



# Dizigotik İkiz Myelomeningosel: Olgu Sunumu

## Dizygotic Twin Myelomeningocele: Case Report

Gökhan CANAZ<sup>1</sup>, Hüseyin CANAZ<sup>2</sup>, İbrahim ALATAŞ<sup>2</sup>, Osman AKDEMİR<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Bilim Üniversitesi, Spina Bifida Araştırma ve Uygulama Merkezi, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi: Gökhan CANAZ / E-posta: gokhancanaz@gmail.com

### ÖZ

Nöral tüp defektleri (NTD) embriyonal gelişimin 4.haftasında nörolasyon aşamasında meydana gelen multifaktöriyel, orta hat anomalileridir. Myelomeningosel de bu grupta acil cerrahi girişim endikasyonu olabilen önemli anomalilerden biridir. İkizlerde NTD birlikteliği ile ilgili yapılan az sayıda çalışma olup, görülme oranlarında tekli doğumlara oranla net bir farklılık bildirilmemiştir. Her iki bebekte birlikte görülme sıklığı monozigotiklerde yaklaşık %7'dir; dizigotiklerde ise %4'ün altındadır. Epidemiyolojide genetik alt yapı, folat eksikliği, anti epileptik kullanımı, maternal diyabet, obezite gibi risk faktörleri belirlense de çoğunlukla bu etkenlerin birden fazlasının yer aldığı multifaktöriyel bir hastalık söz konusudur. Yazımızda maternal diyabet haricinde, majör risk faktörü bulunmayan bir anneden doğan, nadir bir myelomeningoselli dizigotik ikiz olgusunu sunduk.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Dizigotik, İkiz, Maternal diyabet, Myelomeningosel

### ABSTRACT

Neural tube defects (NTD) are multifactorial midline anomalies that occur during the neurulation process in embryogenesis. Myelomeningocele is an important anomaly that may indicate the necessity of emergency surgical intervention. There are a small number of studies on twins with NTD and the difference in incidence in comparison to single births is insignificant. Concordance is about 7% in monozygotic twins and below 4% in dizygotic twins. While risk factors such as genetic basis, folate deficiency, use of antiepileptic drugs, maternal diabetes or obesity have been determined in the epidemiology; there is often a multifactorial disease involving a subset of the aforementioned. In this article, we discuss a rare case of dizygotic twins with myelomeningocele, born to a mother with maternal diabetes and with no other risk factors whatsoever.

**KEYWORDS:** Dizygotic, Twins, Maternal diabetes, Myelomeningocele

### GİRİŞ

Myelomeningosel, gestasyonun 3.-4. haftalarında nörolasyonun son evresi olan posterior nöroporun kapanmasında başarısızlık ya da kapanmış nöroporun tekrar açılması sonucu oluşan, omurganın en iyi bilinen doğumsal malformasyonlarından biridir (1). Etiyolojide çoğunlukla genetik altyapı ve çevresel faktörler birlikte yer almaktadır (1,5). Nöral tüp defektlerinin (NTD) canlı doğumlardaki sıklığı, coğrafyaya göre farklılık göstermekle birlikte, 0,6-13/1000 canlı doğum olup, myelomeningosel sıklığı ortalama 0,7-0,8/1000 canlı doğumdur (1). İkizlerde nöral tüp defekti görülme sıklığı tekli doğumlara yakın oranlarda olup, ikizlerde birliktelik oranları dizigotiklerde monozigotiklere oranla çok daha nadirdir (5).

### OLGU SUNUMU

30 yaşında gebe dış merkezde vajinal doğum gerçekleştirdikten hemen sonra, ikiz bebeklerde myelomeningosel saptanması üzerine merkezimize yönlendirildi. Hastanın anamnezinde maternal diyabet dışında bir özellik yoktu. Reprodüktif tedavi görmeyen ve ilk gebeliği olan annenin; dikoryonik diamiyotik ikizlerinin doğum sonrası fizik muayenelerinde lomber bölgede myelomeningosel keseleri gözlemlendi. Kese

yapıları intakttı, beyin omurilik sıvısı (BOS) gelişmiş gözlenmedi. Nörolojik muayenelerinde her iki bebekte parapleji ve her iki bacakta anestezi saptandı. Yapılan kranial ve tüm spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de bebeklerin bir tanesinde Chiari Tip 1 malformasyonu saptandı. Her iki bebek postnatal 48. saatte operasyona alındı. Operasyonda plakod görülen sınırlarından disseke edilerek membranlardan ayrıldı. Sağlam cilt sınırları membran parçalarından temizlendi; dura ortaya kondu. Plakodun lateral yaprakları nöral tüp oluşturacak şekilde yakınlştırılarak sütüre edildi. Dura üzerine kapatıldı. Lumbosakral fasya yakınlştırıldı ve üzerine cilt primer olarak kapatıldı. Chiari anomalisine müdahale edilmeyerek izleme alındı (Şekil 1, 2).

Anne NTD etiyolojileri açısından risk faktörleri yönünden değerlendirildi (1,5). İlk gebelik olup beden kitle indeksi (BKİ): 27,6 olarak bulundu, tip 2 diyabeti dışında özgeçmiş özelliği yoktu. Genetik analizlerinde metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve diğer ilişkili gen polimorfizmlerine rastlanmadı, ailesinde çoğul doğum öyküsü yoktu. Gebelik öncesinden folat replasmanı alan hastanın anamnez ve tetkikleri sonucunda NTD açısından tek risk faktörü maternal diyabet olarak tespit edildi.

Her iki hastanın postoperatif takiplerinde hidrosefali izlenmedi. Postoperatif komplikasyona rastlanmayan hastalar kontrollerine gelmek üzere taburcu edildiler.

### TARTIŞMA

NTD'nin ikizlerde birliktelik oranları monozigotiklerde %7,7 dizigotiklerde %4 olarak bildirilmiştir. Bu oranın belirlendiği çalışmadaki olgularda, ikizlerin zigotisitesi kesin belirlenemediği için, bu orana aynı cinsiyetli ve farklı cinsiyetli ikiz doğumların monozigotik ve dizigotik olarak yorumlanmasıyla ulaşılmıştır. Bu bilgiler ışığında NTD ile dizigotizm birlikteliği %4'ten daha

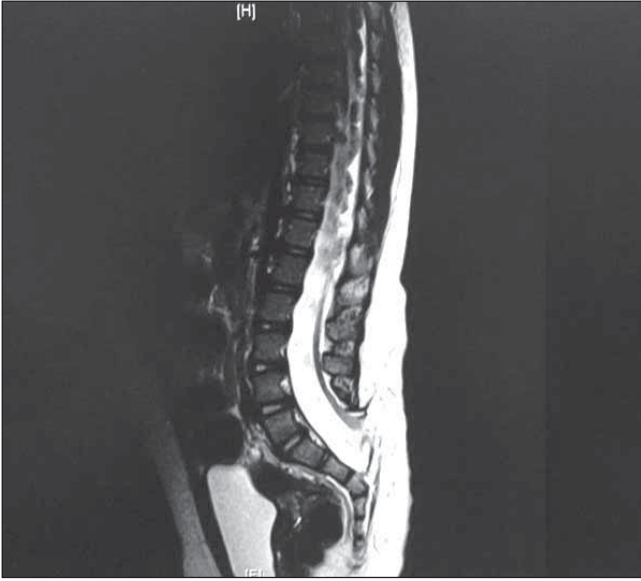
da düşük olarak karşımıza çıkmaktadır (5). Yapılan çalışmalarda ikizlik ve NTD'nin, erken embriyolojik dönemden kaynak almalarından dolayı ortak genetik ve çevresel risk faktörlerine bağlı gerçekleşebilecekleri belirtilmiştir (1,5). Literatürde bu nedenle çoğul doğumlarda NTD oranının daha yüksek olabileceği düşünülmüş olsa da, NTD ve myelomeningosel sıklığının çoğul doğumlarda tekil doğumlara oranla daha yüksek sıklıkta olduğu konusunda kesin bir sonuca varılamamıştır (3-5). Epidemiyolojide erken ve geç anne yaşı, hipertermi, obezite (BKİ>29), anti epileptik ilaç kullanımı, maternal diyabet, sosyoekonomik durum, folat eksikliği ve genetik polimorfizmler majör risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır (5).

NTD gelişiminde tek bir majör faktörden bahsetmek mümkün olmasa da olguların büyük çoğunluğunda genetik bir altyapı karşımıza çıkmaktadır. NTD oluşumuna zemin hazırlayan kromozomal ya da tek gen mutasyonlarına bağlı sendromların yanı sıra non-sendromal genetik altyapılı barındıran NTD olguları da mevcuttur. NTD ile ilişkili bulunan çok fazla sendrom olmasından dolayı ve bu sendromlara neden olan gen bozukluklarını taşımasına rağmen, kliniği olmayan ve haliyle tanı almayan çok fazla olgu var olduğu için sendromik olgularda kesin bir NTD oranı vermek mümkün olamamaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda da %13 ile %79 arasında değişen oranlarda tanımlı sendromik olgular ve NTD oranı bildirilmiştir (5,6,7). Non-sendromik genetik altyapılı olguların varlığına destek olarak ise birliktelik gösteren ikiz olguları ve ailesel geçişli NTD olguları öne sürülmektedir. MTHFR C677T variantı NTD açısından ilk genetik polimorfik risk faktörü olarak tanımlanmıştır (5).

Folik asit eksikliği birçok çalışma sonucu NTD etiolojisinde etkisi kanıtlanmış ve tüm dünyada kabul gören bir majör risk faktörüdür. Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan randomize çalışmalarla folat replasmanı ile mevcut NTD oranlarında %50 ila %75 azalma olduğu gösterilmiştir (1,5). Folik asitin homostein metabolizmasındaki yerinin NTD patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmekle birlikte maternal diyabet, obezite ve antiepileptik kullanımı gibi nedenlerle artan risklere folik asit replasmanının etki etmediği de bildirilmiştir (5,9,10).

Maternal diyabetin ve genellikle eşlik eden obezitenin NTD için risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Artmış yüksek glisemik endekslili besin tüketimi tek başına NTD riskini yaklaşık 2 kat artırırken, BKİ>29 olan hastalarda bu etkinin dört katına çıktığı bildirilmiştir. Bu hastalarda folik asit replasmanının NTD'nden koruyucu etkisine yanıt da düşük olmaktadır. Artmış sükröz kullanımı, glukoz ve fruktoz tüketimine oranla NTD açısından daha yüksek riskli bulunmuş fakat patofizyolojisi aydınlatılamamıştır. Bunun yanında yüksek glisemik endekslili besin, özellikle sükröz kullanımına bağlı riskin folat replasmanı ile azaltılamadığı bildirilmiştir (8-10).

İnsanlarda ve deneysel çalışmalarda işaretlenmiş glukozun vücutta yüksek miktarlarda bulunmasının konjenital anomalilerle ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Fakat maternal diyabetin ya da yüksek kan şekere düzeylerinin konjenital anomalilere yol açma mekanizması henüz net olarak



Şekil 1: Birinci bebek postoperatif MR görüntülemesi.



Şekil 2: İkinci bebek postoperatif MR görüntülemesi.

ortaya konamamıştır (8,9). Bir hipotezde fetüsün, 7.haftada beta hücreleri oluşana kadar pankreatik fonksiyonlara sahip olmadığı, nöral tüpün kapandığı daha erken dönemlerde (4.hafta) anneden alınan yüksek glukoz miktarını regüle edemediği öne sürülmüştür. Tam tersi olarak aynı dönemde annede yüksek kan şekeri düzeylerini izleyen hipoglisemik periyodların fetüste glukoz eksikliğine neden olduğu da öne sürülmüştür. Bu fikrin altyapısında glukoz eksikliğinin fetüste teratojenik etkilere neden olabildiğinin in vitro çalışmalarda gösterilmesi yatmaktadır (11). Başka bir çalışmada ise, deneysel olarak yüksek glukoz alımına bağlı artmış oksidatif stres ve embriyolojik azalmış inozitol miktarının nöral tüp kapanma defektlerine neden olduğu gösterilmiş ve diyabetik gebelerde artmış NTD görülme riskinin altında bu mekanizmanın yattığı öne sürülmüş; fakat insanlarda inozitol bağımlı bu mekanizma henüz gösterilmemiştir (2,11).

### SONUÇ

NTD'leri, epidemiyolojisi ve patofizyolojisi halen kesin olarak açıklığa kavuşturulamamış, etiyolojisinde birden fazla faktörün rol oynadığı bir hastalık grubudur. Bu hastalık grubunun tam olarak anlaşılabilmesi özellikle bizim gibi dünyada insidansın göreceli olarak yüksek sayılabileceği toplumlar için daha önemlidir. Bu amaç doğrultusunda, yapılan invitro çalışmalar ileri klinik araştırmalarla desteklenmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Akalan N: Myelomeningosel. In: Baykaner MK, Erşahin Y, Mutluer MS, Özek MM (eds). *Pediyatrik Nöroşirürji*. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği, 2014: 263-274
2. Beemster P, Groenen P, Steegers-Theunissen R: Involvement of inositol in reproduction. *Nutr Rev* 60: 80-87, 2002
3. Das G, Aggarwal A, Faridi MM: Dizygotic twins with myelomeningocele. *Indian J Pediatr* 70(3): 265-267, 2003
4. Ertunc D, Tok EC, Kaplanoglu M, Polat A, Aras N, Evruke C: Concordant occipital encephalocele in monoamniotic twins. *J Perinat Med* 33(4): 357-359, 2005
5. Frey L, Hauser WA: Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia* 44 Suppl 3: 4-13, 2003
6. Holmes LB, Driscoll SG, Atkins L: Etiologic heterogeneity of neural tube defects. *N Engl J Med* 294: 365-369, 1976
7. McFadden DE, Kalousek DK: Survey of neural tube defects in spontaneously aborted embryos. *Am J Med Genet* 32(3): 356-358, 1989
8. Ray JG, Wyatt PR, Vermeulen MJ, Meier C, Cole DE: Greater maternal weight and the ongoing risk of neural tube defects after folic acid flour fortification. *Obstetrics & Gynecology* 105: 261-265, 2005
9. Shaw GM, Quach T, Nelson V, Carmichael SL, Schaffer DM, Selvin S, Yang W: Neural tube defects in offspring associated with maternal periconceptional dietary intake of simple sugars and glycemic index. *American Journal of Clinical Nutrition* 78(5): 972-978, 2003
10. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J: Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: A systematic review and metaanalysis. *JAMA* 301(6): 636-650, 2009
11. Wentzel P, Wentzel CR, Gareskog MB, Eriksson UJ: Induction of embryonic dysmorphogenesis by high glucose concentration, disturbed inositol metabolism, and inhibited protein kinase C activity. *Teratology* 63: 193-201, 2001