



# Intrauterin Spina Bifida ve Hidrosefali Tedavisi; Geçmişten Günümüze Deneysel Çalışmalar, Klinik Uygulamalar ve Geleceği

## Intrauterine Treatment of Spina Bifida and Hydrocephalus; Experimental Studies and Clinical Applications from the Past to the Present and Future Directions

Soner DURU, Jose Luis PEIRO

Cincinnati Children's Hospital and Medical Center, Center for Fetal and Placental Research, Division of Pediatric General and Thoracic Surgery, Cincinnati, ABD

**Yazışma adresi:** Soner DURU ✉ sonerduru@yahoo.com

### ÖZ

Bu derlemede, İnauterin spina bifida ve hidrosefali tedavisinde geçmişten günümüze hayvan modellemeleriyle birlikte klinik deneyimler gelecekte olabilecek gelişmeler ve Cincinnati Çocuk Hastanesi bünyesindeki Cincinnati Fetal Merkez olarak yenilikçi son araştırmalarımız ve klinik deneyimlerimiz özetlenmiştir. İnauterin spina bifida tedavisi tüm dünyada açık ya da fetoskopik olarak uygulanabilir. Fetal merkezler kendi deneyimleri ve araştırma sonuçlarına göre benimsedikleri yöntemleri uygulamaktadırlar. Bu yöntemler literatür ve merkezimizin deneyimleri ışığında tartışıldı. Fetal hidrosefalide geçmişteki erken deneyimler ve olumsuz sonuçlara rağmen, prenatal tanıdaki gelişmeler, hasta seçimi ve fetal cerrahi teknikler, fetal müdahaleye ilginin yeniden artmasına yol açmıştır. Hayvan modellemeleri ve klinik kanıtlar, özellikle erken gelişen izole hidrosefalide geri dönüşü olmayan beyin hasarını önlemek için intrauterin tedavi ve özellikle fetal endoskopik third ventrikülostomi uygulamanın mantıklı olacağını öngörmekteyiz. Cincinnati Fetal Merkez bünyesindeki araştırma laboratuvarı olarak intrauterin spina bifida ve hidrosefali tedavisinde kök hücrelerin kullanımı ve ideal olan yeni uyarlanmış aletler ve yeni biyomateryaller tasarlamak için biyomühendislerle işbirliği yaparak fetal endoskopik teknikleri daha da geliştirmek için çalışmaya devam ediyoruz.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** İnauterin tedavi, Spina bifida, Hidrosefali, Fetal cerrahi, Fetal endoskopik third ventrikülostomi, Koyun, Fetus

### ABSTRACT

In this review, clinical experiences with animal models in the treatment of intrauterine spina bifida and hydrocephalus from the past to the present, future developments, and our innovative latest research and clinical experiences as the Cincinnati Fetal Center within the Cincinnati Children's Hospital are summarized. Intrauterine spina bifida treatment can be applied worldwide either with the open or fetoscopic method. Fetal centers apply the methods they adopt according to their own experiences and research results. These methods were discussed in the light of the literature and the experience of our center. Despite the early experiences and negative results in the past in fetal hydrocephalus, advances in prenatal diagnosis, patient selection, and fetal surgical techniques have led to a renewed interest in fetal intervention. Animal models and clinical evidence suggest that intrauterine treatment and especially fetal endoscopic third ventriculostomy will be reasonable to prevent irreversible brain damage, especially in early-onset

isolated hydrocephalus. As the research laboratory within the Cincinnati Fetal Center, we continue to work on the use of stem cells in the treatment of intrauterine spina bifida and hydrocephalus, and in collaboration with bioengineers to design newly adapted instruments and new biomaterials that are ideal, in order to further develop fetal endoscopic techniques.

**KEYWORDS:** Intrauterine treatment, Spina bifida, Hydrocephalus, Fetal surgery, Fetal endoscopic third ventriculostomy, Sheep, Fetus

## İNTRAUTERİN SPİNA BİFİDA TEDAVİSİ

### Giriş

Spina bifida, döllenme sonrası dördüncü haftada, embriyonik nöral tüpün kapanmaması sonucu oluşan doğmalık bir anormalliktir. En yaygın ve ciddi haliyle, spina bifida aperta (SBA) klinikte farklı şekillerde görülebilir. Görünüm olarak omurilik açık bir kitap gibi görülebilir buna “miyelosizis” adı verilir, ya da yine dorsal bölgede nöral plak üzerinde normal deri bulunmayan bir meningeal kese içinde bulunur ki buna da miyelomeningoseal (MMS) adı verilir (2).

Çoğu durumda SBA, ömür boyu sürecek yıkıcı engellere yol açar (11). MMS’li bebekler genellikle doğumda lezyonun anatomik seviyesinin altında bir duysal ve motor nörolojik defisit sergiler. Bu, yürümeyi zorlaştıran ya da imkânsız hâle getiren alt ekstremité güçsüzlüğü ya da felç ve duyu eksikliği ile sonuçlanabilir. İdrar ve gayta inkontinansının yanı sıra cinsel işlev bozukluğu da sıklıkla ortaya çıkabilir. Ayak deformiteleri, kontraktürler, skolyoz ve kifoz gibi ortopedik anormallikler de görülmektedir. Lezyonun seviyesi ile MMS’li bireylerin hayatta kalma ve sakatlık derecesi arasında güçlü bir ilişki vardır. Çoğu lezyonlar lumbosakral bölgede görülür.

Chiari 2 malformasyonunun varlığı gebelik sırasında ikinci trimesterde sıklıkla yapılan radyolojik tetkikler ile saptanır. Bu zamanda, olguların yarısından fazlasında, genellikle fetal hidrosefali de gözlenir. Çoğu durumda, bu hidrosefali, doğumdan sonra bir ventriküloperitoneal (VP) şantı gerektirecektir ve bu cihazların neden olduğu enfeksiyon veya tıkanma nedeniyle tüm yeniden ameliyat sorunları vardır. Bu ilişkili nörolojik anormallikler, başlıca nörolojik morbidite ve mortalitenin çoğundan sorumludur. Beyin sapı disfonksiyonu varsa bu hastalar yutma güçlüğü çekebilir, apne ve stridor olabilir (80).

Doğumdan sonra yapılan doğum sonrası erken tedavi, hasarlı omurilik dokusunu korumayı ve dışarıyla temastan koruyarak enfeksiyondan kaçınmayı amaçlasa da, sekin o zaman zaten oluşmuş olacağı bilinen bir gerçektir. Nörojenik mesane aralıklı kateterizasyon ve pediatrik ürolog tarafından kontrol edilmesini gerektirirken, ortopedik deformiteler fizik tedavi uzmanı, fizyo terapistler ve pediatrik ortopedik cerrah tarafından yönetilecektir.

Spina bifidalı hastaların yaklaşık %75’i erken yetişkinliğe kadar hayatta kalır. Tıbbi, eğitimsel, sosyal ve gelişimsel hizmetler sağlamaya yönelik multidisipliner, ekip temelli, hasta merkezli bir yaklaşım, bu hastalar için yaşam kalitesini artırabilir. Spina bifida ile doğan bir çocuğun aileleri ve sağlık sistemi için maliyeti çok yüksektir (110). Spina bifida doğumlarının tahmini prevalansı, nüfus ve coğrafyadaki farklılıklar ile birlikte 10.000 canlı doğumda 3.5’tir, bu nedenle yıllık olgular bol ve oldukça önemlidir (30).

### Etiyoloji

Açık nöral tüp defektlerinin çoğu sporadik olarak ortaya çıkar, ancak bunların çok faktörlü bir etiyolojiye sahip olduğuna inanılmaktadır (66). Bu malformasyonun olası nedenleri olarak genetik ve çevresel faktörler tartışılmaktadır. Çoğu durumda, spina bifida tek bir bozukluk olarak kendini gösterir, ancak bazılarında kromozomal anormallikler veya belirli genetik sendromlarla ilişkilidir. Trizomi 18, en yaygın olarak spina bifida ile ilişkilendirilen anöploididir. Diğer ilişkili genetik bozukluklar arasında Meckel-Gruber, Roberts, Jarcho-Levin sendromu, trizomi 13 ve X’e bağlı nöral tüp kusurları sayılabilir (97).

Coğrafi konum, sosyoekonomik durum veya yılın mevsimine göre insidans farklılıkları, çevresel faktörlerin de önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Antiepileptikler gibi bazı ilaçların teratojenik olduğu bilinmektedir ve potansiyel olarak nöral tüp defektini (NTD) indükleyebilir. Folik asit eksikliği ile NTD görülme sıklığı arasındaki ilişki iyi kurulmuştur. Folat eksikliği ve mutasyonlar folat metabolik yolunda NTD’ini indükler, bu nedenle gebelik öncesi folat takviyesi, bu malformasyonların insidansını azaltma potansiyeline sahiptir.

### Patofizyoloji

“Two-Hit hipotezi”, İki aşamalı etki görüşünü savunur ve SBA’ nın doğal doğum öncesi gelişimini anlamak için yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen kanıtlar ışığında geliştirilmiştir (27). Sonuç olarak, ilk olay nöral tübün oluşumu ile ilgili anomali iken, ikinci etki, esas olarak amniyotik sıvı olmak üzere rahim içi ortam ile temas yoluyla omuriliğin ikincil yıkımıdır. İnsan fetüslerinde yapılan morfolojik çalışmalar, gebeliğin ilk haftalarında spina bifidalı tüm fetüslerde bir nörolasyon defekti olmasına rağmen, sensörimotor yolların histolojik olarak sağlam olduğunu ve sonraki haftalarda nöral doku hasarının aşamalı olarak geliştiğini göstermiştir. Bu bulgular, farklı hayvan modellerinde intrauterin çalışmalarla desteklenmiştir (98).

Nöroinflamasyon erken başlar, ancak amniyotik sıvıyla temasın zararlı etkileri gebeliğin sonunda, mekonyum konsantrasyonunun arttığı üçüncü trimesterde ortaya çıkar. Hayvan modellerinde omuriliğin neredeyse tamamen yok olana kadar dokusunu nasıl kaybettiğini görebiliriz (5). Retinoik asit ile indüklenen spina bifidalı sıçan fetüslerinin lezyonunda gösterilmiştir ki; omuriliğin açıkta olması, mikrogliya aktivasyonunu teşvik eden, endojen inhibitör sistemin (CD200-CD200R) dengesini değiştiren ilerleyici nöronal kayıp ile nöroinflamatuvar bir süreç başlatır ve astrositlerin proliferasyonunu üretecek olan proinflamatuvar sitokinler salgılanır (86). Astrogliazis, gebelikte giderek lezyonun nöral hücrelerinde ekstrinsik apoptoz yolunu tetiklenmesine neden olur (86).

Beyin omurilik sıvısının spinal defektten sızması ve sonrasında intraventriküler basıncın düşük olmasına bağlı olarak ve McLone'un bileşik teorisine göre Chiari 2 ve sonrasında hidrosefali gelişir (69), Spina bifida ile ilgili hayvan modellerinde de, beyin omurilik sıvısının sızmasına bağlı olarak fetal serebellar herniasyonun oluştuğu doğrulanmıştır (88).

### Tarama ve Prenatal Tanı

SBA, maternal serum fetoprotein ve yüksek çözünürlüklü obstetrik ultrason kullanılarak olguların %80' inden fazlasında prenatal olarak teşhis edilebilir. Bu testleri asetilkolinesteraz için amniyosentez, fetoprotein ve kromozom analizi izleyebilir. Fetal manyetik rezonans görüntüleme (MRI), açık bir kusuru kapalı olandan ayırt etmeye ve Chiari 2 malformasyonu açısından yardımcı olabilir (77).

Ultrason ile bakıldığında, omurganın düzensizlikleri veya fetal sırtın arka konturunda bir çıkıntı gözlemlenerek spina bifida postmenstrüel on ikinci haftadan önce tespit edilebilir. Spina Bifida olgularının çoğunda 24. gebelik haftasından önce, kafatasının karakteristik frontal konveksitesini kaybetmesi ve düzleşmesiyle oluşan "limon işareti" ve herniye displastik serebelluma bağlı "muz işareti" gibi dolaylı bulguları ultrasonda saptayabiliriz (82). Diğer yaygın görülebilecek ultrason bulguları arasında ventrikülomegali, Chiari 2 malformasyonu, sisterna magna obliterasyonu, alt ekstremitelerde felç veya çarpık ayak deformitesi sayılabilir.

Hastalığın ilerlemesini belirlemek için seri ultrason kullanılabilir. Ayrıca lezyon düzeyi tam olarak belirlenir. Vertebral seviye sagittal bir düzlemde değerlendirilebilir; son kaburga T12'ye, iliak kanadın üst kısmı referans olarak L5 / S1'e karşılık gelir. Bununla birlikte, ultrason değerlendirmesi, kafa içi yapıların görselleştirilmesini zorlaştıran, teknik faktörler ve kafatasının ilerleyici ossifikasyonu nedeniyle sınırlıdır. Bu nedenle, "ultra hızlı T2 ağırlıklı fetal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)", fetal santral sinir sisteminin daha iyi değerlendirilmesi için

tamamlayıcı bir şekilde kullanılır (78, 79). Cincinnati Fetal Merkezimizde Fetal US ve MRG ile prenatal tanı konulan olgular bu malformasyonun erken veya orta gebelik döneminde tespiti, ebeveynleri bilgilendirme ve kusurun olası doğum öncesi onarımını sunma imkânı sağlamaktadır (Şekil 1A, B; 2A-C; 3A, B).

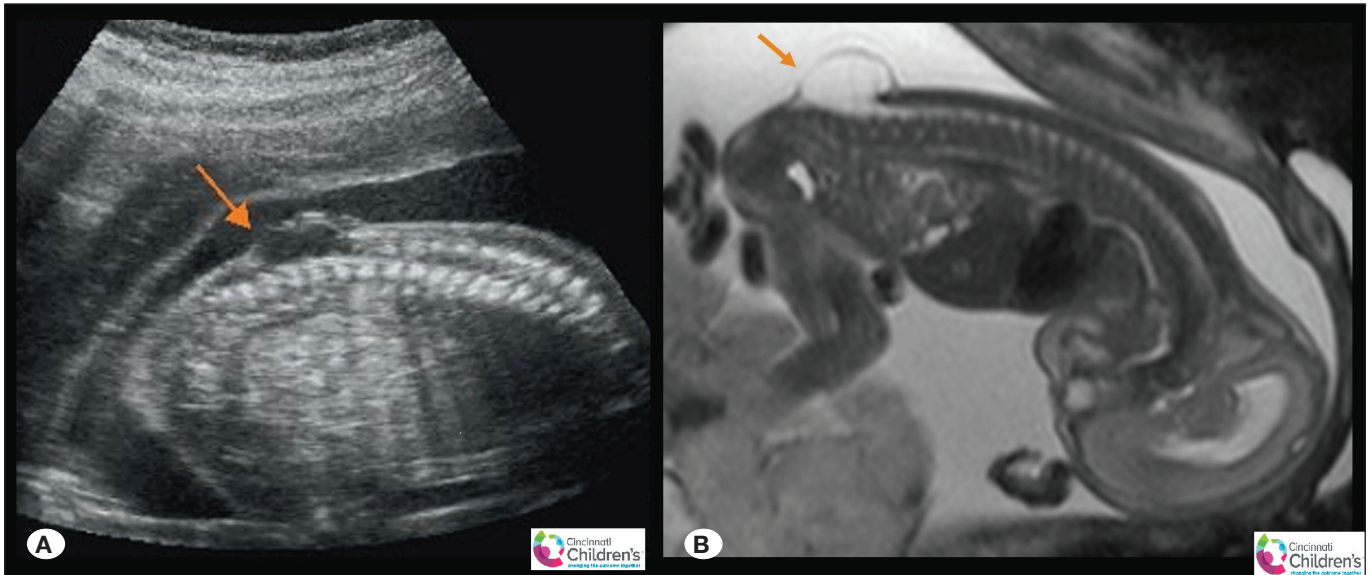
Erken prenatal tanı, nörolojik defisitler ve bebeğin tahmini ambulatuvar durumu hakkında tahminlere izin verir. Nörolojik problem için kullanılan en önemli parametre lezyonun anatomik seviyesidir, bu nedenle fetüsün alt ekstremitelerinin aktif ve kendiliğinden fleksiyon-ekstansiyonu gibi hareketlerini analiz ederek fonksiyonel motor seviyeyi tahmin etmeye odaklanan yeni ultrason değerlendirmeleri ortaya çıkmıştır. (15). Bu prenatal analizler doğum sonrası motor fonksiyonlar ile bize karşılaştırma olanağı sağlar ve bu şekilde prenatal tedavinin başarısını daha somut olarak değerlendirebiliriz.

Bir çocuğun prognozunun erken tahmini, doğum öncesi önerileri verme açısından yardımcı olabilir ve ebeveynlere, çocuklarının durumu hakkında bilgi edinmeleri için zaman tanınmış olabilir.

Teşhis onayından sonra, fetal hastayı kriterleri karşılayıp karşılamadığını ve doğum öncesi onarım için aday olup olmadığını değerlendirmek için derinlemesine analiz etmeliyiz.

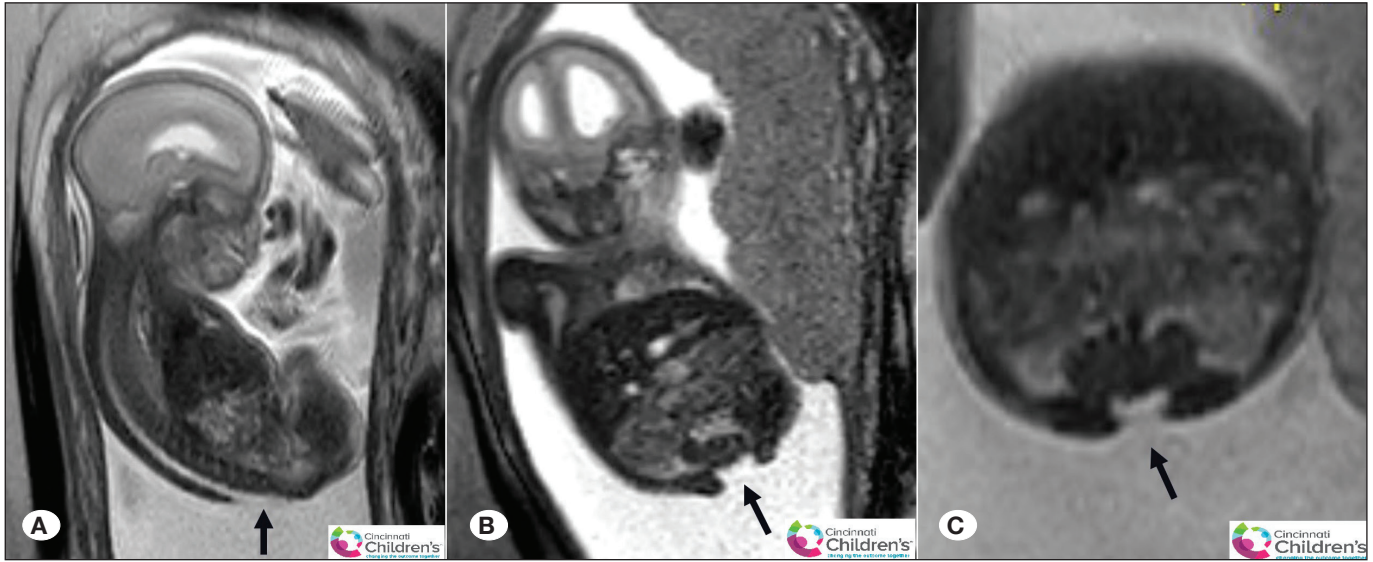
"Management of myelomeningocele Study" (MOMS) çalışmasında belirlenen prenatal tedaviye uygunluk ile ilgili kriterler hâlâ çoğu fetal tedavi merkezinde kullanılmaktadır (3). Fetal MRG, öncelikle serebellumun herniasyon derecesini değerlendirmek ve beyin ve omuriliğin fetal anatomisini değerlendirmek için kullanılır. Genel olarak ventriküler heterotopiler ve korpus kollozumun incelenmesi gibi bulgular fetal cerrahi için kontrendikasyon olarak kabul edilmez (76).

Fetal ultrason, kistik kesenin varlığını veya yokluğunu tanımlamak için kullanılır. Fetal müdahale gerektirmediğinden menin-

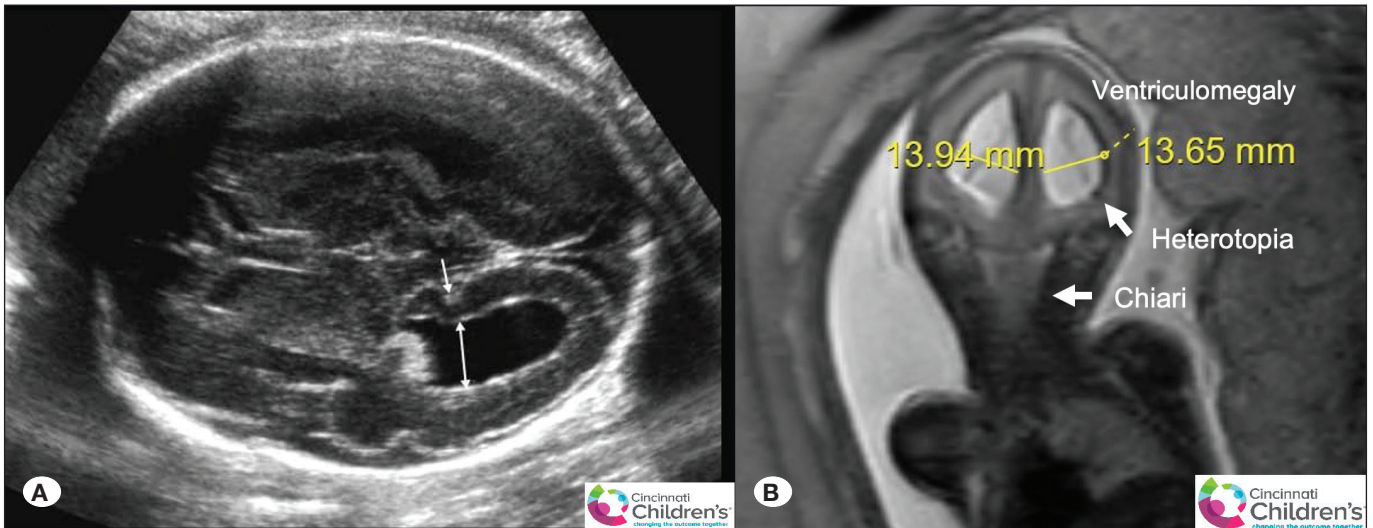


**Şekil 1:** Prenatal US ve MRG'de miyelomeningosel kesesi belirgin olarak görülüyor. Aynı zamanda MRG hidrosefalinin de eşlik ettiğini gösteriyor (Cincinnati Fetal Merkez'in izniyle görüntü alınmıştır).





Şekil 2: Fetal MRG kesitleri miyelozize eşlik eden hidrosefaliyi net olarak gösteriyor (Cincinnati Fetal Merkez'in izniyle görüntü alınmıştır).



Şekil 3: Fetal MRG kesitlerinde Chiari 2 malformasyonu ve hidrosefali net olarak görülüyor (Cincinnati Fetal Merkez'in izniyle görüntü alınmıştır).

gosel gibi deri kaplı lezyonların dışlanması önemlidir. Chiari 2 malformasyonu ve hidrosefali olmaması, kalın duvarlı bir kese ve normal  $\alpha$ -fetoprotein ve amniyotik sıvı asetilkolinesteraz değerleri normal deri ile kaplı spina bifida okkult tanısını koymamıza yardımcı olur (77). S2'nin altında bir sakral seviye veya şiddetli kifoz, hastayı yine fetal cerrahinin dışında tutmamızı gerektiren kriterler arasındadır.

#### İntrauterin Tedavi

Fetal cerrahinin gerekçesi, uterus duvarının mekanik, amnion sıvısının ise kimyasal etkilerine karşı açık ve korumasız nöral plaktaki hasarın gebelik sırasında ilerleyici olması ve bu nedenle, doğum öncesi onarımının devam eden hasarı önleyebileceği ve klinik sonucu iyileştirebileceğidir (59). Ayrıca, spina bifida onarımı, eğer sıkı ise lezyondan BOS sızıntısını durdurarak, serebellar herniasyonun tersine çevrilmesine veya

çözülmesine izin verir. Miyelomeningosel tedavisinde fetal cerrahi giderek yaygınlaşmaktadır.

Geçen yüzyılın son on yılında doğum öncesi dönemde SBA'yı düzeltmek için önemli çabalar sarf edildi. Michedja, primat fetüslerinde spina bifidayı taklit etmek için prenatal laminektomi yaptı (72). Doğumdan sonra prenatal onarım yapılmayanlarda paraleji ve inkontinans gelişirken, prenatal onarımı olan diğer grup normal nörolojik gelişim gösterdi (72). Meuli ve ark. koyun fetüslerinde 75. gebelik gününde cerrahi olarak spina bifida oluşturdu, gebeliğin 100. gününde bir gruba latissimus dorsi flebi ile bir onarım operasyonu yapıldı ve diğer gruba ise doğuma kadar hiçbir şey yapılmadı (70). Doğumdan sonra, intrauterin onarımı olan koyunlarda neredeyse normal motor ve duyu fonksiyon, ve normal inkontinans görüldü. Kontrol grubunda ise paraleji ve inkontinans gösterdi (72).

Bu deneysel çalışmalar, omuriliği amniyotik sıvıdan korumanın önemini gösterdi ve miyelomeningoselin düzeltilmesi için insan fetal cerrahisini teşvik etti.

### Spina bifida onarımı için açık fetal cerrahi

1997'de insan MMS'in prenatal onarımı, Vanderbilt Üniversitesi'nde (103) ve ayrıca Philadelphia Çocuk Hastanesi'nde (CHOP) (1) uterus açılarak veya başka bir deyimle açık fetal cerrahi ile gerçekleştirildi. Rahmi fetal cerrahi için açmak büyük bir zorluktu ve başlangıçta sadece doğum öncesi yüksek ölüm riski olan fetüslerde endike kabul edildi. Bu gruplardaki ilk deneyimler, intrauterin cerrahi yapılan bebeklerin, doğum sonrası tedavi edilen bebeklere göre daha düşük serebellar herniasyon insidansına sahip olduğunu gösterdi.

Son olarak, bu sorulara daha fazla kanıtla cevap vermek için 2003 yılında bir randomize çalışma tasarlamaya ve geliştirmeye karar verildi. (3). MOMS randomize kontrollü çalışma ABD'de 3 merkezde gerçekleştirildi ve Şubat 2011'de yayınlandı. Doğum öncesi cerrahinin hayatın ilk yılında ventrikülo-peritoneal (VP) şant ihtiyacını yarı yarıya azaltabileceğini ve bağımsız ambulasyon olasılığını artırabileceğini gösterdi. Ancak, yüksek maternal-fetal risk, özellikle prematürite ve uterus skarının açılması ve mevcut ve sonraki gebelikte sezaryen doğum ihtiyacı gibi yüksek maternal morbiditeye neden olan sorunlar söz konusuydu.

Rahim maternal laparotomi ile açığa çıkarıldıktan sonra, yeniden emilebilir bir uterus zımbalama cihazı ile hysterotomi yapılır. Bazı fetal cerrahlar defekte erişmek için gerekli açıklık elde edilene kadar amniyotik zarları uterus kalınlığına kadar hemostatik olarak dikerek hysterotomi yapar. Fetüs, MMS defektini uterus kesisi yoluyla açığa çıkaracak şekilde konumlandırılır ve fetüs, aşırı basınç uygulanmadan onu stabilize etmek için desteklenir. Fetusu sabit tutmak için ılık serum veren intrauterin infüzyon cihazı kullanılır.

Ek anestezi sağlamak için fetüse intramüsküler olarak narkotik ve kas gevşetici karışımı enjekte edilir. MMS'nin kapatılması, klasik doğum sonrası kapatmada kullanılan benzer bir şekilde gerçekleştirilir. Nöral plakodu serbest bıraktıktan sonra medüller kanala serbestçe düşer. Rezidüel epitel dokusu, dermoid inklüzyon kisti oluşumu riskini artırabilir ve bu nedenle rezeke edilmelidir.

Çok katmanlı bir kapatma denir. Varsa, dura mobilize edilir ve dikilir. Bazı cerrahlar, dural yama kullanırlar. Deri kapatma sütür hattı boyunca çok fazla gerilim uygulanırsa, hassas fetal deri yırtılabilir ve ek dikişler gerektirebilir. Özellikle kese olmadığı zaman büyük cilt defektleri öncelikle kapatılmaz. Hücreleştirilmiş bir kadavra deri grefti, bu durumlarda bir deri ikame maddesi olarak işe yarar. Deri defektinin kenarına 4-0 sütür ile dikilir. Bazı cerrahlar yama yerine cilt kanatlarını harekete geçirmek için rotasyon kanatlarını ve gevşetici kesileri kullanır. Hysterotomi ve maternal laparotomi daha sonra kapatılır.

Bir MMS'nin fetal kapatılması, teknik olarak standart doğum sonrası kapanmadan daha karmaşıktır. Cerrahin küçük bir rahim penceresinden çalışması gerektiğinden ve yapılar daha küçük ve daha hassas olduğundan erişim daha küçüktür.

Nöral plak potansiyel olarak işlevsel olduğu için daha dikkatli olunmalıdır. Fetal transfüzyon ihtiyacından kaçınmak için kan kaybından kaçınılmalı ve fetüsün ekstrauterin ortama maruziyetini sınırlandırmak için ameliyat hızlı bir şekilde yapılmalıdır.

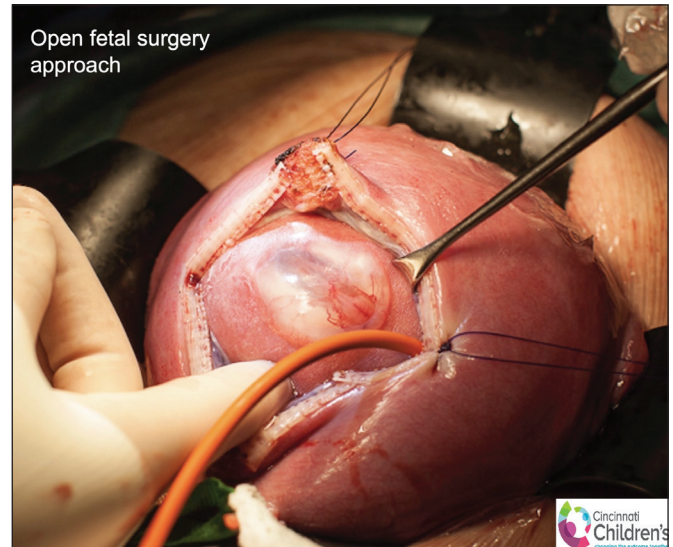
Polonya'daki çok sayıda fetal terapi merkezi, MMS'in açık fetal cerrahisi uygulama tekniğini ve dahil etme kriterlerini benimsemiştir. Fetal MMS cerrahisi, artan hasta güvenliği ve optimum sonuçlar için, kendini bu konuya adanmış multidisipliner uzmanlardan oluşan bir ekip ve yüksek hasta hacmi olan fetal cerrahi merkezleriyle sınırlı olmalıdır. Cincinnati Fetal Merkezimizde de fetoskopik cerrahi dışında anne ve fetusun tıbbi koşullarına göre açık intruterin spina bifida cerrahisi de yapılmaktadır (Şekil 4). Kuzey Amerika Fetal Tedavi Merkezleri Ağı (NAFTNet), fetal MMS onarımı geçiren hastaların sonuçlarını toplamak için bir kayıt oluşturmuştur.

Elde edilen iyi sonuçlara rağmen, prematürite bu yaklaşımın en önemli problemi olmaya devam ediyor, bu nedenle bu sorunu azaltabilecek minimal invaziv teknikler aramaya devam edilmektedir.

### Spina bifida onarımı için fetoskopik cerrahi

Histerotomi kullanılarak yapılan açık fetal cerrahinin doğasında var olan risk nedeniyle, prematüriteyi olabildiğince önlemek için fetoskopi gibi daha az invazif teknikler denenmiştir (92). Ayrıca fetoskopide anne morbiditesinin azaltılması, mevcut ve sonraki gebeliklerde uterus ayrılması veya rüptür korkusu olmadan vajinal doğumun mümkün kılınması amaçlanmıştır.

1990'larda MMS için fetal cerrahinin gelişiminin başlangıcında, hayvan modellerinde kapatma için endoskopik teknikler kullanılmıştır (26). İnsanda fetal MMS'i kapatmak için ilk girişim 1997'de Bruner ve ark. tarafından uygulanarak MMS defekti üzerine maternal deri grefti endoskopik bir teknik kullanılarak yerleştirildi (12), Ancak dört fetüsten ikisi öldü



Şekil 4: Cincinnati Fetal merkezde yapılan İntrauterin açık spina bifida cerrahisi (Cincinnati Fetal Merkez'in izniyle görüntü alınmıştır).



ve hiçbir kanıt gösterilmedi, bu yüzden girişimi durdurdular ve açık fetal cerrahiye başladılar (12). Hayal kırıklığı yaratan sonuçlar, ABD’de yaklaşık yirmi yıl fetoskopik yaklaşımlar hakkında daha fazla araştırma yapılmamasına yol açtı. Buna karşın Avrupa’da Thomas Kohl, nöral plağın diseksiyonunu ve yamalarla onarımını gerçekleştirmek için üç ila beş port kullanarak tamamen perkütan bir fetoskopik teknik geliştirdi (61). Almanya’daki Kohl grubu ve daha sonra Brezilya’daki Pedreira-Lapa grubu, maternal laparotomi olmaksızın tamamen perkütan fetoskopik bir yaklaşım benimsedi.

Literatürde bildirilen en büyük endoskopik MMS onarımı serilerinden üçü, Alman Fetal Cerrahi ve Minimal İnvazif Tedavi Merkezi’nde prenatal fetoskopik onarım yapılan hastaları içeriyordu (49,62). Almanya’da kullanılan cerrahi teknik, 2006 yılında Thomas Kohl tarafından başlatılmıştır ve ultrason kılavuzluğunda maternal transabdominal 3 adet 5 mm perkütan intrauterin trokar yerleştirilmesini, amniyotik sıvının kısmi boşaltılmasını ve karbondioksit insüflasyonunu içermektedir (61). Nöral plak kodunun diseksiyonu sonrasında en az bir kolajen veya Teflon yama ile kaplanmışlardır. Kaplamanın sızdırmazlığının kanıtı olarak yamanın çıkıntısı gözlemlenerek yapıldığını söylemişlerdir. Daha sonra karbondioksitin ortamdaki uzaklaştırılması ve amniyotik boşluğun izotonik çözelti ile doldurulması takip eder. Trokarların tamamen perkütan bir teknik kullanılarak uygulanması nedeniyle sadece karın cildi seviyesinde giriş deliklerinin kapatılması söz konusu olabilmektedir. Uterus seviyesinde trokar açıklıklarının kalması ciddi ve önemli bir problem olarak ortada durmaktadır ve uterus duvarı ile ilgili gebeliğin ilerlemesiyle birlikte ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır (62).

Ek olarak, birden fazla fetoskopik port kullanan endoskopik teknikler, membranların erken yırtılma insidansında artış ve erken doğum ile ilişkilidir. Almanya’dan gelen ilk 19 hastalık seride, 3 fetal ölüm, 3 ameliyatın kanama nedeniyle durdurulduğu ve 13 ameliyatın tamamlandığı bildirilmiştir (30). Bu seride defektler tam kapanmadığı için nörolojik faydayı göstermek zordu. Uzun ameliyat süresi, yüksek amniyotik sıvı sızıntısı oranı ve membranların ayrılması, yüksek prematürite oranı, MMS defektinin su geçirmez şekilde kapatılmaması da diğer önemli problemler olarak görülmüştür (39).

İnsanlarda MMS’in prenatal düzeltilmesi için endoskopik cerrahi denemesi (CECAM) adı verilen Brezilya, São Paulo’dan başka bir seride, fetoskopik onarım ile elde edilen sonuçlar bildirildi. Serilerinde, Pedreira ve ark. nöral plağın üzerine bir biyoselüloz yama yerleştirerek yama üzerindeki fetal deriyi kapatmayı içeren modifiye edilmiş bir teknik bildirdiler (90). Kohl gibi distansiyon için karbondioksit kullandılar ve yine tamamen perkütan bir teknik olduğu için uterus trokar deliklerini açık bıraktılar.

Grubumuz, koyunlarda deneysel olarak, fetoskopik yaklaşımı kolaylaştıracak ve cerrahi süreyi önemli ölçüde azaltacak fetal MMS onarım tekniğini basitleştirme çalışmalarına başladı. Başlangıçta inert yamaları (41) ve daha sonra biyo-uyumlu (kolajen ve siğir perikardiyumu) kullanımını ve bu yamaların cerrahi doku yapıştırıcıları (42) ile birlikte kullanılmasını çalıştık. Koyun fetüslerindeki MMS’in onarımı ve su geçirmez kapatılmasında etkili olduğunu kanıtladık (42). Ek olarak,

bu yama ve doku yapıştırıcısını birlikte kullanma tekniği fetoskopiye tamamen uyarlanabildi (42) ve hatta bu hayvan modelinde tek bir port (94) aracılığıyla nöral plak onarıldı.

Bu cesaret verici deneysel sonuçlar göz önüne alındığında, bunu insanda, başlangıçta açık fetal cerrahi için 9 olguda ve daha sonra da 12 fetoskopik fetal MMS olgusunda uyguladık (93). Kohl ve Padreira grubundan farklı olarak mini laparotomi uygulayarak uterusu trokarları yerleştirdik. 10 Fr (3mm) genişliğinde mini portlar kullanarak fetüsün daha iyi konumlandırılması için amniyodistansiyon için gerekli karbondioksit basıncı kullanarak nöral plak onarım tamamlandı ve intrauterin kanüller çıkarıldıktan sonra uterus duvarındaki trokar delikleri dikildi. Ancak doku yapıştırıcıları amniyotik sıvıyla temas halinde 2-3 hafta içinde yeniden emildiğinden bazı olgularda nöral plak onarımı yetersiz kaldı, BOS sızıntısına ve yamanın hareketliliği görüldü. Bu da, lezyonun kapanmasını her durumda garanti edemeyeceğimiz anlamına geliyordu ve bu nedenle daha sonraki olguları orta hattan deri flepleri dikiş ile kapatmaya başladık. Daha uzun süreli yapıştırıcıların rahimde uygulanması ile, bu basit onarım stratejisinin gelecekte etkili bir şekilde yeniden başlatılmasına olanak sağlayabilecektir. Şu anda deri tabakasının da dikiş ile kapatılması esastır.

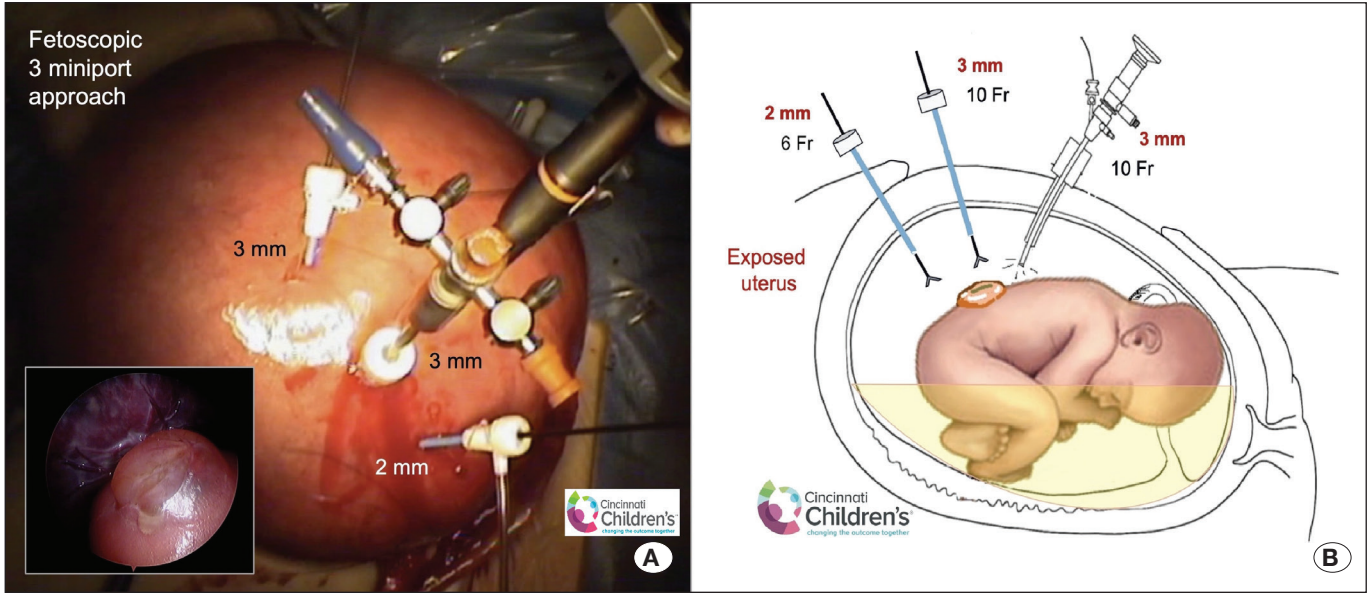
Cincinnati Çocuk Hastanesi Fetal Merkez olarak Texas Çocuk Fetal Merkezi ile simülasyonlarda ve hayvan modellerinde tekniğin iyileştirilmesi ile ilgili bir işbirliği başladı. Düşümlenmeye gerek kalmadan fetal cildi kapatmak için dikenli dikişler (Vloc) uyguladık ve bu da dural yamanın sabitlenmesini sağladı. Böylece, dural bir yama yerleştirmek ve defekti kutanöz olarak kapatmak için mikro aletler kullanarak üçüncü bir aşamaya başladık. Hem Barselona hem de Cincinnati’de, özellikle sütürde cerrahi süreleri kısaltmak için üçüncü bir mini trokar uygulayarak bu tür bir kapatmaya başladık (91).

Belfort ve ark. Texas Çocuk Fetal Merkezinde, MMS’nin doğum öncesi tedavisine başlamak için uterusu açığa çıkaran yerleştirilmiş iki trokar temelinde fetoskopik yaklaşımımızı sürdürdüler (9).

Cincinnati Fetal Merkezi’ndeki grubumuzda ve Houston’da, Kohl gibi, karbondioksit ile amniyodistansiyon kullandık, ancak 37° C’ye ısıttık ve fetal ve membran konforu için nemlendirdik. Onlardan farklı olarak, maternal laparotomi ile uterusu ulaşıyoruz ve iki adet 3mm ve bir adet 2 mm’lik üç mini port (Cincinnati Fetal Merkezinde) kullanarak trokarları sütürlerle rahim duvarına tesbit ediyoruz (Şekil 5). Operasyonda nöral plak diseke edilir ve bir yama ile kaplanır.. Cilt için, birincil kapatma sağlanamazsa, hücreleştirilmiş kadavra deri yaması kullanmayı tercih ederiz. Bazı gruplar, iyi sonuç veren lateral deşarj insizyonlarını kullanırlar (42), ancak son zamanlarda çok derin lateral insizyon nedeniyle renal herni gelişen bir olguda bir komplikasyon gözlemledikleri için dikkatli olunmalıdır (38).

Şu ana kadar nörolojik sonuçları iyi olan, Chiari 2 ve Hidrosefalinin gerilediği minimal maternal morbidite ile gerçekleştirilen ortak çalışma grubu olarak çok sayıda olgumuz var.

Fetoskopik yaklaşımın endişe verici bir yönü, amniyotik kaviteye karbondioksit üfleme süresi ve toplam operasyon süresi, perkütan yaklaşım için 98-480 dakika (92,104), maternal



**Şekil 5:** Cincinnati Fetal merkezde uygulanan intrauterin 3 mini port fetoskopik spina bifida cerrahisi yöntemi **A)** Dış kamera görüntüsü ve küçük resimde fetoskopik görünümü. **B)** İntrauterin fetoskopik spina bifida cerrahisinin şematik gösterimi (Cincinnati Fetal Merkez'in izniyle görüntü alınmıştır).

laparotomi ile fetoskopik onarım için 145-450 dakikadır. Bu da açık fetal MMS onarımı için gerekli olan 54-130 dakika ile karşılaştırıldığında uzun bir süredir. Yakın tarihli bir çalışma (6), fetoskopik MMC onarımı sırasında uterus insüflasyonu için soğuk ve kuru yerine ısıtılmış ve nemlendirilmiş CO<sub>2</sub> gazının kullanımını desteklemektedir. Bu yaklaşımın, soğuk, kuru gaz kullanımıyla fetüs üzerindeki zararlı metabolik etkileri azaltması ve amniyotik zarlarda daha az iltihaplanmaya yol açması muhtemeldir.

Yakın zamanda, Diana Farmer'ın grubu yayınlanmış fetoskopik ve açık fetal cerrahi tekniklerini karşılaştırmak için sistematik bir inceleme yaptı (57). Meta-analiz için seçilen 11 çalışmadan 5'i fetoskopik onarım ve 6'sı MMS için açık fetal onarım gerçekleştirdi. Fetal ve postnatal mortalite kombinasyonunda fetoskopik (%7) ve açık (%6) onarım arasında anlamlı fark yoktu (57). Fetoskopik onarım (%42) ile açık onarım (%40) arasında 12. ayda VP şant yerleştirme oranı açısından anlamlı farklılık yoktu (57). MMS tamiri için abdominal perkütan fetoskopik yaklaşımın erken doğum, erken membran yırtılması ve onarımın doğum sonrası gözden geçirilmesi ihtiyacının üstesinden gelmek için optimize edilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır (57). MMS'in maternal laparotomi yoluyla fetoskopik onarımında ise membranların daha iyi yönetimi ve uterin port bölgelerinin birincil kapanması ile doğumun normal zamanında olması sağlanıyor gibi görünmektedir. Açık fetal cerrahiden sonra doğum için ve sonraki gebeliklerde uterus rüptürü olasılığından dolayı sezaryen gereklidir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre maternal laparotomi ile fetoskopik MMS tamiri spontan vajinal doğuma izin vermektedir.

Özetle, MMS'in fetoskopik düzeltilmesi için şu anda iyi tanımlanmış iki eğilim vardır. biri tamamen perkütanöz, Kohl'un Almanya'daki grupları ve Brezilya'daki Lapa tarafından yönetilen grup ve başka bir eğilim de Cincinnati'deki Merkezimizde

Peiró ve Houston'daki Belfort liderliğindeki maternal laparotomi sonrası 2 veya 3 portla fetoskopik girişimdir.

#### **Cincinnati Fetal Merkezi'nde intrauterin spina bifida tedavisi ile ilgili yenilikçi araştırma ve uygulamalar**

Cincinnati Fetal Merkez bünyesindeki araştırma laboratuvarı olarak prenatal onarımlarda kullanım için ideal olan yeni uyarlanmış aletler ve yeni biyomateryaller tasarlamak için biyomühendislerle işbirliği yaparak bu endoskopik teknikleri daha da geliştirmek için çalışmaya devam ediyoruz.

Son zamanlarda, omurilikte kullanım için çok sayıda faydalı özelliğe sahip olan ve halen Cincinnati Üniversitesi'nde hayvan modellerinde çalıştığımız, sıcaklığa göre şekil hafızasına sahip polimerik bir yama geliştirdik (101).

Mezenkimal kök hücreler, nöral kök hücreler ve pluripotent kök hücrelerin transplantasyondan sonra değişken süreler boyunca hayatta kaldığı gösterilmiştir (96). Kök hücreler, hasar görmüş hücreleri nörorejenerasyon ile değiştirmek için nöronlara veya glia'ya farklılaşabilirse, doğumdan sonra nörolojik fonksiyonu iyileştirilebilirler. Bu konu ile ilgili ayrıca deneysel çalışmalarımız devam etmektedir. Öte yandan, olog amniyotik sıvı kök hücrelerini (yani hastanın kendisinden) kullanmanın amacı, greft reddi riskini en aza indirmektir.

Grubumuz, spina bifidalı hastaların amniyotik sıvısında serbest nöral progenitor hücrelerin olduğunu ve lezyondaki açık ependimal kanal yoluyla BOS yoluyla merkezi sinir sisteminde kaçtıkları için bu hücrelerin malformasyonu olmayan hastalarda olmadığını keşfetti. İlginç bir şekilde, insanda MMS kesesinde biriken BOS'tan elde edilen nöral progenitor hücreleri (NPH'ler) laboratuvarımızda ilk kez tanımlayabildik, izole edebildik, genişletebildik ve farklılaştırabildik (67). Bu NPH'ler, astrositler, oligodendrositler ve nöronlar gibi tüm nöral hücre

dizilerini baypas etme potansiyeline sahiptir ve hastanın kendi hücrelerini kullanarak spinal nörorejenerasyon girişiminde yeni bir yol oluşturur.

Tüm yeni kök hücre ile ilgili tedavilerde olduğu gibi, insan fetüslerinde kök hücre nakillerinin düşünülebilmesi için hem etkinlik hem de güvenlik açısından en uygun protokolleri geliştirmek için hem in vitro hem de hayvan modellerinde çok fazla çalışmaya ihtiyaç duyulacaktır.

## ■ FETAL HİDROSEFALİNİN İNTRAUTERİN TEDAVİSİ

### Giriş

Hidrocefali, tüm tedavi stratejilerine rağmen beyin cerrahları için hâlen ciddi bir problem olarak görülen serebral ventriküllerde aşırı beyin omurilik sıvısı (BOS) birikimi ile karakterize bir beyin anomalisidir. Hidrocefali her yaşta gelişebilir, ancak doğmalık hidrocefali intrauterin dönemde oluşur. Fetal hidrocefali eğer gebeliğin erken döneminde oluşmuş ise, tedavisi özellikle zordur, ve postnatal tedaviye rağmen sıklıkla kötü nörolojik sonuçlara sahiptir (95).

Doğmalık hidrocefali, BOS yollarındaki tıkanıklıklar, nöral tüp gibi farklı gelişimsel anomalliklerden, enfeksiyonlar, intraventriküler kanama, travma ve tümörlerden kaynaklanabilir. Fetüslerde bu durum özellikle tehlikelidir çünkü genişleyen ventriküller BOS basıncını artırır ve esnek kafatası bile büyüyebilir, sonunda komşu beyin manto dokusunu sıkıştırarak, baskı yaparak zarar verir (68).

Hidrocefali için çoklu etiyolojiler ve sınıflandırmalar mevcuttur, ancak sonuç olarak BOS, ventriküller, subaraknoid aralık gibi dolaşım ya da emilim yerlerinde herhangi bir nedenden dolayı tıkanıklığa bağlı olarak özellikle intraventriküler olarak birikmeye başlar.

İnsidansı ABD’de 1000 canlı doğumda 0,3 ile 0,8 arasında değişmektedir ve gelişmekte olan ülkelerde 1000 canlı doğumda 3,16’ya ulaşabilir ve neonatal ve infantil morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir sorun olarak karşımızda durmaktadır (16,21,22,23,52,64,83). Hidrocefali ile ilgili bir çok çalışma olmasına rağmen doğum sonrası uzun vadeli kliniği ve takipleri ile ilgili az sayıda makale vardır (75). Genel olarak, hayatta kalma oranı 10 yıllık takipte yaklaşık %60 ve bunların sadece yarısı normal zekâ ve bağımsız bir hayata sahip olmakla birlikte bu çocukların bir kısmında okulda bazı öğrenme güçlükleri devam etmektedir.

İkinci trimesterde genellikle gebeliğin 17.haftasından sonra ultrason ile olguların önemli bir kısmının prenatal olarak teşhis edilebilir (20,107). Aslında prenatal tanı karşısında yapılan sonlandırmalar da düşünüldüğünde fetal hidrocefali insidansı gerçekte görüldüğünden daha yüksektir (23,51).

Doğum öncesi dönem için atriyal genişlik <10 mm normal kabul edilir; 10 ile 15 mm arasında, ventrikülomegali hafif ila orta dereceli olarak sınıflandırılır ve 15 mm’yi aşan ölçüm şiddetli olarak derecelendirilir (45).

Fetal ventrikülomegali ile hidrocefali arasında ayırım yapmak takip ve tedavi açısından önemlidir. Fetal ventrikülomegali fetal beynin atrofisi veya hipoplazisi söz konusudur, hidrocefalide

ise intraventriküler basınç yükselmiştir, korpus kallozum kısmi hipoplazisi veya genizisi görülebilir ve periventriküler ödem ya da subaraknoid aralıklar daralmış ya da saptanamaz. Erken başlayan hidrocefali şiddetli seyredir ve doğum sonrası klinik daha problemlidir, merkezi sinir sistemi veya kromozomal anomallikler görülebilir (68,95,107). Bu durumu uzamış intraventriküler basınca bağlı olarak mikro damarlanmadaki ve beyin mantosunda baskı ve sonrasında gelişen hipoksi, devamında da ventriküler duvarındaki bütünlüğün bozulması ve ependim hücreleri arasındaki boşluğun artması ile progenitor hücreler ve nöral krest ana hücrelerindeki çoğalmanın ve hedef bölgelere göçündeki bozulma ile açıklayabiliriz (84).

Doğum öncesi görüntüleme çalışmasında son yirmi otuz yılda kullanımla elde edilen muazzam gelişme sonucu yüksek çözünürlüklü ultrason US ve MRG, doğmalık izole aquadukt stenozuna bağlı hidrocefali ve derecesini ya da ek anomallikler ile bulunup bulunmadığı ile ilgili ayrıntılı olarak bilgiyi bize verebilmektedirler (7,8).

Erken gebelik döneminde başlayan izole hidrocefali akciğerler yeterince gelişimini tamamlamadan beyinde geriye dönüşsüz bir hasar bırakır. Doğmalık erken başlangıçlı izole hidrocefali için fetal tedavinin de önemi bu noktadadır (60,85).

Gebelik süresini kısaltma ve erken doğumları teşvik etme ve doğum sonrası VP şant seçeneği prematüre risklerini bir araya getirir ve ayrıca daha kötü bir postoperatif klinik seyir olmaktadır (10,46,108).

Bu yüzden, hidrocefali ile ilgili fetal müdahaleler, etkili bir rahim içi terapötik yaklaşımın ortaya çıkmasıyla, tekrar artan bir bilimsel ilgi kazandı.

40 yıl önce prenatal girişim olarak doğmalık hidrocefalide uygulamaya başlanan ventrikülo-amniotik şantlar beklenen sonucu vermemesi üzerine terkedildi. Ancak görüntüleme teknolojik ilerlemeler ve diğer cerrahi tekniklerin gelişmesi ve bazı tip fetal hidrocefalilerde yapılan deneysel çalışmalarla erken tedavinin öneminin kanıtlanması, fetal tedavinin önemini tekrar ortaya koymuş ve tekrar ele alınmasına neden olmuştur (54).

Bu derlemenin amacı fetal hidrocefali ile ilgili Cincinnati Araştırma ekibi olarak grubumuzun yaptığı çalışmalarla birlikte diğer deneysel ve klinik deneyimleri özet olarak gözden geçirmek ve tartışmaktır.

### Deneyisel hayvan modelleri ve araştırma deneyleri

Deneyisel olarak doğum sonrasında hidrocefaliyi oluşturmaya yönelik bilinen ilk girişim hayvanlarda Burr ve McCarthy tarafından yapılmıştır (13). İlk başarılı deneysel hidrocefali, 1907’de Flexner tarafından maymunlarda menenjit indüksiyonu amaçlandığı sırada rastlantısal olarak gerçekleştirildi (40). Thomas 1914 yılında köpeklerde serebral ventriküllere aleuronat ve nişasta enjekte edilerek hidrocefali oluşturma ile ilgili bir model tanımladı (102). Aynı yıl Frazier ve Peet, köpeklerde 4 ventriküle aleuronat enjekte ederek ve aquaduktu bir parça pamuk ile tıkayarak hidrocefali oluşturdular (43). 1920’de Weed yavru kedilerde subaraknoid aralığa gaz lambası isinin %10’luk ringerdeki süspansiyonunu enjekte ederek lateral ventriküllerde dilatasyon oluşturdular,



aynı zamanda BOS'un koroid pleksuslarda üretildiğini ve araknoid villus tarafından emildiğini gösterdi (109). 1930 yılındaki bir makalede hayvanlarda doğal konjenital hidrosefali bildirilmiştir, ancak bu durum çok nadirdir ve herhangi bir tasarlanmış kontrollü araştırmayı imkânsız kılar (55). Griffith ve ark. dan önce, 1935 yılında Kaolin adı verilen hidratlı alüminyum silikat süspansiyonunu hipertansiyonu indüklemek için kullandılar sıçanlara sisternal yoldan kaolin enjeksiyonunun hidrosefali oluşturduğunu gösterdiler (50). Onlar sonra aynı yöntem ile kedilerde de hidrosefali oluşturmuşlardır (65). 1950'de Stuck and Reeves "Thorotrast" adı verilen radyoaktif ajanı (radyoaktif bileşik toryum dioksit ile hazırlanan kolloidal solüsyon), sisterna Magna'ya enjekte ederek ventriküllerde genişleme sağladılar (99). Ingraham ve ark. 1947'de tıkaçıcı tipte hidrosefali oluşturmak için aquaduktus Sylvii'ye bir selofan silindiri yerleştirme yöntemini açıkladı (56).

Ancak tüm bu yöntemler karmaşık bulundu ve Sisterna Magna'dan kaolin enjeksiyonu tercih edilen ve günümüze kadar kullanılan en yaygın yöntem oldu.

İnsanlarda doğum öncesi fetal cerrahinin uygulanmasından önce, 1980'lerin başında özellikle hamile koyun ve "Rhesus" cinsi maymun modellemeleri yapıldı (47,71,73,74). Bu dönemden önce de çoğunlukla sıçanlarda olmak üzere fetal hidrosefali için diğer hayvan modelleri, raporlanmaya başlamıştır. Michejda ve ark. "Rhesus" cinsi maymunlarda gebeliğin 21-25 günleri arasında anneye seri kortikosteroid enjeksiyonları uygulayarak fetüslerin %90'ında fetal hidrosefali oluşturdu (71,73,74). Ancak kortikosteroidlerin teratojenik etkilerinden dolayı ensefalosel, meningosel gibi ek anomaliler de fetüslerde oluştu (71,73,74). Hidrosefalik maymun fetüslerinde kafa içi basınç yaklaşık 100 mmHg'dan iken kontrol fetüslerinde 45-55 mm su olarak saptandı (71,73,74). Üçüncü trimester başında da hidrosefalik maymun fetüslerine, histerotomi sonrası, tek taraflı çalışan ve 60 mm su dan fazla bir ventrikül içi basınç olduğunda BOS'u ventrikülden amniotik sıvı içine drene eden şant yerleştirdiler (71,73,74). Şant yerleştirmemiş maymunlar doğumu takip eden iki hafta içinde akut hidrosefali kliniği ile, gelişme geriliği, güçsüzlük ve nöbetler ile kaybedildiler. Şant ile tedavi edilenler ise doğum sonrasını takip eden 6 aylık süre içerisinde normal gelişim gösterdiler (73,74). Daha sonra Kaliforniya Üniversitesinden bir grup araştırmacı "Rhesus" cinsi maymunlarda ve koyunlarda açık histerotomi ya da perkütan yolla fetüslerin sisterna magnalarına kaolin (Alüminyum Silikat) (Çin'de ilk keşfedildiği Kao-Lin bölgesinden ismini alır) enjekte ederek 2 hafta sonra inflamatuvar reaksiyona bağlı olarak tıkaçıcı tipte fetal hidrosefali oluşturdu (33,47,81). Fetal hidrosefali oluşturma oranı "Rhesus" cinsi maymunlarda %66, koyunlarda %50 idi. Kaolin enjeksiyonunu takiben 2-3 hafta sonra histerotomi takiben lateral ventrikülün frontal hornuna "Pudenz" tipi intrauterin şant yerleştirildi ve "Raimondi" tipi distal düşük basınçlı tek yöne çalışan distal slit valvli kateter ile birleştirildi (47). Ventrikülo-amniotik, ventrikülosağ atrium arası ve ventrikülo-plevral şant yöntemleri uygulandı (47). Ancak trombositlerin birikimine bağlı akciğer embolisi ventrikülo-sağ atrial şantlarda sıklıkla görüldü (47). Şant sonrasında ventriküler dilatasyonda gerileme kortikal mantoda kalınlaşma sağlandı. Almanya'da ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada rat fetüslerinde 6-aminonikotinamid'in tek bir intra-peritoneal

enjeksiyonu ile oluşturulan hidrosefalik fetüslerin artmış kafa içi basıncı azalmış serebral manto kan akımında azalma ile birlikte idi ve BOS drenajı sonrası serebral mantının daha iyi geliştiği görüldü (8). 2005 yılında Fransa'da koyunlarda yapılan bir araştırmada gebeliğin 78. gününde fetüsün lateral ventriküllerine anneden alınan kan enjekte edildi ve genişleyen ventriküller gebeliğin 128. gününde endoskopik gözleme uygun olduğu gösterildi (28).

### Klinik deneyimler

Fetal ventrikülo-megaliye ilk yaklaşımlar tarihsel olarak annenin morbiditesini ve mortalitesini en aza indirmek için yapıldı. BOS trokar ile drene edilerek anne rahatlatıldı, ama fetüsün yaşaması o zamanlar hedeflenmiyordu. Aşırı kafa büyüklüğü uterus yırtılmasına neden olabiliyordu. Ancak daha sonraki tıbbi gelişmeye paralel olarak tanı yöntemlerinin artması ve anneye yaklaşım yöntemlerinin değişmesi ile bu terkedildi (107).

Fetusa yararlı olmak amacıyla, ultrason rehberliğinde ventriküler dekompresyon ilk kez Birnholz ve Frigoletto tarafından perkütan sefalosentez yapılarak rapor edildi ve önerildi (10). Fetal hidrosefali olarak 24. haftada tanı konulduktan sonra birden fazla seri ventriküler ponksiyonlar yapıldı. Doğum sonrası da ventrikülo-peritoneal şant uygulandı. Ancak seri ventriküler ponksiyonların kanama ve enfeksiyon gibi komplikasyonları oldu (10). Daha sonraları ventriküler dekompresyonunu sürekli tutabilmek ve seri ponksiyonlardan kaçınmak için Clewell ve ark. X'e bağlı aquadukt stenozuna bağlı hidrosefalide, perkütan yolla ve yine ultrason rehberliğinde tek yönlü çalışan kapakçıklı silastik şanti sol lateral ventrikül içine yerleştirdiler (24,25). Bu şantın, BOS'u amniotik kese içine boşalttığını rapor ettiler (24,25). Aynı perkütan teknik bazı otörler tarafından da değişik nedenlere bağlı fetal hidrosefali olguları için kullanıldı (29,44).

Bu ilk girişimlerin yüz güldürücü sonuçlar vermemesi üzerine 1982'lerde bu konu ile ilgili sempozyum yapılarak uluslararası fetal cerrahi komitesi kuruldu ve bir rehber yayınlandı. Bu rehberde; olgu seçimi, girişimin zamanı, kullanılan ultrason teknolojisi, hidrosefalinin giderek artması ve ek anomaliler ile birlikte olmaması gibi bazı kurallar belirtildi. Vintzileos ve ark. aquadukt stenozunda intrauterin tedavi ile doğum sonrası şant takılan hastalar arasında fark bulunmadığını rapor ettiler (106). Kayıt altına alınan intrauterin olarak hidrosefali tedavi olanlar ile doğum sonrası tedavi olanlar karşılaştırıldığında; ağır nörolojik kötüleşme oranının intrauterin tedavi olanlarda daha yüksek olduğu bildirildi (107). Bu konu ile ilgili bazı gruplar da intrauterin tedavi yerine prenatal olarak hidrosefalinin şiddeti ve ek anomali ile birlikte olup olmamasına göre gebeliği sonlandırmak ya da doğum zamanını optimize etmek gibi görüşler rapor ettiler (46).

2003 ve 2011 yılında Cavalheiro ve ark. intrauterine tedavi ile ilgili serilerini rapor ettiler (17,18). Cavalheiro ve ark. bir kısım olguları tekrarlayıcı sefalosentez uygularken, bir kısım olgulara ventrikülo-amniotik şant uyguladılar, endoskopik third ventrikülostominin (ETV) ise teorik olarak uygulanabilir ama teknik olarak zor olduğunu rapor ettiler (18). Perkütan olarak uygulanabilir, ancak fetus cildine de tesbit edilebilecek bir şantın henüz teknik olarak yapılmadığını ifade ettiler (18).

Suudi Arabistan, Kral Faysal Üniversitesinden Al-Anazi ve ark. 2008 yılında migrasyonu engelleyebilecek farklı bir şanti ortaya koyan teknik bir rapor sundular (4).

### **İntrauterin hidrosefali tedavisinin geleceği ve Cincinnati Fetal Merkez Araştırma Ekibi olarak yaptığımız yenilikçi araştırmalar**

Sonuç olarak fetal anomaliler ve hidrosefali ile ilgili tanı yöntemleri çok gelişirken, intrauterin hidrosefali tedavisi, ilk uygulamanın üzerinden yaklaşık 35 yıl geçmesine rağmen intrauterin hidrosefali uygulama yöntemlerinde henüz ciddi bir gelişme ve ortak bir anlayışa varılamamıştır.

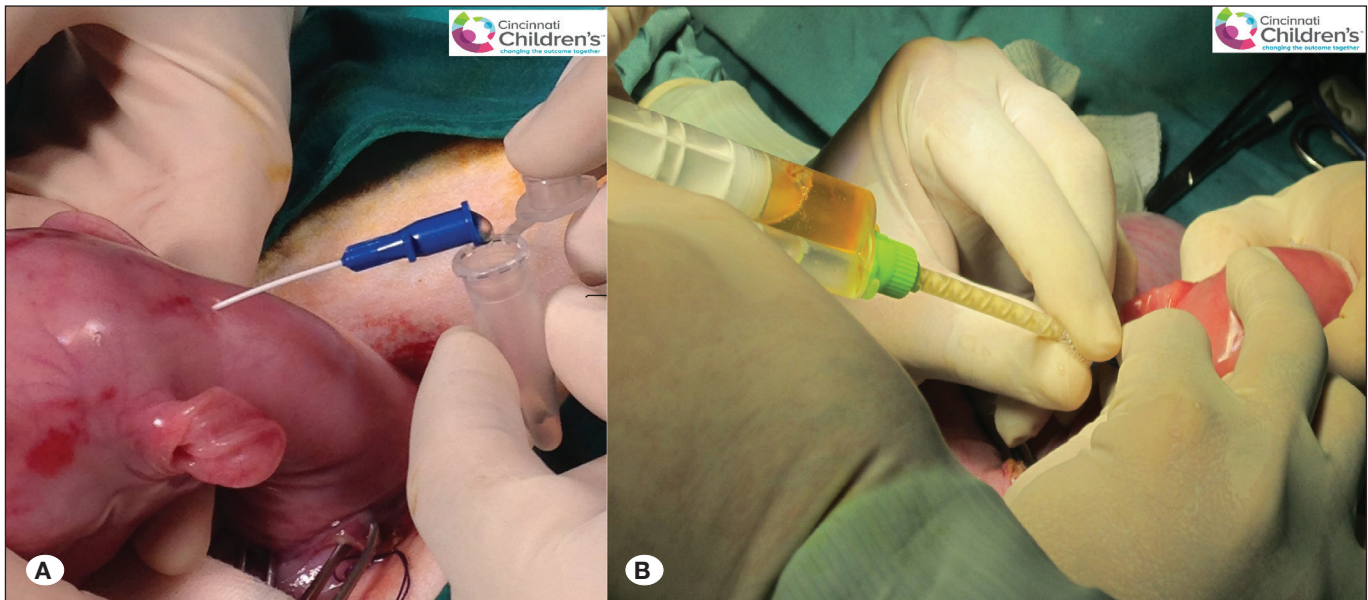
Ancak endikasyon ile ilgili olarak tüm çalışmaların ışığında; X'e bağlı olmayan aquadukt stenozunda, ilerleyici bir izole fetal hidrosefali olgularında eğer 28. gebelik hafta ile 32. gebelik hafta arasında tanı konulmuş ise ve ek anomali yoksa intrauterin hidrosefali tedavisi düşünülebilir.

28. gebelik haftasından önce progresif ventriküler genişlemesi ve kortikal incelmeleri olan fetuslar, 32 haftadan sonra geri döndürülemez beyin hasarının en muhtemel olması nedeniyle daha iyi adaylar olabilir (100). Şu anda, Kuzey Amerika Fetal Terapi Ağı (NAFTNet) aracılığıyla, potansiyel olarak intrauterin müdahaleden izole aquadukt stenozlu hastaların herhangi bir fayda görüp görmediği ile ilgili hastaların tanısında prenatal US ve fetal MRG'nin performansını değerlendirmek için ilerleme üzerine ileriye dönük bir çalışma bulunmaktadır (35,37). Ultrason, tipik olarak 20 ila 24 hafta gebelik haftası arasında rutin olarak gerçekleştirilen fetal anatomiye değerlendirmek için kullanılan ilk görüntüleme çalışmasıdır. Yeni nesil ultrasonografi makineleri, fetal ventrikülomegalideki anormallikleri saptamak ve tanımlamak için yüksek çözünürlük ve mükemmel görüntüleme kalitesi sağlar (34,60). Fetal MRG, daha doğru ve tanımlanmış bilgiler sağlar, bu nedenle

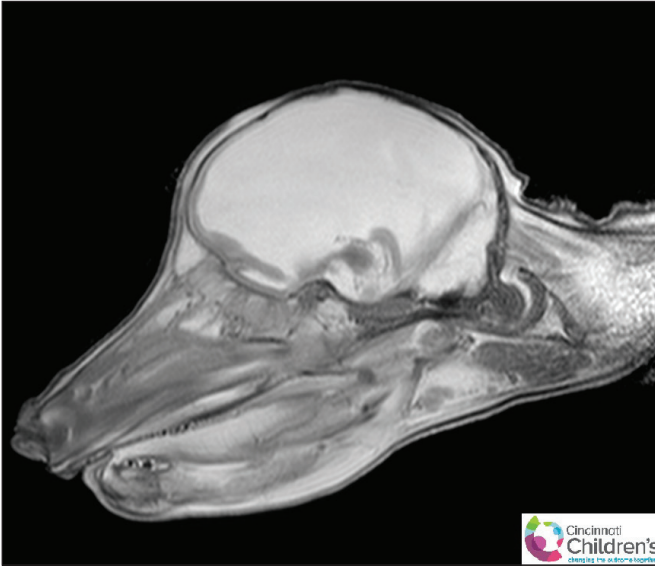
ultrasonografi bulgularını tamamlamak için çok değerli bir araç olabilir (89). Bazı gruplar fetal MRG ile konjenital akueduktal stenozun güvenilir ve kesin teşhisine izin veren spesifik karakteristikler belirlemiştir (53). Ayrıca, fetal MRG diğer fetal ilişkili anomalileri ekarte edebilir (58). İyi bilinen genetik hastalıkların ve sitogenetik anormalliklerin geniş bir listesi, doğuştan hidrosefali ile ilişkilidir. İntrauterin hidrosefali tedavisi için bu genetik hastalıklar ekarte edilmelidir. Semptomatik hidrosefalide en sık görülen sitogenetik anormallikler (mozaik) trizomi 9, 9p, 13 ve 18 ve (mozaik) triploididir (105) Xq28'deki L1CAM geninin mutasyonlarının neden olduğu genetik hastalık X'e bağlı hidrosefali de ekarte edilmelidir (89). Ebeveynlere genetik danışmanlık sağlanmalı ve karyotip için amniyosentez, kromozomal çalışmalar da yapılabilir.

Günümüzde Cincinnati Fetal Merkezi gibi diğer fetal terapi ve araştırma grupları, bu hastaları prenatal tedavi etmek için yeni teknolojiler ve stratejiler arayan hayvan deneylerine yeniden başladı.

Sisterna magna kaolin enjeksiyonlarının kullanımı, 1970'lerin sonlarında ortaya çıkmasından sonra fetal hidrosefali indüklemek için etkin bir yöntem olarak yaygın bir şekilde kabul edilmiş ve o zamandan beri yaygın olarak kullanılmaktadır (14,32). Fetal intrasisternal enjeksiyon, maternal transabdominal perkütan yolla ultrason rehberliğinde de gerçekleştirilebilir, ancak yapılabilirlik ve etkinliği açısından açık histerotomi veya transuterin yöntemden daha az etkili olduğuna dair detaylı araştırmalar mevcuttur (32). Kaolin modeli, dozdan bağımsız olarak ve aynı zamanda beyinde menenjit benzeri bir reaksiyon ile orta derecede hidrosefali oluşturur. Daha yakın zamanlarda, araştırma ekibimiz tarafından saflaştırılmış siğir albümini ve glutaraldehitin biyolojik bir karışımı olan "BioGlue" ilk kez kullanılarak fetal intrasisternal enjeksiyon ile hidrosefali oluşturulmuş (Şekil 6A, B), ve kaolin kullanımına bağlı



**Şekil 6:** Koyunda fetal intrasisternal BioGlue enjeksiyonu. **A)** Enjeksiyon öncesi verilecek miktar kadar beyin omurilik sıvısının sisterna magnadan alınması. **B)** BioGlue Enjeksiyonu (Cincinnati Fetal Merkez'in izniyle).



**Şekil 7:** Postnatal 1. Gün MRG sagittal kesit; BioGlue ile oluşturulan şiddetli hidrosefali gözlenmekte (Cincinnati Fetal Merkez'in izniyle).

lokal inflamatuvar anormallikler olmaksızın koyun modelinde hidrosefali elde etmede daha etkili olduğu kanıtlanmıştır (87). Ayrıca, "BioGlue" adlı doku yapıştırıcısı olarak kullanılan bu polimer, ventriküler sistem üzerinde sadece kitlesel tıkaç etkisiyle ileri düzey fetal hidrosefali oluşturabildi (Şekil 7). Araştırma ekibimiz tarafından elde edilen ve yayınlanan bu bulgular fetal hidrosefali ile ilgili deneysel uygulamalar ve yeni modellerle olanak tanıyacaktır. Ayrıca, bu modelde lateral ventriküllerde genişleme ile birlikte endependimal devamlılığın bozulması ve astrogliozis dahil olmak üzere hidrosefaliye bağlı histolojik sonuçlarını da gösterdik. Grubumuz tarafından fetal hidrosefali oluşturmak için yeni BioGlue enjeksiyon modelinin bu karakterizasyonundan sonra, bunu diğer aktif araştırma grupları ile paylaştık. Bu modelin etkililiğini ve bulgularını doğruladılar (36). Bu modelde aynı zamanda koyunlarda anne karnındaki hidrosefali oluşturulan fetuslar için ilk kez "Cincinnati Hydrocephalus Severity Scale" skalası tanımladık. Güvenilir hayvan modelleri elde edildikten sonra, bir sonraki adım, bu yöntemlerle test edilebilecek terapötik alternatifler önermekti.

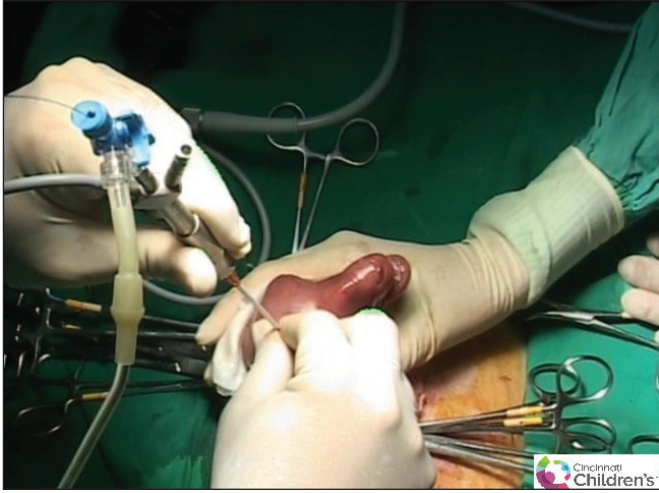
1980'lerde doğum öncesi tedavi için kullanılan fetal ventrikülo-amniyotik şantlar ultrason rehberliğinde yerleştirilmiş olmasına rağmen, yerinden çıkma ve amnion sıvısının ventriküller içine ters akımla girmesi gibi ciddi sorunlar vardı. Daha yeni teknoloji ile bu engellerin üstesinden gelmeye çalışan araştırmalar devam etmektedir. İntrauterin tedavide alternatifler arayan Emery ve ark., intrauterin ventriküloamniyotik şant tekniğini ve cihazlarını yeniden gözden geçirmeyi önerdiler ve geçmiş klinik deneyimlerdeki olumsuz sonuçlara neden olan sorunların üstesinden gelmek için şantlarda çeşitli teknik ayarlamalar sağladıklarını, prototipini oluşturduklarını ve in vitro ve in vivo testlerden geçmekte olduğunu rapor ettiler (19,35,37). Son olarak, yerleştirmenin standartlaştırılmasına izin vermek için şant ile paralel olarak amaca yönelik olarak tasarlanmış bir yerleştirme cihazı geliştirilmektedir (35,37). Yine aynı araştırma

grubu bir hayvan modelinde de yeni tasarlanan şant sistemini rapor ettiler (19). Ancak, olası ventriküloamniyotik şant tıkanması probleminde, ya da intraamniyotik basıncın fetal intra-ventriküler basınç kadar yüksek olduğu durumlarda tatmin edici ventriküler drenajın olamayacağı tehlikesi problem olarak durmakta olduğu bir hayvan modelinde gösterilmiştir (8). Bu bağlamda, fetal ETV, fetusun şant gibi bir cihaza bağımlı kalmasını sağladığı için avantajlı olası bir çözüm olarak düşünülebilir. Obstrüktif tip doğmalık hidrosefalide postnatal ETV hâlen günümüzde çocuklarda ve yetişkinlerde etkili cerrahi tedavi olarak kullanılmaktadır. ETV ile başarılı olma olasılığı en yüksek olan çocuklar artık doğru bir şekilde tanımlanabilmekte ve BOS şantının uzun vadeli komplikasyonlarından kurtulabilmektedir (48,63). Ayrıca bazı gruplar akueduktal stenoz gibi daha seçilmiş nedenleri tedavi ederken yenidoğanlarda daha iyi başarı bildirmektedir (31).

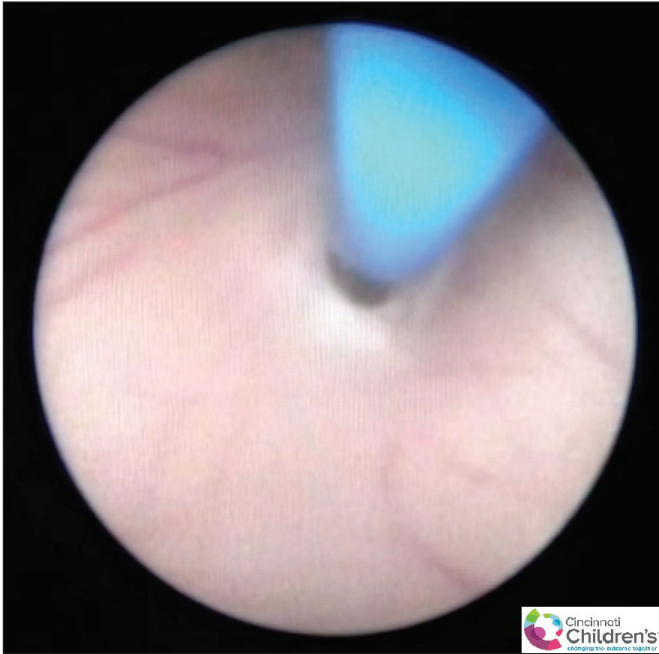
Cincinnati Fetal Merkez Araştırma ekibi olarak özellikle erken dönemde, yani ikinci trimesterde başlayan izole tip tıkaçıcı tip hidrosefalinin intrauterine dönemde ilerlemesini durdurmak ve geriye dönüşsüz beyinde hasar oluşmasını engellemek için fetal ETV kullanılabileceği hipotezi ile 2013'de büyük hayvan modelleri ve aynı zamanda moleküler düzeyde translasyonel araştırmalar yapmaya karar verdik. Geçenlerde ekibimiz tarafından geliştirilmiş intrasisternal BioGlue enjeksiyonu ile oluşturulmuş yeni fetal obstrüktif hidrosefali koyun modelini (87) kullanarak, fetal ETV'nin yapılabilir ve mümkün olduğunu gösterdik. Gebelik süresi 140. gün olan koyunlarda 85. günde yapılan intrasisternal BioGlue enjeksiyonunu takiben 105. günde açık yöntem ya da perkütan transuterin yolla fetal ETV uyguladık. Fetal ETV uyguladığımız hidrosefali olgularında, fetal ETV uygulanmayan hidrosefali fetusların aksine önemli derecede lateral ventriküler dilatasyonda azalma, beyin manto kalınlığında iyileşme ve ventriküler duvardaki endependimal devamlılığın devam ettiği saptanmıştır. Bu bulgular ve sonuçlar Arizona'daki 2019 American Association of Neurological Surgeons, Pediatric Neurosurgery yıllık (AANS /Pediatric) kongresinde ve 2020 Aralık ayında "International Society for Pediatric Neurosurgery (ISPN) "Clash of the Titans" online eğitim serisinde video ve görüntüler ile Dr. Soner Duru tarafından sunuldu (Şekil 8, 9). Bunun yanında İsviçre'deki International Fetal Medicine and Surgery Society (IFMSS) 2019 toplantısında da Dr. Jose Luis Peiro tarafından uluslararası fetal cerrahların oluşturduğu bir topluluğa da ayrıca sunum yapıldı. Bu yenilikçi ve umut vadeden çalışmanın daha detaylı sonuçları yakın zamanda yayınlanacaktır. Bu modelleme ile ilgili prenatal sonuçlar kadar, doğum sonrası yeni doğan kuzular ile ilgili postnatal değerlendirmeler de aynı derecede önemlidir. Ayrıca, postnatal kognitif fonksiyonlar açısından farklı tür hayvan modelleri planlamaktayız. İnsanda kontrollü pilot klinik uygulama öncesi araştırmalarımıza devam etmekteyiz.

İntrauterin hidrosefali tedavisi; hayvan çalışmaları, şimdiye kadar olan fetal cerrahi girişimleri ve gelişen teknolojinin ışığında geliştirilmeye açık bir konu olarak önümüzde durmaktadır. Özellikle izole progresif gelişen; genetik problemi ya da viral nedenlerden gelişmemiş hidrosefali olgularında yararlı olacağı düşünülebilir.





Şekil 8: Koyunda fetal endoskopik third ventrikülostomi. Dış kamera görüntüsü (Cincinnati Fetal Merkez'in izniyle).



Şekil 9: Koyunda fetal endoskopik third ventrikülostomi. Künt uçlu lazer probe ile enerji verilmeksizin mekanik olarak üçüncü ventrikül tabanına "Tuber Cinereum" bölgesine delik açılma anı görülüyor. Fetoskopik kamera görüntüsü (Cincinnati Fetal Merkez'in izniyle).

Doğmalık erken gebelik döneminde başlayan izole obstrüktif hidrosefali 2-3 hafta içinde geri döndürülemez hücrel ve histolojik beyin dokusu hasarına neden olmaktadır. Bu hasarı erken dönemde önlemek veya geri döndürmek amacıyla in utero dekompresyondan yararlanabilir. Birçok fetal ve neonatal hayvan modeli ve araştırma çalışması bu gerçeği işaret ediyor. Fetal hidrosefalinin rahim içi tedavisi, otuz yıl önce ilk kez denendiğinde cesaret verici bir sonuca sahip olmasa da, görüntüleme, hasta seçimi ve fetal cerrahi tekniklerindeki son gelişmeler, bu konunun daha fazla değerlendirilmeye değer olduğunu düşündürmektedir. Biz de dâhil olmak üzere

uluslararası düzeyde bazı aktif fetal terapi araştırma grupları, günümüzde bu fetal ve neonatal hastalardaki sonuçları iyileştirmek için yeni intrauterin fetal tedaviler ve stratejiler geliştirmek için aktif olarak çalışıyor. İnvaziv fetal prosedürler uygulayan merkezler, özellikle kurumsal gözetim komiteleri tarafından düzenlenen, yenilikçi veya araştırma altında kabul edilen belirli prosedürler için pilot çalışmalar veya klinik çalışmaların himayesinde maternal, fetal ve yenidoğan sonuçlarını mümkün olduğunca şeffaf bir şekilde rapor etmelidir. Daha ileri araştırmalar tamamlandığında, yakında, bu dönüşümlerle ilerlemeler, fetal dönemde konjenital hidrosefali tedavisi için klinik uygulama ve yeni denemelerin geliştirilmesini mümkün kılacaktır.

Hidrosefalinin fetal periyoddan başlayarak doğum sonrası döneme uzanan doğal seyrini daha net verilerle elde edeceğimiz moleküler düzeyde araştırmalara yanında, etkin ve minimal invaziv intrauterin hidrosefali tedavisi ile ilgili hayvan modelleri Cincinnati Fetal Merkez olarak hâlen sürmektedir. Erken gebelik döneminde başlayan izole obstrüktif hidrosefalide intrauterin tedavinin klinikte uygulanabilmesi ve insanlarda kontrollü pilot çalışmaların gelecekte başlayabilmesi için bu araştırmalarımızın bize yol göstereceğini öngörmekteyiz.

#### ■ KAYNAKLAR

1. Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, Flake AW: Successful fetal surgery for spina bifida. *Lancet* 352:1675-1676, 1998
2. Adzick NS: Fetal myelomeningocele: Natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. *Semin Fetal Neonatal Med* 15:9-14, 2010
3. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP, Howell LJ, Farrell JA, Dabrowiak ME, Sutton LN, Gupta N, Tulipan NB, D'Alton ME, Farmer DL, MOMS Investigators. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 364:993-1004, 2011
4. Al-Anazi A, Al-Mejhim F, Al-Qahtani N: In Uteroventriculo-amniotic shunt for hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 24(2):193-195, 2008
5. Al-Shanafey SN, Fontecha CG, Canyonell MA, Soldado FC, Rojo AA, Conesa XJ, Toran NT, Ibanez VM, Peiro JL: Reduction in neural injury with earlier delivery in a mouse model of congenital myelomeningocele: Laboratory investigation. *J Neurosurg Pediatr* 12:390-394, 2013
6. Amberg BJ, Hodges RJ, Kashyap AJ, Skinner SM, Rodgers KA, McGillick EV, Deprest JA, Hooper SB, Crossley KJ, DeKoninck PLJ: Physiological effects of partial amniotic carbon dioxide insufflation with cold, dry vs heated, humidified gas in a sheep model. *Ultrasound Obstet Gynecol* 53:340-347, 2019
7. Arora A, Bannister CM, Russell S, Rimmer S: Outcome and clinical course of prenatally diagnosed cerebral ventriculomegaly. *Eur J Pediatr Surg* 8 Suppl 1:63-64, 1998
8. Babapour B, Oi S, Boozari B, Tatagiba M, Bleck J, Hussein S, Samii M: Fetal hydrocephalus, intrauterine diagnosis and therapy considerations: An experimental rat model. *Childs Nerv Syst* 21:365-371, 2005
9. Belfort MA, Whitehead WE, Shamshirsaz AA, Bateni ZH, Olutoye OO, Olutoye OA, Mann DG, Espinoza J, Williams E, Lee TC, Keswani SG, Ayres N, Cassidy CI, Mehollin-Ray

- AR, Sanz Cortes M, Carreras E, Peiro JL, Ruano R, Cass DL: Fetoscopic open neural tube defect repair: Development and refinement of a two-port, carbon dioxide insufflation technique. *Obstet Gynecol* 129:734-743, 2017
10. Birnholz JC, Frigoletto FD: Antenatal treatment of hydrocephalus. *N Engl J Med* 304:1021-1023, 1981
  11. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA: Spina bifida outcome: A 25-year prospective. *Pediatric Neurosurg* 34:114-120, 2001
  12. Bruner JP, Tulipan NE, Richards WO: Endoscopic coverage of fetal open myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol* 176:256-257, 1997
  13. Burr CW, McCarthy DJ: Acute internal hydrocephalus. A clinical and pathological study *J Exp Med* 5:195-204, 1900
  14. Cambria S, Gambardella G, Cardia E, Cambria M, Labianca M: Experimental hydrocephalus in the fetus in utero. III. Injection of kaolin into the cisterna magna by transuterine puncture. *Chir Patol Sper* 27:267-272, 1979
  15. Carreras E, Maroto A, Illescas T, Meléndez M, Arévalo S, Peiró JL, García-Fontecha CG, Belfort M, Cuxart A: Prenatal ultrasound evaluation of segmental level of neurological lesion in fetuses with myelomeningocele: Development of a new technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 47:162-167, 2016
  16. Cavalcanti DP, Salomão MA: Incidência de hidrocefalia congênita e o papel do diagnóstico pré-natal (incidence of congenital hydrocephalus and the role of the prenatal diagnosis). *J Pediatr* 79:135-140, 2003
  17. Cavalheiro S, Moron AF, Zymberg ST, Dastoli P: Fetal hydrocephalus-prenatal treatment. *Childs Nerv Syst* 19(7-8):561-573, 2003
  18. Cavalheiro S, Moron AF, Almodin CG, Suriano IC, Hisaba V, Dastoli P, Barbosa MM: Fetal hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 27(10):1575-1583, 2011
  19. Chen Y, Emery SP, Maxey AP, Gu X, Wagner WR, Chun Y: A novel low-profile ventriculoamniotic shunt for foetal aqueductal stenosis. *J Med Eng Technol* 40:186-198, 2016
  20. Chervenak FA, Berkowitz RL, Romero R, Tortora M, Mayden K, Duncan C, Mahoney MJ, Hobbins JC: The diagnosis of fetal hydrocephalus. *Am J Obstet Gynecol* 147:703-716, 1983
  21. Chervenak FA, Duncan C, Ment LR, Hobbins JC, McClure M, Scott D, Berkowitz RL: Outcome of fetal ventriculomegaly. *Lancet* 28:179-181, 1984
  22. Chi JH, Fullerton HJ, Gupta N: Time trends and demographics of deaths from congenital hydrocephalus in children in the United States: National Center for Health Statistics data, 1979 to 1998. *J Neurosurg* 103:113-118, 2005
  23. Chiu TH, Haliza G, Lin YH, Hung TH, Hsu JJ, Hsieh TT, Lo LM: A retrospective study on the course and outcome of fetal ventriculomegaly. *Taiwan J Obstet Gynecol* 53:170-177, 2014
  24. Clewell WH, Johnson ML, Meier PR, Newkirk JB, Hendee RW Jr, Bowes WA Jr, Zide SL, Hecht F, Henry G, O'Keefe D: Placement of ventriculo-amniotic shunt for hydrocephalus in a fetus. *N Engl J Med* 305(16):955, 1981
  25. Clewell WH, Johnson ML, Meier PR, Newkirk JB, Zide SL, Hendee RW, Bowes WA Jr, Hecht F, O'Keefe D, Henry GP, Shikes RH: A surgical approach to the treatment of fetal hydrocephalus. *N Engl J Med* 306(22):1320-1325, 1982
  26. Copeland ML, Bruner JP, Richards WO, Sundell HW, Tulipan NB: A model for in utero endoscopic treatment of myelomeningocele. *Neurosurgery* 33:542-545, 1993
  27. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM: Spina bifida. *Nat Rev Dis Primers* 1:15007, 2015
  28. De Keersmaecker B, Vloeberghs M, Ville Y: Fetal hydrocephalus and intrauterine cerebral ventriculocopy: An animal model. *Fetal Diagn Ther* 20(5):445-449, 2005
  29. Depp R, Sabbagha RE, Brown JT, Tamura RK, Reedy NJ: Fetal surgery for hydrocephalus: Successful in utero ventriculoamniotic shunt for Dandy-Walker syndrome. *Obstet Gynecol* 61(6):710-714, 1983
  30. Dolk H, Loane M, Garne E: The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 686:349-364, 2010
  31. Duru S, Peiro JL, Oria M, Aydin E, Subasi C, Tuncer C, ReKate HL: Successful endoscopic third ventriculostomy in children depends on age and etiology of hydrocephalus: Outcome analysis in 51 pediatric patients. *Childs Nerv Syst* 34:1521-1528, 2018
  32. Duru S, Oria M, Arevalo S, Rodo C, Correa L, Vuletin F, Sanchez-Margallo F, Peiro JL: Comparative study of intracisternal kaolin injection techniques to induce congenital hydrocephalus in fetal lamb. *Childs Nerv Syst* 35:843-849, 2019
  33. Edwards MS, Harrison MR, Halks-Miller M, Nakayama DK, Berger MS, Glick PL, Chinn DH: Kaolin-induced congenital hydrocephalus in utero in fetal lambs and rhesus monkeys. *J Neurosurg* 60(1):115-122, 1984
  34. Emery SP, Hogge WA, Hill LM: Accuracy of prenatal diagnosis of isolated aqueductal stenosis. *Prenat Diagn* 35:319-324, 2015
  35. Emery SP, Greene S, Hogge WA: Fetal therapy for isolated aqueductal stenosis. *Fetal Diagn Ther* 38:81-85, 2015
  36. Emery SP, Greene S, Murdoch G, Wiley CA: Histologic appearance of iatrogenic obstructive hydrocephalus in the fetal lamb model. *Fetal Diagn Ther* 47:7-14, 2020
  37. Emery SP, Narayanan S, Greene S: Fetal aqueductal stenosis: Prenatal diagnosis and intervention. *Prenat Diagn* 40:58-65, 2020.
  38. Ewing DC, Dempsey R, Belfort MA, Olutoye OO, Whitehead WE, Hollier LH Jr, Buchanan EP: An unreported complication after fetoscopic myelomeningocele closure. *J Craniofac Surg* 30(2):578-580, 2019
  39. Flake A: Percutaneous minimal-access fetoscopic surgery for myelomeningocele - not so minimal! *Ultrasound Obstet Gynecol* 44:499-500, 2014
  40. Flexner S: Experimental cerebro-spinal meningitis in monkeys. *J Exp Med* 9:142-167, 1907
  41. Fontecha CG, Peiro JL, Aguirre M, Soldado F, Añor S, Fresno L, Martinez-Ibañez V: Inert patch with bioadhesive for gentle fetal surgery of myelomeningocele in a sheep model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 146:174-179, 2009
  42. Fontecha CG, Peiro JL, Sevilla JJ, Aguirre M, Soldado F, Fresno L, Fonseca C, Chacaltana A, Martinez V: Fetoscopic coverage of experimental myelomeningocele in sheep using a patch with surgical sealant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 156:171-176, 2011
  43. Frazier CH, Peet MM: Factors of influence in the origin and circulation of the cerebrospinal fluid. *Amer J Physiol* 35:68-80, 1914
  44. Frigoletto FD Jr, Birnholz JC, Greene MF: Antenatal treatment of hydrocephalus by ventriculoamniotic shunting. *JAMA* 248(19):2496-2497, 1982

45. Garel C: Fetal cerebral biometry: Normal parenchymal findings and ventricular size. *Eur Radiol* 15:809-813, 2005
46. Glick PL, Harrison MR, Nakayama DK, Edwards MS, Filly RA, Chinn DH, Callen PW, Wilson SL, Golbus MS: Management of ventriculomegaly in the fetus. *J Pediatr* 105:97-105, 1984
47. Glick PL, Harrison MR, Halks-Miller M, Adzick NS, Nakayama DK, Anderson JH, Nyland TG, Villa R, Edwards MS: Correction of congenital hydrocephalus in utero II: Efficacy of in utero shunting. *J Pediatr Surg* 19(6):870-881, 1984
48. Gorayeb RP, Cavalheiro S, Zymberg ST: Endoscopic third ventriculostomy in children younger than 1 year of age. *J Neurosurg* 100:427-429, 2004
49. Graf K, Kohl T, Neubauer BA, Dey F, Faas D, Wanis FA, Reinges MH, Uhl E, Kolodziej MA: Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part III: neurosurgical intervention in the first postnatal year. *Ultrasound Obstet Gynecol* 47:158-161, 2016
50. Griffith JQ, Jeffers WA, Lindauer MA: A study of the mechanism of hypertension following intracisternal kaolin injection in rats; leucocytic reaction and effect on lymphatic absorption. *Amer J Physiol* 113:285-290, 1935
51. Gupta JK, Bryce FC, Lilford RJ: Management of apparently isolated fetal ventriculomegaly. *Obstet Gynecol Surv* 49:716-721, 1994
52. Hannon PP, Tennant PW, Rankin J, Robson SC: Epidemiology, natural history, progression, and postnatal outcome of severe fetal ventriculomegaly. *Obstet Gynecol* 120:1345-1353, 2012
53. Heaphy-Henault KJ, Guimaraes CV, Mehollin-Ray AR, Cassady CI, Zhang W, Desai NK, Paldino MJ: Congenital aqueductal stenosis: findings at fetal MRI that accurately predict a postnatal diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 39:942-948, 2018
54. Hirsch JF: Surgery of hydrocephalus: Past, present and future. *Acta Neurochir* 116:155-160, 1992
55. Houck JW: Hydrocephalus in lower animals. Congenital occurrence in a calf and an albino rat. *Anat Rec* 45:83-106, 1930
56. Ingraham FD, Alexander E Jr, Matson DD: Experimental hydrocephalus. *J Neurosurg* 4:164-176, 1947
57. Kabagambe SK, Jensen GW, Chen YJ, Vanover MA, Farmer DL: Fetal Surgery for Myelomeningocele: A systematic review and meta-analysis of outcomes in fetoscopic versus open repair. *Fetal Diagn Ther* 43:161-174, 2018
58. Katz JA, Chock VY, Davis AS, Blumenfeld YJ, Hahn JS, Barnes P, Barth RA, Rubesova E, Hintz SR: Utility of prenatal MRI in the evaluation and management of fetal ventriculomegaly. *J Perinatol* 38:1444-1452, 2018
59. Keller BA, Farmer DL: Fetal surgery for myelomeningocele: History, research, clinical trials, and future directions. *Minerva Pediatr* 67:341-356, 2015
60. Kline-Fath BM, Arroyo MS, Calvo-Garcia MA, Horn PS, Thomas C: Prenatal aqueduct stenosis: Association with rhombencephalosynapsis and neonatal outcome. *Prenat Diagn* 38:1028-1034, 2018
61. Kohl T, Hering R, Heep A, Schaller C, Meyer B, Greive C, Bizjak G, Buller T, Van de Vondel P, Gogarten W, Bartmann P, Knopfle G, Gembruch U: Percutaneous fetoscopic patch coverage of spina bifida aperta in the human - early clinical experience and potential. *Fetal Diagn Ther* 21:185-193, 2006
62. Kohl T: Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part I: Surgical technique and perioperative outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 44:515-524, 2014
63. Kulkarni AV, Drake JM, Mallucci CL, Sgouros S, Roth J, Constantini S, Canadian Pediatric Neurosurgery Study Group: Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of childhood hydrocephalus. *J Pediatr* 155:254-259, 2009
64. Lee CS, Hong SH, Wang KC, Kim SK, Park JS, Jun JK, Yoon BH, Lee YH, Shin SM, Lee YK, Cho BK: Fetal ventriculomegaly: Prognosis in cases in which prenatal neurosurgical consultation was sought. *J Neurosurg* 105:265-270, 2006
65. Lindauer MA, Griffith JQ Jr: Cerebrospinal pressure, hydrocephalus and blood pressure in the cat following intracisternal injection of colloidal kaolin. *Proc Soc Exp Biol* 39:547-549, 1938
66. Manning SM, Jennings R, Madsen JR: Pathophysiology, prevention, and potential treatment of neural tube defects. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 6:6-14, 2000
67. Marotta M, Fernández-Martín A, Oria M, Fontecha CG, Giné C, Martínez-Ibáñez V, Carreras E, Belfort MA, Pelizzo G, Peiró JL: Isolation, characterization, and differentiation of multipotent neural progenitor cells from human cerebrospinal fluid in fetal cystic myelomeningocele. *Stem Cell Res* 22:33-42, 2017
68. McAllister JP: Pathophysiology of congenital and neonatal hydrocephalus. *Semin Fetal Neonatal Med* 17:285-294, 2012
69. McLone DG, Knepper PA: The cause of Chiari II malformation: A unified theory. *Pediatr Neurosci* 15:1-12, 1989
70. Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, Yingling CD, Hoffman KM, Harrison MR, Adzick NS: In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. *Nat Med* 1:342-347, 1995
71. Michejda M, Hodgen GD: In utero diagnosis and treatment of non-human primate fetal skeletal anomalies. I Hydrocephalus. *JAMA* 246:1093-1097, 1981
72. Michejda M: Intrauterine treatment of spina bifida: Primate model. *Z Kinderchir* 39(4):259-261, 1984
73. Michejda M: Neurobehavioral development of in utero treated hydrocephalic monkeys. *Z Kinderchir* 44 Suppl 1:52, 1989
74. Michejda M, Bayne K, Schneider M, Suomi S: Functional and structural recovery of the brain in in utero treated hydrocephalic monkeys: Follow-up of neurobehavioral development. *Contrib Gynecol Obstet* 18:157-176, 1991
75. Moritake K, Nagai H, Miyazaki T, Nagasako N, Yamasaki M, Sakamoto H, Miyajima M, Tamakoshi A: Analysis of a nationwide survey on treatment and outcomes of congenital hydrocephalus in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 47:453-460, 2007
76. Nagaraj UD, Peiro JL, Bierbrauer KS, Kline-Fath BM: Evaluation of subependymal gray matter heterotopias on fetal MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 37:720-725, 2016
77. Nagaraj UD, Bierbrauer KS, Peiro JL, Kline-Fath BM: Differentiating closed versus open spinal dysraphisms on fetal MRI. *AJR Am J Roentgenol* 207:1316-1323, 2016
78. Nagaraj UD, Bierbrauer KS, Zhang B, Peiro JL, Kline-Fath BM: Hindbrain herniation in chiari II malformation on fetal and postnatal MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 38:1031-1036, 2017
79. Nagaraj UD, Bierbrauer KS, Stevenson CB, Peiro JL, Lim FY, Zhang B, Kline-Fath BM: Spinal imaging findings of open spinal dysraphisms on fetal and postnatal MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 39:1947-1952, 2018



80. Nagler J, Levy JA, Bachur RG: Stridor in an infant with myelomeningocele. *Pediatr Emerg Care* 23:478-481, 2007
81. Nakayama DK, Harrison MR, Berger MS, Chinn DH, Halks-Miller M, Edwards MS: Correction of congenital hydrocephalus in utero I. The model: Intracisternal kaolin produces hydrocephalus in fetal lambs and rhesus monkeys. *J Pediatr Surg* 18(4):331-338, 1983
82. Nicolaidis KH, Gabbe SG, Campbell S, Guidetti R: Ultrasound screening for spina bifida: Cranial and cerebellar signs. *Lancet* 328:72-74, 1986
83. Obeidat N, Sallout B, Albaqawi B, Al AlAali W: The impact of fetal middle cerebral artery Doppler on the outcome of congenital hydrocephalus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 31:413-417, 2018
84. Oi S: Hydrocephalus research update-controversies in definition and classification of hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 50:859-869, 2010
85. Oi S, Yamada H, Sato O, Matsumoto S: Experimental models of congenital hydrocephalus and comparable clinical problems in the fetal and neonatal periods. *Childs Nerv Syst* 12:292-302, 1996
86. Oria M, Figueira RL, Scorletti F, Sbragia L, Owens K, Li Z, Pathak B, Corona MU, Marotta M, Encinas JL, Peiro JL: CD200-CD200R imbalance correlates with microglia and pro-inflammatory activation in rat spinal cords exposed to amniotic fluid in retinoic acid-induced spina bifida. *Sci Rep* 8: 10638, 2018
87. Oria M, Duru S, Scorletti F, Vuletin F, Encinas JL, Correa-Martin L, Bakri K, Jones HN, Sanchez-Margallo FM, Peiro JL: Intracisternal BioGlue injection in the fetal lamb: A novel model for creation of obstructive congenital hydrocephalus without additional chemically induced neuroinflammation. *J Neurosurg Pediatr* 27:1-11, 2019
88. Paek BW, Farmer DL, Wilkinson CC, Albanese CT, Peacock W, Harrison MR, Jennings RW: Hindbrain herniation develops in surgically created myelomeningocele but is absent after repair in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol* 183:1119-1123, 2000
89. Patel SK, Zamorano-Fernandez J, Nagaraj U, Bierbrauer KS, Mangano FT: Not all ventriculomegaly is created equal: diagnostic overview of fetal, neonatal and pediatric ventriculomegaly. *Childs Nerv Syst* 36(8):1681-1696, 2020
90. Pedreira DA, Zanon N, Nishikuni K, Moreira de Sá RA, Acacio GL, Chmait RH, Kontopoulos EV, Quintero RA: Endoscopic surgery for the antenatal treatment of myelomeningocele: The CECAM trial. *Am J Obstet Gynecol* 214:111, 2016
91. Peiró JL, Pelizzo G, Fontecha CG, d'Ottavio G, Schleef J, MartínezIbáñez V: New Gentle open fetal surgery for human spina bifida in Europe. Presented at the 10<sup>th</sup> European Congress of Paediatric Surgery in Graz, May 2009
92. Peiró JL, Carreras E, Guillén G, Arévalo S, Sánchez-Durán MA, Higuera T, Castillo F, Marhuenda C, Lloret J, Martínez-Ibáñez V: Therapeutic indications of fetoscopy: A 5-year institutional experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 19:229-236, 2009
93. Peiró JL, Encinas JL: Cirugía fetal del mielomeningocele: De los resultados experimentales a la evidencia clínica. *Cir Pediatr* 25:1-3, 2012
94. Peiro JL, Fontecha CG, Ruano R, Esteves M, Fonseca C, Marotta M, Haeri S, Belfort MA: Single-access fetal endoscopy (SAFE) for myelomeningocele in sheep model I: Amniotic carbon dioxide gas approach. *Surg Endosc* 27:3835-3840, 2013
95. Pisapia JM, Sinha S, Zarnow DM, Johnson MP, Heuer GG: Fetal ventriculomegaly: Diagnosis, treatment, and future directions. *Childs Nerv Syst* 33:1113-1123, 2017
96. Saadai P, Wang A, Nout YS, Downing TL, Lofberg K, Beattie MS, Bresnahan JC, Li S, Farmer DL: Human induced pluripotent stem cell-derived neural crest stem cells integrate into the injured spinal cord in the fetal lamb model of myelomeningocele. *J Pediatr Surg* 48:158-163, 2013
97. Shimoji K, Kimura T, Kondo A, Tange Y, Miyajima M, Arai H: Genetic studies of myelomeningocele. *Childs Nerv Syst* 29: 1417-1425, 2013
98. Stiefel D, Copp AJ, Meuli M: Fetal spina bifida: Loss of neural function in utero. *J Neurosurg* 106:213-221, 2007
99. Stuck RM, Reeves DL: Dangerous effects of Thorotrast used intracranially. With special reference to experimental production of hydrocephalus. *Arch Neurol Psychiatr* 40:86-115, 1938
100. Sutton LN, Sun P, Adzick NS: Fetal neurosurgery. *Neurosurgery* 48:124-144, 2001
101. Tatu R, Oria M, Pulliam S, Signey L, Rao MB, Peiro JL, Lin CY: Using poly(L-lactic acid) and poly(e-caprolactone) blends to fabricate self-expanding, watertight and biodegradable surgical patches for potential fetoscopic myelomeningocele repair. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 107:295-305, 2019
102. Thomas WS: Experimental Hydrocephalus. *J Exp Med* 19: 106-120, 1914
103. Tulipan N, Bruner JP: Myelomeningocele repair in utero: A report of three cases. *Pediatr Neurosurg* 28:177-180, 1998
104. Tulipan N, Wellons JC 3rd, Thom EA, Gupta N, Sutton LN, Burrows PK, Farmer D, Walsh W, Johnson MP, Rand L, Tolivaisa S, D'alton ME, Adzick NS: MOMS Investigators: Prenatal surgery for myelomeningocele and the need for cerebrospinal fluid shunt placement. *J Neurosurg Pediatr* 16: 613-620, 2015
105. Verhagen JM, Schrandt-Stumpel CT, Krapels IP, de DieSmulders CE, van Lint FH, Willekes C, Weber JW, Gavilanes AW, Macville MV, Stegmann AP, Engelen JJ, Bakker J, Vos YJ, Frints SG: Congenital hydrocephalus in clinical practice: A genetic diagnostic approach. *Eur J Med Genet* 54:e542-547, 2011
106. Vintzileos AM, Campbell WA, Weinbaum PJ, Nochimson DJ: Perinatal management and outcome of fetal ventriculomegaly. *Obstet Gynecol* 69(1):5-11, 1987
107. Von Koch CS, Gupta N, Sutton LN, Sun PP: In utero surgery for hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 19:574-586, 2003
108. Wang KC, Lee JY, Kim SK, Phi JH, Cho BK: Fetal ventriculomegaly: Postnatal management. *Childs Nerv Syst* 27:1571-1573, 2011
109. Weed LH: Meninges and cerebrospinal fluid. *J Anat* 72:181-215, 1938
110. Yi Y, Lindemann M, Colligs A, Snowball C: Economic burden of neural tube defects and impact of prevention with folic acid: A literature review. *Eur J Pediatr* 170:1391-1400, 2011