvers mesafenin iç kafatası çapına oranı olan Evans oranını kullandık (154,155).

Böylelikle oküler komplikasyonların erken cerrahi olan, dolayısıyla ventrikül genişlemesinin daha az olduğu hastalarda daha az görülebileceğini öngördük. Bunun için evans oranı ile gruplara ayrılmış hastalarda oküler komplikasyonları karşılaştırmayı amaçladık.

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza, İstanbul Bilim Üniversitesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na Şubat 2015 ile Ağustos 2016 arasında ayaktan başvuran, 0-13 yaş arası, 20'si erkek, 17'si kadın 37 spina bifida hastası dahil edildi. Hastalarımızın ortalama yaşı 3 yıl 2 ay idi.

Hastaların geriye yönelik olarak hasta kartlarından göz muayeneleri değerlendirildi. Hastaların yaşlarının küçük olmasından ve hasta kooperasyonunun azlığından dolayı görme keskinliği muayeneleri çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalarımızın refraksiyon ölçümleri %1 lik siklopentotat göz damlası (Sikloplejin) 15 dakika arayla 3 kez damlatıldıktan 45 dakika sonra, 2Win (Adaptica, Padua, Italy) el otorefraktometresi ile ölçüldü.

13 yaş üzeri ve izole oküler patalojiye sahip olan (konjenital glokom, konjenital katarakt gibi) hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Elde taşınabilir bir kızılötesi videorefraktör olan 2Win, binoküler kızılötesi fotorefraksiyonu ölçerek bakış yönünü, oküler hizalamayı, pupil çapını, pupil mesafesini ve iki göz arasındaki akomodasyon dengesini değerlendirir. Binoküler veya monoküler ölçümler yapabilir, sferik ve silindirik ölçüm aralığı -5.00D ile 5.00D arasındadır. Ölçüm aralığının dışındaki sonuçlar "*hiperopia*" veya "*miopia*" olarak gösterilir. Bu hastalarda ve kooperasyon problem dolayısıyla ölçüm yapılamayan hastalarda refraksiyon manuel retinoskopi ile değerlendirildi.

Bu cihaz kızılötesi hedef refraktif hataya bağlı yansıma görüntüsünü sağlar. Refraksiyon, 1 metreden binoküler hizalama kornea refleleri kullanılarak sürekli izlenip dört farklı meridyenden alınan ölçümlerle gerçekleştirilir. Dim ışığı, gerekli olan 4 ila 7 mm çapındaki pupil boyutunu sağlar.

Muayene eden kişi cihazı iki eliyle yatay olarak hastanın gözlerine doğru tutar. Hastaya cihazın objektifinin ortasındaki küçük orta hedefi tespit etmeleri talimatı verir. Muayene eden kişi korneal refleleri odaklayarak ölçüm mesafesini ayarlar. Hastanın pupillerinin etrafında iki yeşil daire ve yatay bir çizgi görülür. Daha sonra cihaz ölçümleri ekranda görüntüler (<http://www.adaptica.com/products/2win>, Erişim tarihi: 20 Aralık 2016)

Çalışmamızda, üretici tarafından tavsiye edildiği gibi, ölçümler yalnızca güvenilirlik endeksinin 5'in üstünde olması durumunda kaydedildi (maksimum 9). Güvenilirlik endeksi 5 veya daha düşük olduğunda ölçüm tekrarlandı. Ölçüm hassasiyeti güç için 0.25 D, eksen için 5 derece olacak şekilde ayarlandı. İki doğru ölçümün ortalaması alınarak veriler kaydedildi.

Hastaların şaşılık muayeneleri hirschberg, açma-kapama ve alternan kapama testleri ile yapıldı. Hirschberg testinde yarım metre uzaklıktan hastanın göz hizasında kalem ışığı tutularak hastaya ışığa bakması söylenir. Işığın kornealar üzerine düşen refleksi subjektif

olarak değerlendirilir. Her iki gözde kornea ortasına düşen refle 0°(derece) olarak not edilir, hastanın ortoptik olduğunu ifade eder. Bu yöntemde korneadan yansıyan refletin 1 mm sapmasının 7 ° veya 15 Δ (prizm diyoptri) e karşılık geldiği öngörülür. Bu nedenle, pupil kenarındaki refle pupilla merkezinden (4 mm'lik bir pupilde) yaklaşık 2 mm'dir ve bu sapma 15 ° veya yaklaşık 30 Δ deviasyona karşılık gelir. İrisin ortasına düşen refle pupilla merkezinden yaklaşık 4 mm uzaklıktadır, yaklaşık 30 ° veya 60 Δ deviasyona denk gelir. Benzer şekilde, limbustaki bir refle yaklaşık 45 ° veya 90 Δ lik bir deviasyona işaret eder. Korneanın temporaline düşen refleler ezotropyayı, nazaline düşen refleler ise ekzotropyayı düşündürür (156).

Daha sonra hastalara açma-kapama testi yapıldı. Bu yöntemde gözlerin önüne bir engelleyici konularak gözler tek tek kapatılıp açılır. Bir göz kapatıldığında diğer gözün hareketine bakılır. Diğer gözde hareket yok ise tropya olmadığı düşünülür. Hareketin geliş yönü temporalden nazale doğru ise ekzotropyaya, nazalden temporale ise ezotropyaya olduğu düşünülür. Bu test aynı zamanda alternasyon değerlendirilmesinde kullanılır. Alternasyonu olmayan kaymalarda, kayan göz sadece tercih edilen göz kapatıldığında fiksasyon yapabilir.

Şaşılık muayenesinde son olarak alternan kapama testi yapıldı. Alternan kapama testi, gözler, aynı anda ikisi birden açık olmayacak şekilde, ard arda kapatılarak yapılır. Forya varlığında kapatılan göz açıldığında, göz kayma yönünden başlayan bir hareketle göz ortoforik pozisyona gelir. Bu hareket hastada forya varlığını düşündürür; nazalden gelen hareket ezoforyayı, temporalden gelen hareket ekzoforyayı işaret eder.

Şaşılık muayenesi sırasında, hastalarda fiksasyon ve nistagmus olup olmadığı not edildi. Siklopentolat ile yeterli dilatasyon sağlanamayan hastalara ek olarak %0,05'lik tropikamid (Tropamide) damla kullanılarak dilatasyon sağlandı. Kooperasyon sağlanan hastalarda biyomikroskop ile, 3 yaşın altında olan ve 3 yaşın üstünde olup kooperasyon sağlanamayan hastalara ise binoküler indirekt oftalmoskop ile kapak, konjonktiva, ön-arka kamara ve fundus muayenesi yapıldı. Fundus muayenesi için biyomikroskop kullanılan hastalarda 90 D, binoküler indirekt oftalmoskop kullanılan hastalarda 20 D mercekler kullanıldı. İndirekt oftalmoskopi için Welch-Allyn marka WA 12500 model binoküler indirekt oftalmoskop kullanıldı.

Hastalarımızın Şişli Florence Nightingale Hastanesi'nde en son çekilen kontrol bilgisayarlı tomografileri (BT) görüntüleri üzerinden ön-arka optik kanal çapı ve evans oranı ölçümleri yapıldı. Tüm hastalar için The Somatom Sensation 16 (Siemens, Forchheim, Germany) bilgisayarlı tomografi cihazı kullanıldı. Bu hastalar için radyolojik kullanılan değerler; kilovolt (peak), 100kv; milliampere second, 150mas;kesit kalınlığı 0,67mm; kesit aralığı 0,4mm idi.

Beyin cerrahisi uzmanı tarafından geriye dönük olarak değerlendirilen bilgisayarlı tomografi görüntüleri, evans oranını belirlemek amacıyla incelendi. Aksiyel düzlemde, her iki lateral ventrikülün ön boynuzlarının en geniş olduğu bölgedeki dış duvarları arasındaki mesafe ölçüldü. Daha sonra bu mesafe, kranyumun iç tabularının arasındaki mesafeye bölünerek evans oranı elde edildi. Evans oranının ≥ 0.3 olması, hastalarda hidrosefali olduğunu düşündürdü. Hastalar evans oranlarına göre üç gruna ayrıldı; <0.3 , $0.3-0.5$ ve >0.5 .

Araştırmanın amacı doğrultusunda verilerin analiz edilmesinde parametrik (ANOVA ve bağımsız örneklem t estisi) ve parametrik olmayan testler (Mann-Whitney U ve Ki-kare testi) kullanılmıştır. Parametrik testler kullanılmadan önce veri setinde normal dağılımı güçleştiren aykırı değerlerin bulunup bulunmadığı incelenmiştir. Bunun için veriler standardize değerler olarak kaydedilmiş ve ± 3 aralığının dışında herhangi bir değere rastlanmamıştır. Daha sonra, her bir bağımlı değişkenlerin gruplara göre dağılımı Kolmogorov-Smirnova ve Shapiro-Wilk normallik testleri ile incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre normal dağılım varsayımını karşılayan veri setleri için parametrik, karşılamayan veri setleri için parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Araştırmanın amacı doğrultusunda kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Araştırmada bağımsız örneklem t testinde etki değeri hesaplamak için Cohen d değerleri hesaplanmıştır. 0-0,2 arasındaki d değerleri düşük etkiyi, 0,5 civarı d değerleri orta etkiyi ve 0,8 ve daha büyük d değerleri ise geniş etkiyi göstermektedir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 37 hastadan 6 sında kooperasyon eksikliği nedeniyle refraksiyon ölçümü alınamadı, kalan 31 hastanın 61 gözünden alınan ölçümlere göre 19 hastada (%31) refraksiyon kusuru saptandı. Bu gözlerin 6'sında hipermetropi (%31), 2'sinde miyopi (%10), 11'inde izole astigmatizma (%57), 3'ünde ise hipermetrop+astigmatizma (%15) tespit edildi.

Hasta bazında değerlendirilecek olunursa 31 hastanın 10'unda (%32) refraksiyon kusuru saptandı. Bu hastaların 1'inde (%10) miyopi, 1'inde (%10) hipermetropi, 2'sinde hipermetropi ve astigmatizma (%20), 6'sında ise izole astigmatizma (%60) saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 38 hastanın bilgisayarlı tomografi bulguları incelendi. Bir hastada araknoid kist nedeniyle evans oranı(EO) ölçümü yapılamadı, kalan 36 hasta evans oranına göre gruplara ayrıldığında 8 hastada $EO \leq 0.3$, 20 hastada $0.3 < EO < 0.5$, 8 hastada $EO \geq 0.5$ bulundu.

Evans oranı ile refraksiyon arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile incelendi (Tablo 3).Bu test için hem evans ölçümü, hem de refraksiyon ölçümü yapılabilen 30 hastanın 59 gözü karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlara göre, evans oranı ile refraksiyon kusuru arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı görüldü ($\chi^2 = ,71, p > ,05$).

Tablo 3. Evans oranı ile refraksiyon kusuru arasında ilişkinin incelenmesi

		Refraksiyon Kusuru		Toplam	χ^2	p
		Yok	Var			
Evans Oranı	.30 ve altı	7	5	12	0,71	0,70
	.31-.49 arası	25	10	35		
	.50 ve üstü	8	4	12		
Toplam		40	19	59		

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların fundus muayeneleri yapıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların makülaları doğal görünümde, retinaları yatışıktı. Bu fundus bulguları içinden yalnız optik disk bulguları kullanıldı. Hastaların 5'inde (%13) bilateral optik diskler soluk görünümdeydi, 1'inde (%2) optik disk sınırları silik görünümde, 1'inde (%2) ise optik disk ödemi bulguları vardı. İstatistikte kullanılırken, optik diskinde bulgu olan tüm hastalar için 'pozitif optik disk bulgusu' olarak gruplandırıldı.

Evans oranı ile optik disk bulgusu arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile incelendi (Tablo 4). Elde edilen sonuçlara göre, evans oranı ile optik disk bulgusu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı görüldü ($\chi^2 = 3,60$, $p > ,05$).

Tablo 4. Evans oranı ile optik disk bulgusu arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Optik Disk		Toplam	χ^2	p
		Bulgusu				
		Negatif	Pozitif			
Evans Oranı	.30 ve altı	7	1	8	3,60	0,17
	.31-.49 arası	14	6	20		
	.50 ve üstü	8	0	8		
Toplam		29	7	36		

Optik disk bulgusu ile refraksiyon kusuru arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile incelendi (Tablo 5). Elde edilen sonuçlara göre, optik disk bulgusu ile refraksiyon kusurunun olup olmaması arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu görüldü ($\chi^2 = 5,85$, $p < ,05$). Bu sonuca göre optik disk bulgusu olan hastalarda refraksiyon kusuru daha az sıklıkta görülmektedir.

Tablo 5. Refraksiyon kusuru ile optik disk bulgusu arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Fundus		Toplam	χ^2	p
		Yok	Var			
Refraksiyon	Yok	14	9	23		
Kusuru	Var	11	0	11	5,85	0,02
Toplam		25	9	34		

Hastalar yaşlarına göre gruplara ayrıldığında; 10 hastanın (%27) 1 yaş altında, 16 hastanın (%43) 1-3 yaş arasında, 11 hastanın (%29) 3 yaşından büyük olduğu görüldü. Hastaların yaş ortalaması 3 yıl 2 ay idi.

Evans oranlarının yaş gruplarına göre dağılımı Kolmogorov-Smirnova ve Shapiro-Wilk normallik testleri incelendi (Tablo 6). Elde edilen sonuçlara göre evans oranı yaş gruplarına göre normal dağılım göstermekteydi ($p>,05$).

Tablo 6. Evans oranı ölçümlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

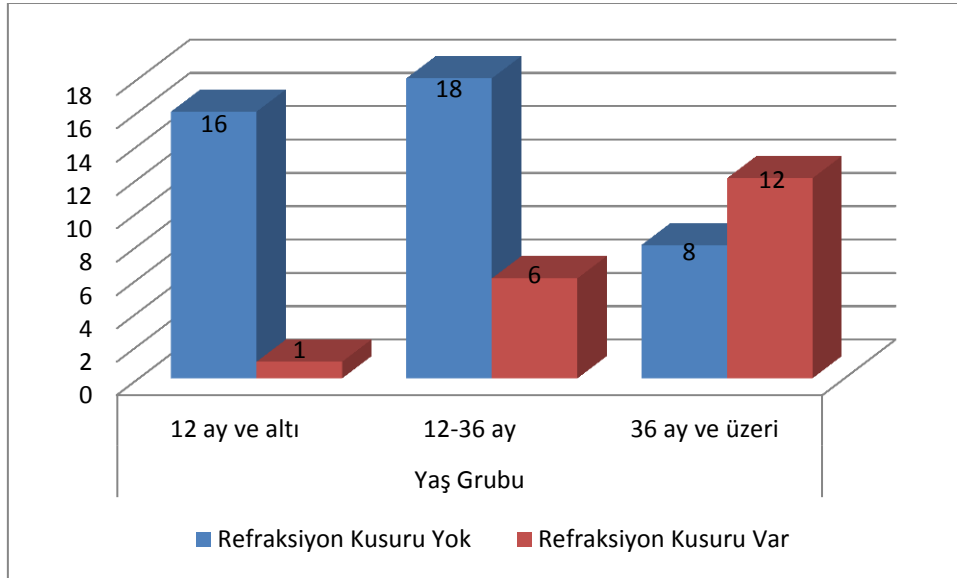
Yaş Grubu		Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
		Değer	Sd	p	Değer	Sd	p
Evans Oranı	12 ay altı	,24	10	,10	,89	10	0,18
	12-36 ay	,17	15	,20	,96	15	0,76
	36 ay üzeri	,20	11	,20	,92	11	0,29

Evans oranını yaş gruplarına göre karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi gerçekleştirildi (Tablo 7). Elde edilen sonuçlara göre yaş gruplarına göre evans oranları farklılaşmamaktaydı ($p>,05$). Farklı yaş grubunda bulunan hastaların evans oranları birbirine oldukça yakındı.

Tablo 7. Evans oranı ölçümlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

	Yaş Grupları	N	X	Ss	F	p
Evans Oranı	12 ay ve altı	10	,47	,09	2,33	0,11
	12-36 ay	15	,41	,14		
	36 ay ve üzeri	11	,37	,09		

Refraksiyon kusurunun yaşa göre değişimini incelemek amacıyla Ki-Kare testi ile yapıldı (Tablo 8). Elde edilen sonuçlara göre, refraksiyon kusuru ile yaş grubu arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu görüldü ($\chi^2 = 13,25$, $p < ,05$). Buna göre, yaş arttıkça refraksiyon kusurunun ortaya çıkma ihtimali artmaktadır.



Şekil 8. Refraksiyon kusurunun yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 8. Refraksiyon kusuru ile yaş grupları arasındaki ilişkinin incelenmesi

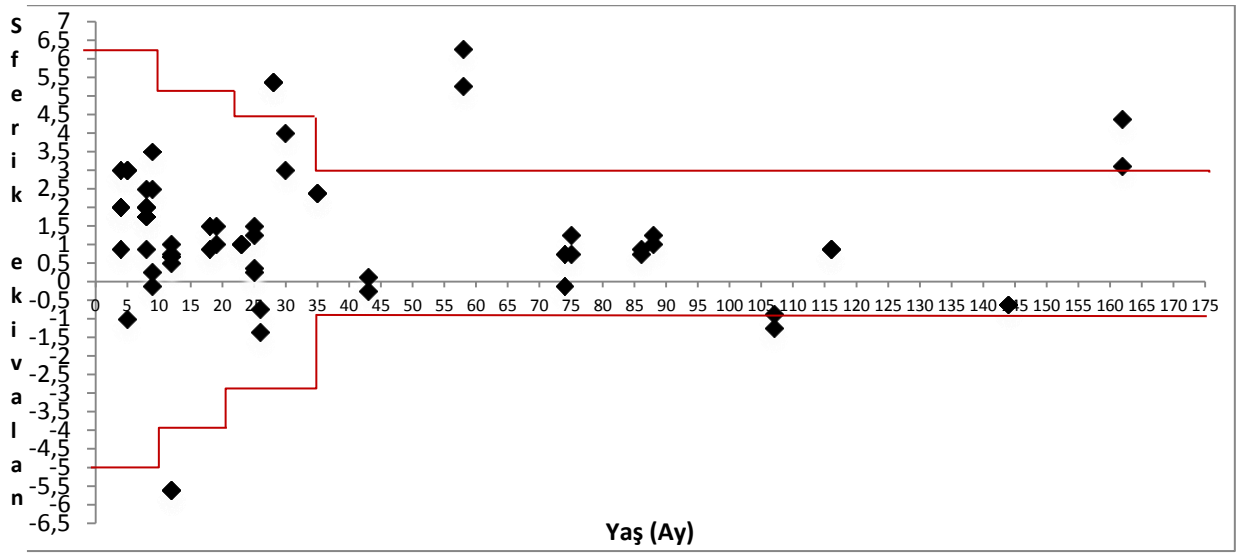
		Refraksiyon			χ^2	p
		Kusuru		Toplam		
		Yok	Var			
Yaş Grubu	12 ay ve altı	16	1	17	13,25	,00
	12-36 ay	18	6	24		
	36 ay ve üzeri	8	12	20		
Toplam		42	19	61		

Aynı zamanda hastaların refraksiyon değerlerinin sferik ekivalanı alınarak korelasyon analizi yapıldığında aralarında çok zayıf korelasyon olduğu görüldü ($r=0,01$). Bu değer hastalarda yaşla birlikte refraksiyonlarının sferik ekivalanlarının değişmediğini göstermektedir.

Hastamızın hepsine şaşılık muayenesi yapıldı, 19'unda (%51) şaşılık saptandı. Bunların 16'sı (%84) ezotrophia, 2'si (%10) ekzoforya 1'i (%5) ise ezoforya idi. Evans oranı ile şaşılık arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile incelendi (Tablo 9). Elde edilen sonuçlara göre, evans grubu ile şaşılık arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı görüldü ($\chi^2 = 3,20$, $p>,05$).

Tablo 9. Evans oranı ile şaşılık arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Şaşılık		Toplam	χ^2	p
		Yok	Var			
Evans Oranı	.30 ve altı	3	5	8	3,20	0,20
	.31-.49 arası	12	8	20		
	.50 ve üstü	2	6	8		
Toplam		17	19	36		



Şekil 9. Hastaların refraksiyon ölçümlerinin sferik ekivalan değerleri; kırmızı çizgi refraksiyon bozukluğu kriteri için kullandığımız *cut-off* değerlerini göstermektedir

5. TARTIŞMA

Radyolojik görüntüleme sistemlerdeki teknolojik gelişmelere rağmen William Evans tarafından 1942 de tanımlanmış olan evans oranı , ventriküler genişlemeyi gösteren önemli bir gösterge olarak klinikte kullanılmaktadır (157-161)

Evans oranının 0.3'ten yüksek olduğu vakalar hidrosefali olarak değerlendirildi. Stein ve ark. meningomyeloselli hastalarda yapmış olduğu çalışmada hidrosefali oranı %80 olarak tespit edilmişken bizim çalışmamızda da benzer şekilde %77,7 bulundu (162).

Literatürde hidrosefalisi olan hastaların göz bulgularına dair birçok çalışma mevcuttur ancak hidrosefalisi olan spina bifida hastalarındaki göz bulguları az sayıdaki araştırmacı tarafından incelenmiştir.

Yenidoğanlarda refraktif hatalar, Gauss dağılımı de denilen geniş bir aralığa sahip normal dağılım gösterirler (163). Yıllar içinde emetropizasyon süreci işler ve bu dağılımın sferik ekivalan ortalaması, standart sapması düşer, belirli bir aralıkta toplanma eğilimi görülür (164). Bunun yanında astigmatizmada da belirgin azalma görülür.

Bu safhada refraksiyon değişimini ana belirleyen etkenler; kornea eğimi, aksiyel uzunluk ve lensin kırma gücüdür (165-167).

Yaşamın ilk yıllarında çoğu hastada görülen bu refraktif hataları ekarte etmek için, çalışmamızda 3 yaş çocukların siklopejik refraksiyon ölçümleri *American Academy of Ophthalmology* nin 2012 yılında çıkarmış olduğu *Guidelines for Refractive Correction in Infants and Young Children* tablosuna göre değerlendirdi. Kendi yaş grubunda refraktif düzeltmeye ihtiyacı olan gözler için refraksiyon bozukluğu olduğu yönünde değerlendirildi. Emetrop olamamasına rağmen refraktif düzeltmeye ihtiyacı olmayan gözlerde refraksiyon bozukluğu not edilmedi (168).

Üç yaş üzeri hastalarda ise, benzer çalışmalarda olduğu gibi (Caines ve ark. 2007, Biglan 1995) sikloplejik refraksiyon değeri; ≥ 3 D hipermetropi, ≥ 1 D miyopi, ≥ 1 D astigmatizma refraksiyon bozukluğu yönünde değerlendirildi.

Çalışmamızda spina bifidası olmayan kontrol grubu olmadığı için hastalarımızın refraksiyon kusurlarını normal popülasyon ile karşılaştıramadık. İsveçte Caines ve arkadaşları meningomyeloselli hastalarda refraksiyon bozukluğunu %81 oranında tespit etmişlerdir ve bu oran isveçli normal çocuklarda görülen refraksiyon bozukluğu oranından 10.3 kat daha fazladır (150).

Ülkemizde Toygar ve arkadaşlarının 3568 ilkokul çocuğu üzerinde yapmış olduğu araştırmada %10.7 sinde refraksiyon bozukluğu bulunmuştur (169).Bizim yapmış olduğumuz çalışmaya göre spina bifidalılarda refraksiyon bozukluğu yaklaşık 3 kat daha sık görülse de,dahil edilen hasta yaşı ve örneklem büyüklüğü göze alındığında daha geniş serilere ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Ayrıca yine ülkemizde Ünsal ve arkadaşlarının 4 yaş üzeri çocuklarda yapmış olduğu çalışmada refraaksiyon kusuru %56 bulunmuştur (170). Bu farklı bulgular bu konuda kontrol grubunun da dahil olduğu karşılaştırılmalı bir çalışma yapılmasının gerekliliğini göstermektedir.

Hastalarımızın sikloplejik refraksiyon değerlerine göre %32.2 hastada refraksiyon kusuru tespit edildi. Bu oran Lennerstrand ve Gallo nun 1990 yılında yapmış olduğu çalışmada %54 olarak bulunmuştur (171). Bu farkın bizim çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların yaş aralığının düşük olmasından ve refraksiyon bozukluğu için kullandığımız kriterlerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hidrosefali olmayan, hafif hidrosefali (EO 0.3-0.5) ve şiddetli hidrosefali (EO ≥ 0.5) spina bifidalı hasta grupları arasında refraksiyon bozukluğu sıklığı arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi.

Hastalarda refraksiyon bozukluğu şu üç senaryo ile gerçekleşir; emetropizasyonla düzeltilemeyecek kadar büyük ilk refraktif hata olması, normal aralıktaki başlangıç refraksiyonu ancak emetropizasyonun tam olarak gerçekleşmemesi veya bunların her ikisinin kombine olarak gerçekleşmesi (172).

İlk senaryo olan, yenidoğanlarda emetropizasyonla düzeltilemeyecek kadar büyük bir refraksiyon bozukluğu olup olmadığını, yenidoğan spina bifidalılarda refraksiyon bozukluğuna dair bir çalışmaya rastlanmadığı için bilemiyoruz.

Bizim çalışmamızda hastaların yaşları ve refraksiyon bozukluklarının sferik ekivalanı korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde, yaş ve refraksiyon bozukluğu arasında korelasyon görülmemesi bu hastalarda emetropizasyonun bozulduğuna işaret etmektedir. Ayrıca hastaları 0-1 yaş, 1-3 yaş ve 3 yaşından büyük olmak üzere 3 gruba ayırdığımızda refraksiyon kusurlarının yaşla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artıyor oluşu da emetropizasyonun bozulduğuna işaret etmektedir.

Emetropizasyonu etkileyen genetik ve çevresel olmak üzere birçok faktör vardır. Bunlardan birisi akomodasyon yetersizliğidir. Schaeffel ve ark. defokus lensleri ile akomodasyonu bozulan tavuklarda göz büyümesinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir (173).

Spina bifidalılarda emetropizasyonu değerlendiren bir çalışma yoktur. Ancak beyin hasarının görüldüğü serebral palsili hastalarda refraksiyon bozukluğu sıklığının % 76'ya varan sıklıklarda görüldüğünü gösteren çalışmalar yapılmıştır (174).

McClland ve arkadaşları bu hastalarda serebral hastalığı olmayan kişilere göre hem refraktif kusurun daha sık görüldüğünü hem de akomodasyon cevabının azaldığını kanıtlamışlardır (175). Bu hastalarına yakın ilaveli bifokal gözlük ile refraksiyon düzeltmesi yapmanın yakında yararlı olabileceği gösterilmiştir (176,177).

Down sendromlularda herhangi bir beyin hasarı olmamasına rağmen akomodasyonun bozulmasıyla beraber emetropizasyon bozukluğunun görülmesi, akomodasyonun emetropizasyondaki önemini desteklemektedir (178,179).

Bu bağlamda ileriki çalışmalarda spina bifidalı hastalarda akomodasyonu değerlendirmek hem emetropizasyon bozukluğunun sebebini, hem de tedavide yakın ilaveli cam kullanmanın gerekliliğini araştırmak için yararlı olacaktır.

Akomodasyon bozukluğunun yanısıra görüntünün beyine iletiminin de emetropizasyonu etkilediği düşünülmektedir. Troilo ve arkadaşları merceklerle miyop veya

hipermetrop hale getirdikleri tavuklarda mercek uygulaması kesildiğinde gözlerin aksiyel uzamasını ayarlayarak tekrardan emetropiye yaklaştığını göstermişlerdir. Bu emetropizasyon optik siniri kesilen gözlerde de gerçekleşmiştir (180).

Bizim çalışmamızda da fundus muayenesinde optik diskte atrofi, sınırlarda sililik yada papilödem görülen hastalarda refraksiyon kusuru diğer hasta grubuna göre daha sık değildir, hatta bu grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az rastlanmıştır.

Triolo ve arkadaşlarının aynı çalışmasında, ileriki dönemde optik siniri kesilmiş gözlerde refraksiyon kusuru bu kez ters yönde artmaya başlamıştır. Bu da emetropizasyonda bir geri bildirim mekanizması olduğunu ve optik sinirin önemini göstermektedir (180). Bu açıdan değerlendirildiğinde, bizim hasta grubumuzda yapılacak prospektif bir çalışma optik disk bulgusu olan hastalarda emetropizasyon sürecine ışık tutabilecektir.

Çalışmamızda spina bifidalı hastalarda şaşılık oranını %51 bulduk. Biglan'ın 298 spina bifida hastasında 1990 yılında yapmış olduğu çalışmada şaşılık oranı %61 idi (146). Gaston 322 hastasının %42 sinde şaşılık tespit etmiştir (147). Caines ve arkadaşları ise %52 hastada şaşılık tespit etmişlerdir(150). Bu oranlar karşılaştırıldığında bizim oranlarımız daha önceki çalışmalarla uyumludur. Sağlıklı Türk çocuklarında yapılan çalışmalarda şaşılık oranları %3 ila %6.5 arasında değişmektedir (181-183).

Buna göre türk toplumunda spina bifidalılarda şaşılık görülme oranının 7 ila 17 kat arttığını söyleyebiliriz. Ancak evnas oranı ile şaşılık görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Bu veriler bize spina bifidalı hastalarda şaşılığın sık görüldüğünü ancak hidrosefali olup olmasına ve hidrosefali derecesine göre şaşılık sıklığının değişmediğini göstermektedir.

Daha önce hidrosefalili hastalarda yapılan çalışmalarda ezotrophia ekzotrophia oranı (ET/XT); 2.3 (Evelyn A ve ark. 2002), 1.9 (Heather ve ark. 2012), 2.3 (Rothstein TB ve ark. 1973), 1.2 (Aring ve ark. 2007), 1.65 (Biglan 1995), 4.5 (Lennerstrand ve ark 1990) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise 16 hastada ezotrophia görülürken, hiçbir hastada ekzotrophiya rastlanmadı.

Mohney ve arkadaşlarının şaşılığı 627 hastada yaptıkları retrospektif çalışmada ezotropyaya tespit edilen hastaların ortalama yaşı 3.1, ekzotropyaya tespit edilenlerin ise 7.2 bulunmuştur. Aynı zamanda yaşamın ilk 6 yılında daha sıklıkla ezotropyaya ikinci 6 yılında ise daha sıklıkla ekzotropyaya görüldüğü gösterilmiştir (187).

Bahsedilen çalışmalarda hasta yaş ortalamaları 4.1 ile 17 arasında değişmekte iken (ortalama 9.9) bizim çalışmamızda hasta yaş ortalaması 3.1 idi. Bu bağlamda ET/XT nin bizim hasta grubumuzda diğer çalışmalara daha yüksek olmasının sebebinin çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamasının diğerlerine göre daha düşük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Gaston'un ve 1991 yılında yapmış olduğu çalışmada %17 oranında optik atrofi görülmüştür. Biz ise 37 hastanın 5'inde (%13) optik atrofi tespit ettik. Gelişen tıp teknolojisine rağmen bu oranın yeterince azalmadığını, bu yüzden spina bifida hastalarında erken tanı ve tedavinin günümüzde hala gelişmesini gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlayıcı unsurları arasında olgu sayımızın gruplar arasında az olması, BT yorumlanırken hesaplanan EO'ların V-P şant operasyonu öncesi yada sonrasında hesaplandığı ayırımına gidilmiş olunmaması sayılabilir.

Biz bu çalışmamızda spina bifidalı olguların göz bulgularının temeline inmeye çalışarak hastaların görsel rehabilitasyonu açısından yapılabilecek gelecekteki uygulamalara öncülük etmeye çalıştık.

6. SONUÇ

Çalışma sonuçlarımıza göre spina bifidalı hastalarda, daha önceki çalışmalarla uyumlu şekilde, göz bulgularının normal popülasyona göre daha sık görüldüğü saptandı. Ancak hidrosefali derecesinin göz bulgularının sıklığına etki etmediği anlaşıldı. Hastaların yaş gruplarına ayrılarak karşılaştırılması sonucunda, daha büyük yaştaki hastalarda daha sık refraksiyon bozukluğunun görülmesi, bu hasta grubunda emetropizasyon sürecinin bozulmuş olabileceğini düşündürdü.

KAYNAKLAR

1. R O'Rahilly, F Müller Ventricular system and choroid plexuses of the human brain during the embryonic period proper. Am. J. Anat.: 1990, 189(4);285-302 [PubMed 2285038](#)
2. Magdalena Patelska-Banaszewska, Witold Woźniak The subarachnoid space develops early in the human embryonic period. Folia Morphol. (Warsz): 2005, 64(3);212-6 [PubMed 16228957](#)
3. Ozanics VK, Jakobiec F. Prenatal development of the eye and its adnexa. In: Ocular Anatomy, Embryology, and Teratology. Philadelphia, Harper & Row, 1982:12–96.
4. Straatsma BR, et al. Myelinated retinal nerve fibers. Am J Ophthalmol 1981; 91:25–38
5. Linda A Barlow Cranial nerve development: placodal neurons ride the crest. Curr. Biol.: 2002, 12(5);R171-3 [PubMed 11882306](#)
6. Hung Ping Shih, Michael K Gross, Chrissa Kioussi Muscle development: forming the head and trunk muscles. Acta Histochem.: 2008, 110(2);97-108 [PubMed 17945333](#)
7. Arıncı Kaplan Anatomi cilt 2 1995; 338-400.
8. Albert L,Rhoton Jr. Microsurgical anatomy of the lateral ventricles. In: Wilkins RH Rengachary S (eds): Neurosurgery. Baltimore, Mc GrawHill Company, 1996;144,1419-34.
9. Crossman AR: Neuroanatomy. New York: Churchill Livingstone, 2005: 32
10. Yasargil MG: Microneurosurgery. Microsurgical Anatomy of Basal Cisterns and Vessels of the Brain. Cilt 1, Stuttgart: Georgthieme, 1984:100-150
11. Anderson DR. Ultrastructure of human and monkey lamina cribrosa and optic nerve head. Arch Ophthalmol 1969;82:800–814.

- 12.** Jonas JB, et al. Morphometry of the human lamina cribrosa surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:401–405.
- 13.** Minckler DS, McLean IW, Tso MO. Distribution of axonal and glial elements in the rhesus optic nerve head studied by electron microscopy. *Am J Ophthalmol* 1976;82:179–187.
- 14.** Morgan WH, et al. The influence of cerebrospinal fluid pressure on the lamina cribrosa tissue pressure gradient. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36: 1163–1172.
- 15.** Whitnall S, ed. *An Anatomy of the Human Orbit and Accessory Organs of Vision*. 2nd ed. London, Oxford University Press, 1932.
- 16.** Perlmutter D, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the anterior cerebral-anterior communicating-recurrent artery complex. *J Neurosurg* 1976;45: 259–272.
- 17.** Rhoton AL, Jr, Harris FS, Renn WH. Microsurgical anatomy of the sellar region and cavernous sinus. In: Smith J, ed. *Neuro-Ophthalmology*. Vol 9. St Louis, CV Mosby, 1977:54–85.
- 18.** Gibo H, Lenkey C, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the supraclinoid portion of the internal carotid artery. *J Neurosurg* 1981;55:560–574.
- 19.** Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy. In: Landolt A, Vance M, Reilly P, eds. *Pituitary Adenomas*. New York, Churchill Livingstone, 1996:241–282.
- 20.** Hayreh SS, Dass R. The ophthalmic artery: I. Origin and intra-cranial and intra-canalicular course. *Br J Ophthalmol* 1962;46:65–98.
- 21.** Lieberman MF, Maumenee AE, Green WR. Histologic studies of the vasculature of the anterior optic nerve. *Am J Ophthalmol* 1976;82:405–423.
- 22.** Zhao Y, Li FM. Microangioarchitecture of optic papilla. *Jpn J Ophthalmol* 1987; 31:147–159.

- 23.** Olver JM, Spalton DJ, McCartney AC. Microvascular study of the retrolaminar optic nerve in man: the possible significance in anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye* 1990;4(Pt 1):7–24.
- 24.** Cioffi GA, van Buskirk EM. Microvascular study of the anterior optic nerve. *Surv Ophthalmol* 1994;107–117.
- 25.** Onda E, et al. Microvasculature of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol* 1995;120:92–102.
- 26.** Hayreh SS. Anatomy and physiology of the optic nerve head. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1974;78:240–254.
- 27.** Hayreh SS. Arteries of the orbit in the human being. *Br J Surg* 1962;50:938–953.
- 28.** Hayreh SS. The ophthalmic artery. *Br J Ophthalmol* 1962;46:212–247.
- 29.** van Overbeeke J, Sekhar L. Microanatomy of the blood supply to the optic nerve. *Orbit* 2003;22:81–88.
- 30.** Liu D, Michon J. Measurement of the subarachnoid pressure of the optic nerve in human subjects. *Am J Ophthalmol* 1995;119:81–85
- 31.** Killer HE, et al. Architecture of arachnoid trabeculae, pillars, and septa in the subarachnoid space of the human optic nerve: anatomy and clinical considerations. *Br J Ophthalmol* 2003;87:777–781.
- 32.** Sadun AA. Anatomy and Physiology. İçinde: Yanoff M, Duker JS (editörler), *Ophthalmology*, 4. Baskı, Elsevier 2014 P. 866-868e1.
- 33.** Rubin MR, Sadun AA, Piva AP. Optic chiasm, parasellar region and pituitary fossa. İçinde: Yanoff M, Duker JS (editörler), *Ophthalmology*, 4. Baskı, Elsevier 2014 P. 900-908e1.
- 34.** Lawton AW, Wang MY. Retrochiasmal pathways, higher cortical function, and non-organic visual loss. İçinde: Yanoff M, Duker JS (editörler), *Ophthalmology*, 4. Baskı, Elsevier 2014 P. 909-914e1.

- 35.** Standring, Susan; Borley, Neil R. (2008). "Overview of cranial nerves and cranial nerve nuclei". Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice (40th ed.). [Edinburgh]: Churchill Livingstone/Elsevier. [ISBN 978-0-443-06684-9](#).
- 36.** Vilensky, Joel; Robertson, Wendy; Suarez-Quian, Carlos (2015). *The Clinical Anatomy of the Cranial Nerves: The Nerves of "On Olympus Towering Top"*. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell.
- 37.** Bhatti MT , EisenschenkS, RoperSN, GuyJR. Superior divisional third cranial nerve paresis: clinical and anatomical observations of 2 unique cases. Arch Neurol.2006;63(5):771–776.
- 38.** Leigh RJ , ZeeDS. The Neurology of Eye Movements. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2006.
- 39.** Rhoton AI , NatoriY. The Orbit and Sellar Region: Microsurgical Anatomy and Operative Approaches. New York: Thieme; 1996.
- 40.** Daniel S Kasprick, Phillip E Kish, Tyler L Junttila, Lindsay A Ward, Brenda L Bohnsack, Alon Kahana Microanatomy of adult zebrafish extraocular muscles. PLoS ONE: 2011, 6(11);e27095 [PubMed 22132088](#) | [PLoS One](#)
- 41.** Bron AJ, Tripathi RC: Wolffe’s Anatomy of the Eye and Orbit, ed 8. London, Chapman & Hall, 1997.
- 42.** Miller JM: Functional anatomy of human rectus muscles. Vision Res 29:223, 1989.
- 43.** Johnston I, Teo C: Disorders of CSF hydrodynamics. Childs Nerv Syst 16:776-799, 2000
- 44.** Yusuf, İZCİ "şant Fizyolojisi." Türk Nöroşirürji Dergisi 2013, Cilt: 23, Sayı: 2, 195-201
- 45.** Tipton, David A. "A review of vision physiology." *Aviation, space, and environmental medicine* (1984).

46. Kaufman, Paul Leon, et al. *Adler's Physiology of the Eye*. Elsevier Health Sciences, 2011.
47. Demer JL, Oh SY, Poulkens V. Evidence for an active control of rectus extraocular muscle pulleys. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2000;41: 1280–1290.
48. Joseph L. Demer (April 2002). "The Orbital Pulley System: A Revolution in Concepts of Orbital Anatomy". *Annals of the New York Academy of Sciences. Neurobiology of eye movements: from molecules to behavior*. 956: 17–32. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb02805.x.
49. Jampel RS. The fundamental principle of the action of the oblique ocular muscles. *Am J Ophthalmol* 1970;69:623.
50. Gilbert PW. The origin and development of the human extrinsic ocular muscle. *Contrib Embryol Carnegie Inst.* 1957;36:59–78.
51. Fishman MA. Hydrocephalus. In: Eliasson SG, Prenskey AL, Hardin WB, editors. *Neurological pathophysiology*. New York: Oxford; 1978.
52. Milhorat TH. Hydrocephalus: Pathophysiology and Clinical Features, In: Wilkins RH Rengachary S (eds), *Neurosurgery*. Baltimore, Mc Graw-Hill Company, 1996;3625-31.
53. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Hydrocephalus fact sheet. www.ninds.nih.gov/disorders/hydrocephalus/detail_hydrocephalus.htm.
54. Kandasamy J, Jenkinson MD, Mallucci CL. Contemporary management and recent advances in paediatric hydrocephalus. *BMJ*. 2011;343:146-151.
55. Oi S. Classification of hydrocephalus: critical analysis of classification categories and advantages of "Multi-categorical Hydrocephalus Classification" (Mc HC). *Childs Nerv Syst*. 2011;27:1523-1533.

- 56.** Neumiller, Joshua J. "Review of the Treatment & Management of Hydrocephalus." *US Pharm* 3 (2013): 20.
- 57.** Kirkpatrick M, Engleman H, Minns RA. Symptoms and signs of progressive hydrocephalus. *Arch Dis Child* 1989;64,124-8.
- 58.** Gilmore HE. Medical treatment of hydrocephalus. *Concepts in Neurosurgery. Hydrocephalus* (ed) R.Michael Scott. 1990:3(4),37-46.
- 59.** Piatt JH. Hydrocephalus Treatment. In: Wilkins RH Rengachary S (eds), *Neurosurgery*. Baltimore, Mc Graw-Hill Company, 1996; 3633-
- 60.** Greene, Nicholas DE, and Andrew J. Copp. "Neural tube defects." *Annual review of neuroscience* 37 (2014): 221.
- 61.** Kaufman, Bruce A. "Neural tube defects." *Pediatric Clinics* 51.2 (2004): 389-419.
- 62.** Stiefel, D., Copp, A. J. & Meuli, M. Fetal spina bifida: loss of neural function *in utero*. *J. Neurosurg.* 106, 213–221 (2007).
- 63.** Müller, F. & O’Rahilly, R. The development of the human brain, the closure of the caudal neuropore, and the beginning of secondary neurulation at stage 12. *Anat. Embryol.* 176, 413–430 (1987).
- 64.** Neural Tube Defects Classification: abnormalities of the skull and brain. National Library of Medicine – Medical Subject Headings, 2008 MeSH, MeSH Descriptor Data
- 65.** Neural Tube Defects Classification: abnormalities of the spine. National Library of Medicine – Medical Subject Headings, 2008 MeSH, MeSH Descriptor Data
- 66.** Pico, E., Wilson, P., & Hass, R. (2009). Spina Bifida. In M. Alexander & D. Matthews (Eds.), *Pediatric Rehabilitation: Principles and Practice* (199-230).
- 67.** Fulton, J., and Keith Owen Yeates. "Spina bifida myelomeningocele." *Casebook of clinical neuropsychology* (2011): 78-86.

- 68.** Oakeshott, P., Hunt, G. M., Poulton, A. & Reid, F. Open spina bifida: birth findings predict long-term outcome. *Arch. Dis. Child.* 97, 474–476 (2012).
- 69.** Melvin EC, George TM, Worley G, et al. Genetic studies in neural tube defects. *Pediatr Neurosurg.* 2000;32:1–9. [PubMed]
- 70.** Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, et al. Neural-tube defects. *N Engl J Med.* 1999;341:1509–1519. [PubMed]
- 71.** Canfield MA, Annegers JF, Brender JD, et al. Hispanic origin and neural tube defects in Houston/
- 72.** Harris County. Texas descriptive epidemiology. *Am J Epidemiol* 1996a;143:1. [PubMed:8533740]
- 73.** Brender JD, Suarez L. Paternal occupation and anencephaly. *Am J Epidemiol* 1990;131:517. [PubMed: 2301360]
- 74.** Farley TF, Hambidge SJ, Daley MF. Association of low maternal education with neural tube defects in Colorado, 1989–1998. *Public Health* 2002;116:89–94. [PubMed: 11961676]
- 75.** Meyer RE, Siega-Riz AM. Sociodemographic patterns in spina bifida birth prevalence trends—North Carolina, 1995–1999. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-13):12–15. [PubMed: 12353507]
- 76.** Grewal J, Carmichael S, Song J, et al. Neural tube defects: an analysis of neighbourhood- and individual-level socio-economic characteristics. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008;23:116–124. [PubMed: 19159398]
- 77.** Brough L, Rees GA, Crawford MA, et al. Social and ethnic differences in folic acid use preconception and during early pregnancy in the UK: effect on maternal folate status. *J Hum Nutr Diet* 2009;22:100–107. [PubMed: 19226351]

78. Vieira AR, Taucher SC. Maternal age and neural tube defects: evidence for a greater effect in spina bifida than in anencephaly. *Rev Med Chil* 2005;133:62–70. [PubMed: 15768151]

79. Njamnshi AK, Djientcheu Vde P, Lekoubou A, et al. 2008. Neural tube defects are rare among black Americans but not in sub-Saharan black Africans: the case of Yaounde-Cameroon. *J Neurol Sci* 270:13–17; *J Neurol Sci* 280:135 (Erratum).

80. Boulet SL, Gambrell D, Shin M, et al. 2009. Racial/ethnic differences in the birth prevalence of spina bifida—United States, 1995–2005. *MMWR* 57:1409–1413; *JAMA* 301:2203–2204 (reprinted).

81. Bower C, Eades S, Payne J, et al. 2004. Trends in neural tube defects in Western Australia in Indigenous and non-Indigenous populations. *Paediatr Perinat Epidemiol* 18:277–280.

82. Shaw GM, Nelson V, Olshan AF. 2002. Paternal occupational group and risk of offspring with neural tube defects. *Paediatr Perinat Epidemiol* 16:328–333.

83. Shaw GM, Wasserman CR, O'Malley CD, et al. 1999. Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. *Epidemiology* 10:60–66.

84. Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, et al. 2005. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 16:216–219.

85. Hail JG, Friedman JM, Kenns BA, Popkin J, Jawanda M, Arnold W. Clinical genetic and epidemiological factors in neural tube defects. *Am J Hum Genet* 1988;43:827–37.

86. Greenberg F, James LM, Oakley GP Jr. Estimates of birth prevalence rates of spina bifida in the United States from computer-generated maps. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:570-3.

- 87.** 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.
- 88.** Hunter AG. Neural tube defects in Eastern Ontario and Western Quebec: demography and family data. *Am J Med Genet* 1984;19:45-63.
- 89.** Carter CO, Roberts JA. The risk of recurrence after two children with central-nervous-system malformations. *Lancet* 1967;1:306-8.
- 90.** Nevin NC, Johnston WP. Risk of recurrence after two children with central nervous system malformations in an area of high incidence. *J Med Genet* 1980;17:87-92.
- 91.** Simpson JL, Mills J, Rhoads GG, Cunningham GC, Conley MR, Hoffman HJ. Genetic heterogeneity in neural tube defects. *Ann Genet* 1991;34:279-86.
- 92.** Stanier P, Henson JN, Eddleston J, Moore GE, Copp AJ. Genetic basis of neural tube defects: the mouse gene *looptail* maps to a region of chromosome 1 syntenic with human *lq21-q23*. *Genomics* 1995;26:473-8.
- 93.** Neumann PE, Frankel WN, Letts VA, Coffin JM, Copp AJ, Bernfield M. Multifactorial inheritance of neural tube defects: localization of the major gene and recognition of modifiers in *ct* mutant mice. *Nat Genet* 1994;6:357-62.
- 94.** Epstein DJ, Vekemans M, Gros P. *Splotch* (*Sp2rt*), a mutation affecting development of the mouse neural tube, shows a deletion within the paired homeodomain of *Pax-3*. *Cell* 1991 ;67:767-74.
- 95.** Helwig U, Imal K, Schmahl W, Thomas BE, Varnum DS, Nadean JH, et al. Interaction between undulated and *Patch* leads to an extreme form of spina bifida in double mutant mice. *Nat Genet* 1995;11:60-3.
- 96.** Finnell RH, Gould A, Spiegelstein O. Pathobiology and genetics of neural tube defects. *Epilepsia* 2003; 44 (suppl 3): 14–23.
- 97.** DeSesso JM, Scialli AR, Holson JF. Apparent lability of neural tube closure in laboratory animals and humans. *Am J Med Genet* 1999;87:143-62.

- 98.** Whitehead AS, Gallagher P, Mills JL, et al. A genetic defect in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase in neural tube defects. *QJM* 1995; 88: 763–66.
- 99.** van der Put NMJ, Steegers-Theunissen RPM, Frosst P, et al. Mutated 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995; 346: 1070–71
- 100.** Doolin M-T, Barbaux SMM, Hoess K, Whitehead AS, Mitchell LE. Maternal genetic effects, exerted by genes involved in homocysteine remethylation, influence the risk of spina bifida. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1222–26
- 101.** Brody LC, Conley M, Cox C, et al. A polymorphism, R653Q, in the trifunctional enzyme methylenetetrahydrofolate dehydrogenase/methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase/formyltetrahydrofolate synthetase is a maternal genetic risk factor for neural tube defects: report of the birth defects research group. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1207–15.
- 102.** Shields DC, Kirke PN, Mills JL, et al. The “thermolabile” variant of methylenetetrahydrofolate reductase and neural tube defects: an evaluation of genetic risk and the relative importance of the genotypes of the embryo and the mother. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1045–55.
- 103.** Felder B, Stegmann K, Schultealbert A, et al. Evaluation of BMP4 and its specific inhibitor NOG as candidates in human neural tube defects (NTDs). *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 753–56.
- 104.** Bauer KA, George TM, Enterline DS, et al. A novel mutation in the gene encoding Noggin is not causative in human neural tube defects. *J Neurogenet* 2002; 16: 65–71.
- 105.** Stegmann K, Boecker J, Kosan C, Ermert A, Kunz J, Koch MC. Human transcription factor SLUG: mutation analysis in patients with neural tube defects and identification of a missense mutation (D119E) in the SLUG subfamily-defining region. *Mutat Res* 1999; 406: 63–69.

- 106.** Brown LY, Hodge SE, Johnson WG, Guy SG, Nye JS. Possible association with NTDs with a polyhistidine tract polymorphism in the ZIC2 gene. *Am J Med Genet* 2002; 108: 128–31.
- 107.** Shaw GM, Barber R, Todoroff K, Lammer EJ, Finnell RF. Microsatellites proximal to leptin and leptin receptor as risk factors for spina bifida. *Teratol* 2000; 61: 231–35.
- 108.** Robert, E. & Guidbaud, P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 320, 937 (1982).
- 109.** Phiel, C. J. *et al.* Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J. Biol. Chem.* 276
- 110.** Hendricks, K. A., Simpson, J. S. & Larsen, R. D. Neural tube defects along the Texas-Mexico border, 1993– 1995. *Am. J. Epidemiol.* 149, 1119–1127 (1999).
- 111.** Marasas, W. F. O. *et al.* Fumonisin disrupt sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and *in vivo*: a potential risk factor for human neural tube defects among populations consuming fumonisin-contaminated maize. *J.Nutr.* 134, 711–716 (2004).
- 112.** Grewal, J., Carmichael, S. L., Ma, C., Lammer, E. J. & Shaw, G. M. Maternal periconceptional smoking and alcohol consumption and risk for select congenital anomalies. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 82, 519–526 (2008).
- 113.** Schmidt, R. J. *et al.* Maternal caffeine consumption and risk of neural tube defects. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 85, 879–889 (2009).
- 114.** Kirke, P. N. *et al.* Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q. J. Med.* 86, 703–708 (1993).
- 115.** Carmichael, S. L. *et al.* Reduced risks of neural tube defects and orofacial clefts with higher diet quality. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 166, 121–126 (2012).

- 116.** Yazdy, M. M., Mitchell, A. A., Liu, S. & Werler, M. M. Maternal dietary glycaemic intake during pregnancy and the risk of birth defects. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 25, 340–346 (2011).
- 117.** Shaw, G. M., Velie, E. M. & Schaffer, D. M. Is dietary intake of methionine associated with a reduction in risk for neural tube defect-affected pregnancies. *Teratology.* 56, 295–299 (1997).
- 118.** Shaw, G. M. et al. Choline and risk of neural tube defects in a folate-fortified population. *Epidemiology* 20, 714–719 (2009).
- 119.** Ray, J. G. & Blom, H. J. Vitamin B12 insufficiency and the risk of fetal neural tube defects. *Q. J. Med.* 96, 289–295 (2003).
- 120.** Schorah, C. J., Wild, J., Hartley, R., Sheppard, S. & Smithells, R. W. The effect of periconceptional supplementation on blood vitamin concentrations in women at recurrence risk for neural tube defect. *Br. J. Nutr.* 49, 203–211 (1983).
- 121.** Velie, E. M. et al. Maternal supplemental and dietary zinc intake and the occurrence of neural tube defects in California. *Am. J. Epidemiol.* 150, 605–616 (1999).
- 122.** Moretti, M. E., Bar-Oz, B., Fried, S. & Koren, G. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 16, 216–219 (2005).
- 123.** Wasserman, C. R., Shaw, G. M., Selvin, S., Gould, J. B. & Syme, S. L. Socioeconomic status, neighborhood social conditions, and neural tube defects. *Am. J. Publ. Health* 88, 1674–1680 (1998).
- 124.** Shaw, G. M., Todoroff, K., Velie, E. M. & Lammer, E. J. Maternal illness, including fever, and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology.* 57, 1–7 (1998).
- 125.** Becerra, J. E., Khoury, M. J., Cordero, J. F. & Erickson, J. D. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* 85, 1–9 (1990).
- 126.** Waller, D. K. et al. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 161, 745–750 (2007).

- 127.** Carmichael, S. L. & Shaw, G. M. Maternal life event stress and congenital anomalies. *Epidemiology* 11, 30–35 (2000).
- 128.** Suarez, L., Cardarelli, K. & Hendricks, K. Maternal stress, social support, and risk of neural tube defects among Mexican Americans. *Epidemiology* 14, 612–616 (2003).
- 129.** Vajda, F. J., O'Brien, T. J., Graham, J. E., Lander, C. M. & Eadie, M. J. Dose dependence of fetal malformations associated with valproate. *Neurology* 81, 999–1003 (2013).
- 130.** Lupo, P. J. *et al.* Maternal exposure to ambient levels of benzene and neural tube defects among offspring: Texas, 1999–2004. *Environ. Health Perspect.* 119, 397–402 (2011).
- 131.** Padula, A. M. *et al.* The association of ambient air pollution and traffic exposures with selected congenital anomalies in the San Joaquin Valley of California. *Am. J. Epidemiol.* 177, 1074–1085 (2013).
- 132.** Righi, E. *et al.* Trihalomethanes, chlorite, chlorate in drinking water and risk of congenital anomalies: a population-based case-control study in Northern Italy. *Environ. Res.* 116, 66–73 (2012).
- 133.** Brender, J. D. *et al.* Prenatal nitrate intake from drinking water and selected birth defects in offspring of participants in the national birth defects prevention study. *Environ. Health Perspect.* 121, 1083–1089 (2013).
- 134.** Cordier, S. *et al.* Congenital malformations and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Epidemiology* 8, 355–363 (1997).
- 135.** Brender, J. D., Felkner, M., Suarez, L., Canfield, M. A. & Henry, J. P. Maternal pesticide exposure and neural tube defects in Mexican Americans. *Ann. Epidemiol.* 20, 16–22 (2010).
- 136.** Yang, W. *et al.* Residential agricultural pesticide exposures and risk of neural tube defects and orofacial clefts among offspring in the San Joaquin Valley of California. *Am. J. Epidemiol.* 179, 740–748 (2014).
- 137.** Ren, A. *et al.* Association of selected persistent organic pollutants in the placenta with the risk of neural tube defects. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **138**, 12770–12775 (2011).

- 138.** Cohen AR, Robinson S. Early management of myelomeningocele. In: Pediatric neurosurgery, McLone, DG (Ed), WB Saunders, Philadelphia 2001. p.241.
- 139.** Duru S, Türkoğlu E Miyelomeningosel, Türk Nöroşirürji Dergisi 2013, Cilt: 23, Sayı: 2, 226-232
- 140.** Canaz H , Alataş İ, Baydın S. "Miyelomeningoselli Hastanın Tedavisi." Sinir Sistemi Cerrahisi / Cilt 4 / Sayı 1, 2014
- 141.** Fletcher, Jack M., and Timothy J. Brei. "Introduction: Spina bifida—A multidisciplinary perspective." *Developmental disabilities research reviews* 16.1 (2010): 1-5. (Fletcher, 2010)
- 142.** Melvin EC, George TM, Worley G, et al. Genetic studies in neural tube defects. *Pediatr Neurosurg.* 2000;32:1–9. [PubMed]
- 143.** Onrat, S. T., H. Seyman, and M. Konuk. "Incidence of neural tube defects in Afyonkarahisar, Western Turkey." *Genet Mol Res* 8.1 (2009): 154-61.
- 144.** Pico, E., Wilson, P., & Hass, R. (2009). Spina Bifida. In M. Alexander & D. Matthews (Eds.), *Pediatric Rehabilitation: Principles and Practice* (199-230).
- 145.** McComb, J. G. Spinal and cranial neural tube defects. *Semin. Pediatr. Neurol.* 4, 156–166 (1997).
- 146.** Biglan, Albert W. "Ophthalmologic complications of meningomyelocele: a longitudinal study." *Transactions of the American Ophthalmological Society* 88 (1990): 389.
- 147.** Gaston, Hannah. *Ophthalmic complications of spina bifida and hydrocephalus*. Diss. University of Southampton, 1986.
- 148.** Gaston, Hannah. "Does the spina bifida clinic need an ophthalmologist?." *Zeitschrift für Kinderchirurgie* 40.S 1 (1985): 46-50.
- 149.** Kirkpatrick, M., H. Engleman, and R. A. Minns. "Symptoms and signs of progressive hydrocephalus." *Archives of disease in childhood* 64.1 (1989): 124-128.

- 150.** Caines, Elizabeth, Margareta Dahl, and Gerd Holmström. "Longterm oculomotor and visual function in spina bifida cystica: a population-based study." *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 85.6 (2007): 662-666.
- 151.** Hunt, Gillian M., Pippa Oakeshott, and Sally Kerry. "Link between the CSF shunt and achievement in adults with spina bifida." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 67.5 (1999): 591-595.
- 152.** Penn, Richard D., Michael G. Belanger, and William A. Yasnoff. "Ventricular volume in man computed from CAT scans." *Annals of Neurology* 3.3 (1978): 216-223.
- 153.** O'Hayon, B. B., et al. "Frontal and occipital horn ratio: a linear estimate of ventricular size for multiple imaging modalities in pediatric hydrocephalus." *Pediatric neurosurgery* 29.5 (1999): 245-249.
- 154.** John, W., et al. "A controlled trial of immediate and delayed closure of spina bifida cystica." *Archives of disease in childhood* 38.197 (1963): 18.
- 155.** Ambarki, Khalid, et al. "Brain ventricular size in healthy elderly: comparison between Evans index and volume measurement." *Neurosurgery* 67.1 (2010): 94-99.
- 156.** Brodie, Scott E. "Photographic calibration of the Hirschberg test." *Investigative ophthalmology & visual science* 28.4 (1987): 736-742.
- 157.** Evans WA. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch NeurPsych* 1942;47:931–37 CrossRef
- 158.** Relkin N, Marmarou A, Klinge P, et al. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005;57(3 suppl):S4 –16; discussion ii–v CrossRef Medline
- 159.** Ishikawa M, Hashimoto M, Kuwana N, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2008;48(suppl):S1–23 CrossRef Medline

160. Marmarou A, Bergsneider M, Relkin N, et al. Development of guidelines for idiopathic normal-pressure hydrocephalus: introduction. *Neurosurgery* 2005;57:S1–3; discussion ii–v Medline

161. Ishikawa M; Guideline Committee for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus, Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. Clinical guidelines for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004;44:222–23 CrossRef Medline

162. Stein, S. C., and L. Schut. "Hydrocephalus in myelomeningocele." *Pediatric Neurosurgery* 5.4 (1979): 413-419.

163. Goldschmidt E. Refraction in the newborn. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1969; 47: 570–578.

164. Mutti DO, Mitchell GL, Jones LA, Friedman NE, Frane SL, Lin WK et al. Axial growth and changes in lenticular and corneal power during emmetropization in infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 3074–3080.

165. Inagaki Y. The rapid change of corneal curvature in the neonatal period and infancy. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 1026–1027. 20

166. Fledelius HC, Christensen AC. Reappraisal of the human ocular growth curve in fetal life, infancy, and early childhood. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 918–921. 21

167. Gordon RA, Donzis PB. Refractive development of the human eye. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 785–789.

167. American Academy of Ophthalmology Pediatric Ophthalmology/Strabismus Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Pediatric Eye Evaluations. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2012.

168. American Academy of Ophthalmology Pediatric Ophthalmology/Strabismus Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Pediatric Eye Evaluations. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2012.

169. Toygar, O., M. S. Öğüt, and H. Kozakoğlu. "İstanbul'da ilköğretim çağı çocuklarında yapılan göz taraması sonuçları." *Turk J Ophthalmol* 33 (2003): 585-91.

170. Ünsal, Sultan Kaya, Emine Şeker Ün, and Serkan Kılınc. "İlk kez muayene olan dört yaş üzeri çocuklarda kırma kusurları ambliyopi prevalansı ve bunların demografik faktörlerle ilişkisi."

171. Lennerstrand, Gunnar, And Juan E. Gallo. "Neuro-Ophthalmological Evaluation Of Patients With Myelomeningocele And Chiari Malformations." *Developmental Medicine & Child Neurology* 32.5 (1990): 415-422.

172. Wildsoet, C. F. "Active emmetropization—evidence for its existence and ramifications for clinical practice." *Ophthalmic and Physiological Optics* 17.4 (1997): 279-290.

173. Schaeffel, Frank, Adrian Glasser, and Howard C. Howland. "Accommodation, refractive error and eye growth in chickens." *Vision research* 28.5 (1988): 639-657.

174. Altman HE, Hiatt RL, De Weese MW. (1966):Ocular Findings in Ceerebral Palsy. South Med J., 19:1015-1018.

175. McClelland, Julie F., et al. "Accommodative Dysfunction and Refractive Anomalies in Children with Cerebral Palsy (CP)." *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 45.13 (2004): 2735-2735.

176. Ross, Linda, et al. "Reduced accommodative function in dyskinetic cerebral palsy: a novel management strategy." *Developmental Medicine & Child Neurology* 42.10 (2000): 701-703.

177. Saunders, K. J., and J. F. McClelland. "Spectacle intervention in children with cerebral palsy (CP) and accommodative dysfunction." *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 45.13 (2004): 1394-1394.

178. Woodhouse, J. M., et al. "Reduced accommodation in children with Down syndrome." *Investigative ophthalmology & visual science* 34.7 (1993): 2382-2387.

179. Cregg, Mary, et al. "Accommodation and refractive error in children with Down syndrome: cross-sectional and longitudinal studies." *Investigative ophthalmology & visual science* 42.1 (2001): 55-63.

180. Troilo, David, and Josh Wallman. "The regulation of eye growth and refractive state: an experimental study of emmetropization." *Vision research* 31.7 (1991): 1237-1250.

181. Cumurcu, Tongabay, et al. "Malatya ve çevresinde ilköğretim öğrencilerinde kırma kusuru sıklığı ve dağılımı." *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011;18(3):145-8

182. Dr. Esra KASAPOGLU ve ark., 'S .B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kreşinde Yapılan Göz Taraması Sonuçları' *Istanbul Med J* 2006; 7: 11-13

183. Dadacı, Zeynep, Nurşen Öncel Acır, and Mehmet Borazan. "Göz Polikliniğine Başvuran İlköğretim Dönemindeki Çocuklarda Kırma Kusurları ve Ambliyopi Sıklığının Değerlendirilmesi." (2015). *Ankara Med J*, 2015, 15(3):140-144

184. Paysse, Evelyn A., et al. "Up-slanting palpebral fissures and oblique astigmatism associated with A-pattern strabismus and overdepression in adduction in spina bifida." *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 6.6 (2002): 354-359.

185. Aring, Eva, et al. "Strabismus, binocular functions and ocular motility in children with hydrocephalus." *Strabismus* 15.2 (2007): 79-88.

186. Rothstein, TerryBruce, P. Romano, and D. Shoch. "Meningomyelocoele--associated ocular abnormalities." *Transactions of the American Ophthalmological Society* 71 (1973): 287.

187. Mohny, Brian G., Amy E. Greenberg, and Nancy N. Diehl. "Age at strabismus diagnosis in an incidence cohort of children." *American journal of ophthalmology* 144.3 (2007): 467-469.