

DERLEME

## 21. Yüzyılın Eşiğinde Fetal Cerrahi

Güzin Yeşim ÖZGENEL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Fetal görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler sonucunda doğum öncesi dönemde fetal malformasyonların tanısının konulabilmesi, diğer taraftan ölüm riski taşıyan ya da doğum öncesi düzeltilmesi halinde prognozun olumlu yönde etkileneceği patolojik durumların intrauterin dönemde onarımının yapılabilme olasılığı günümüzde fetal cerrahi üzerine ilgiyi artırmıştır. Ayrıca deneysel fetal cerrahi araştırmalarda, intrauterin dönemde fetusun ektoderminde oluşturulan yarannın, klinik ve histolojik olarak skar oluşmadan iyileştiği gösterilmiştir. Böylelikle yara iyileşmesi alanında da önemli bilgiler elde edilmiştir.

Bu makalede, fetal cerrahinin gelişimi, endikasyonları, kullanılan teknikler ve komplikasyonlar literatür ışığında anlatılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Fetal cerrahi teknikler. Konjenital malformasyonlar. İntrauterin onarım. Komplikasyonlar.

### Fetal Surgery at the Dawn of 21<sup>st</sup> Century

#### SUMMARY

Prenatal diagnosis of fetal malformations by improved fetal imaging techniques, as well as the possibility to correct those conditions which were potentially fatal or which might improve the prognosis of the child if they were corrected before birth promote interest in fetal surgery. Additionally it has been shown by experimental fetal surgery research that the wounds created in the ectoderm of a fetus in utero, heal clinically and histologically without scar formation.

In this review, historical steps, indications, techniques, and complications of the fetal surgery were summarized.

**Key Words:** Fetal surgical techniques. Congenital malformations. In utero repair. Complications.

Yara iyileşmesinin temel süreçlerinden biri olan skar oluşumu, fonksiyonel, kozmetik ve gelişimsel açıdan zarar verici yan etkiler de gösterebilir. Cerrahide cilt insizyonları ve yanık sonrası görülen hipertrofik skar ve keloid doku, abdominal cerrahi sonrası gelişen intraperitoneal fibröz yapışıklıklar, anastomoz sonrası görülen damar, üreter, intestinal, safra duktusu darlıkları, el cerrahi sonrası gelişen tendon yapışıklıkları bunun en bilinen örnekleridir. Diğer taraftan, prematür infantlarda retrolental fibroplazi, diabetiklerde fibrotik retinopati, skleroderma, radyasyon sonrası gelişen fibrozis olguları da benzer mekanizmayla gelişen dahili sorunlardır. Yüksek mortalite ve morbidite içeren bu patolojik durumların tedavisi oldukça güçtür.

### Tarihçe

İlk intrauterin girişim, 1918'de gebe kobayda fetusun uterusdan peritoneal kaviteye başarılı transferi ile gerçekleştirildi. Bunu takip eden çalışmalarda, gebelik periodunda fetusa yapılan manipülasyonların normal gebelik üzerine ters etkisi olmadığı, sadece fetal-maternal ilişkide minimal değişikliğe neden olduğu sonucuna varıldı.<sup>1,2</sup>

Fetal cerrahi, obstetrik ultrasonografinin ilerlemesi ile gelişti. İlk defa 1964 yılında ciddi Rh uyumsuzluğu olan bir vakada açık intrauterin fetal transfüzyon denendi ancak maternal morbiditenin yüksek olması nedeniyle başarısızlıkla sonuçlandı.<sup>3</sup> Fetal ekokardiografi, üriner elektrolit analizi ve doku biopsisi, torasentez, immunglobulin G ve polimeraz zincir reaksiyon analizi gibi gelişmiş tekniklerin gündeme gelmesiyle, doğum öncesi dönemde genitouriner, torasik, abdominal, nörolojik ve iskelet sistemine ait anomalilerin, baş-boyun defektlerinin ve prenatal tümörlerin tanısını koymak mümkün hale geldi.<sup>4</sup>

İntrauterin tedavi edici girişimler, ilk defa 1982'de Harrison tarafından, bilateral hidronefroz vakasına üreterostomi uygulaması ile başladı.<sup>5,6</sup> 1981-1989 yılları arasında, Harrison ve arkadaşları tarafından

Geliş Tarihi: 07.11.2003  
Kabul Tarihi: 17.03.2004

Dr. Güzin Yeşim ÖZGENEL  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi A.D.,  
El Cerrahisi Bilim Dalı,  
16059 Görükle / Bursa  
Tel: 0224 442 81 93  
Faks: 0224 442 80 79  
E-mail: gozgenel@yahoo.com

açık fetal cerrahinin fetal ve maternal mortalite-morbidite ve üreme potansiyeli üzerine etkisini incelemek için, mesane çıkış obstrüksiyonu, sakrokoksigeal teratom, konjenital kistik adenomatoid malformasyon ve konjenital diaframatik herni nedeniyle 18-28. gebelik haftalarında 18 vaka opere edildi.<sup>7-11</sup> Bu çalışmalar sırasında, insan fetusunda yaranın skar oluşmadan iyileştiği gözlemlendi.<sup>12,13</sup> Rowlett, gebeliğin 2. trimestirinde, insan fetusunda yaranın mezenseşimal proliferasyonla iyileştiğini ve adultta normal iyileşmede görülen skar dokusunun oluşmadığını göstererek Harrison'nun gözlemini ispatladı.<sup>14</sup> Son yıllarda yapılan deneysel çalışmaların sonuçları da, bu klinik gözlemi desteklemektedir.<sup>15-20</sup>

### Fetal Cerrahi Girişimin Uygulanması İçin Gerekli Olan Kriterler

1. Fetal anomalinin patofizyolojisi bilinmeli ve anomalide tedavi edilmediği takdirde, doğal seyri deneysel hayvan modellerinde gösterilmelidir.
2. Fetal cerrahiden fayda görecektir olan konjenital defektlerin erken dönemde tespiti için tanı koydurucu testler geliştirilmelidir.
3. Hayvan modellerinde, erken doğum kontrol altına alınmalıdır.
4. Bu malformasyonların, in utero tedavisinin etkinliği hayvan modellerinde gösterilmelidir.

Günümüzde fetal cerrahi girişim, gebelik süresince zararlı fizyolojik etkileri olan, doğum sonrası yaşamı tehdit eden ilerleyici anatomik malformasyonların düzeltilmesinde uygulanmaktadır. Bu malformasyonlar, ciddi bilateral hidronefroz, konjenital diaframatik herni, akciğerin kistik adenomatoid malformasyonu, sakrokoksigeal teratom, hidrotoraks, hidrocefali ve meningomyeloseldir.<sup>21</sup>

Fetal yaraların skar dokusu oluşmadan iyileştiğini gösteren deneysel çalışmalar ve konjenital fatal defektlerin başarılı intrauterin operasyonları, fetal olmayan defektlerin özellikle yarı dudak-damak, kraniosinotizis, amniotik band vakalarının in utero onarımını gündeme getirmiştir.<sup>22-31</sup> In utero onarımın, skarsız doku onarımı sağlamanın yanı sıra, primer deformitenin düzeltilmesi, dolayısıyla sekonder deformite gelişiminin engellenmesi ve doğumda ebeveynlere normal görünümü çocuğun verilmesi gibi avantajları da vardır. Fetal cerrahinin yarı dudak-damak onarımı üzerine sağlayacağı yararlar deneysel olarak hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bu yararlar, skar oluşmaması, maksiller büyümede asimetri gelişmemesi ve skara bağlı gelişen sekonder nazal deformitenin oluşmamasıdır.<sup>24,32,33</sup> Ayrıca, fetal cerrahi gelişimsel anomalilerin neden olduğu zararlı etkileri de ortadan kaldırabilir. Örneğin pansutural kraniosinotizisin in utero serbestleştirilmesi fetal kranium ve beyin gelişiminde meydana gelecek olan

bozuklukları azaltacaktır. Dolayısıyla artan intrakranial basıncın mental ve görme fonksiyonu üzerine zararlı etkileri engellemiş olacak ve sekonder kraniofasial deformite gelişme potansiyelini azaltacaktır. Sonuçta, fetal onarım ile normal kraniofasial büyüme ve morfoloji sağlanacak ve böylece prenatal kraniofasial cerrahi sayesinde bu deformitelerin yeterli düzeltilmesi için gerekli olan rekonstrüktif cerrahi girişimlerin sayısını azaltacaktır.

Bu aşamada, fatal olmayan konjenital anomalilerin düzeltilmesinde fetal cerrahi girişim uygulamadan önce belli problemler çözümlenmelidir. Öncelikle, ultrasonun tanı koymada doğruluk derecesi henüz belli değildir. Yanlış (+) sonuçların sıklığı bilinmemektedir. Yarı dudak-damak yaklaşık 150 sendrom ile birlikte olabilir. Dolayısıyla ultrason ile birlikte kromozom analizi yapılmalıdır. Diğer taraftan, fetal cerrahi girişimin gebeliğin hangi periodunda yapılmasının uygun olduğu da henüz bilinmemektedir. 22. gebelik haftasından önce müdahalede bulunulursa düşük görülme olasılığı, 30. gebelik haftasından sonra operasyon yapılırsa erken doğum insidansı artmakta, aradaki güvenli periyotta düşük görülme insidansı ise bilinmemektedir. Bunun yanı sıra, hayvan modellerinde, 3. trimestirin erken evresinde yara iyileşmesinin fetal tipten adult tipe geçiş gösterdiği saptanmıştır. İnsanlarda ise bu geçiş zamanı tam bilinmemekle birlikte, gebeliğin 24. haftasından sonra skar oluşumu başladığı gözlenmiştir.<sup>33-36</sup>

### Fetal Cerrahide Kullanılan Teknik

Açık ve endoskopik olmak üzere 2'ye ayrılır. Açık fetal cerrahi ilk uygulanan tekniktir. Bu teknikte abdomen ön yüz alt kadranda yapılan transvers insizyonla uterus açığa çıkarılır. İntraoperatif ultrason ile plasentanın yeri lokalize edilip histerotomi bu lokalizasyondan uzakta gerçekleştirilir. Histerotomide genellikle üst uterin korpus segment insizyonu kullanılır. Fetusda sadece cerrahi girişim yapılacak bölge uterus dışına çıkarılmalıdır. Fetal ekspoju sırasında hipotermiyi minimize etmek için operasyon odası ılık tutulmalı ve fetus sık olarak ılık serum fizyolojik ile irrije edilmelidir. Uterus tabakaları kapatılırken, amniotik sıvı kaçağını önlemek için amniotik membranda sütüre edilmelidir.<sup>36,37</sup>

Deneysel çalışmalarda, açık fetal cerrahi girişim sonrasında erken doğumun sık görülen komplikasyon olduğu gösterildi.<sup>38</sup> Bu da yeterli ekspoju sağlamak için yapılan büyük histerotomi insizyonuna bağlandı. Erken doğum insidansını azaltmak için endoskopik cerrahi teknik geliştirildi ve teknik sadece hayvan modellerinde uygulandı. Endoskopik teknikte, uterusda 5 mm.lik kısa, fleksibl, ucunda atravmatik balon içeren kanüllerin geçebileceği delikler açılır. Kanüller yapılan histerotomi insizyonlarından uterus içine yerleştirilir. Fetal kalp hızı, oksijen saturasyonu,

## 21. Yüzyılın Eşiğinde Fetal Cerrahi

ısı ve amniotik basınç endoskopik olarak yerleştirilmiş sensörler ile monitörize edilir.<sup>39</sup> Endoskopik cerrahide çalışma alanı gerekmektedir. Laparoskopide bu alan karbon dioksit gazı ile sağlanır. Karbon dioksit gazı fetusa zararlı olduğundan, bu amaçla ılık fizyolojik serum amnioinfüzyonu uygulanmaktadır. Amnioinfüzyon sırasında intraamniotik basınç 0-3 mm Hg arasında tutulur. Fizyolojik serumun ılık olması ile sabit fetal ısı idame ettirilir. Bu yaklaşım ile açık fetal cerrahi girişimin iki önemli komplikasyonu olan hipotermi ve dehidratasyonu önlenmiş olur. Endoskopik cerrahide, uterus daha az travmaya maruz kalır ve preterm doğum insidansı azalır.<sup>40</sup> Sonuçta bu teknik ile fetal cerrahi gebeliğin erken dönemlerinde yapılabilir ve yarık dudak-damak, amniotik bant, kraniosinosis vb. fatal olmayan anomalilerin de tedavisinde kullanılabilirliği düşünülmektedir.

### Fetal Cerrahi Girişimin Komplikasyonları

Harrison'ın 18-28. gebelik haftaları arasında fatal anomali nedeniyle opere ettiği 18 vakalılık serisinde, en sık karşılaşılan komplikasyon, uterus irritasyonuna bağlı olarak görülen erken doğumdur. Operasyon sonrası periyotta hemen gelişir. Operasyon sırasında halotan anestezi, operasyon sonrası i.v. ya da oral tokolitik ajanlarla süprese edilmeye çalışılır. Ancak tokolitik tedavi daima preterm doğumu engellemez.<sup>37,38</sup> Hayvan modellerinde çözüm olarak, endoskopik cerrahi düşünülmektedir.<sup>39</sup>

Uterus rüptürü, fetal cerrahi girişim sonrası doğum esnasında görülen bir komplikasyondur. Sıklıkla klasik sezaryan insizyonu ile histerotomi yapılan vakalardan sonra görülür. Sonuçta, açık fetal cerrahide üst uterin korpus segment insizyonu kullanılır. Diğer bir komplikasyonda, yara dudaklarının açılmasıdır. Histerotomi insizyonundaki bir delikten amniyotik sıvının batın içine sızmasına neden olur ve bu da klinikte kendisini ameliyattan birkaç gün sonra karın ağrısı şeklinde gösterir.<sup>37</sup>

### Sonuç

Günümüzde ki fetal cerrahi teknolojisinin anne ve fetus için yüksek riskler oluşturması nedeniyle fetal cerrahi şu aşamada fatal anomalilerin düzeltilmesi ile sınırlı kalmaktadır. Bununla birlikte, tıp teknolojisinde şahit olduğumuz baş döndürücü gelişmeler önümüzdeki on yıllarda fatal olmayan anomalilerin düzeltilmesinde yeni ufuklar açabilir.

### Kaynaklar

1. Rosenkranz JG, Simon RC, and Carisle JH. Fetal surgery in the pig with a review of other mammalian fetal techniques. J Pediatr Surg 1968;3:392-7.

2. Jackson BT, and Egdahl RH. The performance of complex fetal operations in utero without amniotic fluid loss or other disturbances of the fetal-maternal relationships. Surgery 1960;48:564-70.
3. Freda VJ, Adamson K Jr. Exchange transfusion in utero. Report of a case. Am J Obstet Gynecol 1964;89:817-21.
4. Crombleholme TM, D'Alton M, Cendron M, et al. Prenatal diagnosis and the pediatric surgeon: the impact of prenatal consultation on perinatal management. J Pediatr Surg 1996;31:156-63.
5. Harrison MR, Filly RA, Parer JRT, et al. Management of the fetus with a urinary tract malformation. JAMA 1981;246:635-9.
6. Harrison MR, Ross NA, Noall R, et al. Correction of congenital hydronephrosis in utero. I. The model: fetal urethral obstruction produces hydronephrosis and pulmonary hypoplasia in fetal lambs. J Pediatr Surg 1983;18:247-56.
7. Harrison MR, and Adzick NS. What's new in general surgery. The fetus as a patient. Surgical Considerations Ann Surg 1991;213:279-81.
8. Adzick NS, Outwater KM, Harrison MR, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. An early gestational fetal lamb model for pulmonary vascular morphometric analysis. J Pediatr Surg 1985;20:673-80.
9. Harrison MR, Langer JC, Adzick NS, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. Initial clinical experience. J Pediatr Surg 1990;25:47-57.
10. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al. Fetal cystic adenomatoid malformation: prenatal diagnosis and natural history. J Pediatr Surg 1985;20:483-8.
11. Langer JC, Harrison MR, Schmidt KG, et al. Fetal hydrops and demise from sacrococcygeal teratoma: rationale for fetal surgery. Am J Obstet Gynecol 1989;160:1145-50.
12. Harrison MR, Filly RA, Golbus MS, et al. Fetal treatment. N Engl J Med 1982;307:1651-2.
13. Adzick NS, Harrison MR, Glick PI, et al. Comparison of fetal, newborn and adult wound healing by histologic, enzyme-histochemical, and hydroxyproline determination. J Pediatr Surg 1985;20:315-9.
14. Lorenz HP, Longaker MT, Perkacha LA, et al. Scarless wound repair: a human fetal skin model. Development 1992;114:253-9.
15. Goss AN. Intrauterine healing of fetal rat oral mucosal, skin and cartilage wounds. J Oral Pathol 1977;6:35-8.
16. Viljanto J, Thomasson B, Pikkarainen J, et al. Foetal connective tissue regeneration. Acta Chir Scand 1975;141:85-9.
17. Krummel TM, Nelson JM, Diegelmann RF, et al. Fetal response to injury in the rabbit. J Pediatr Surg 1987;22:640-4.
18. Burrington JD. Wound healing in the fetal lamb. J Pediatr Surg 1971;6:523-8.
19. Sopher D. A study of wound healing in the foetal tissues of the cynomolgus monkey. Lab Anim Handbook 1975;6:327-35.
20. Hallock GG, Rice DC, and McClure HM. In utero lip repair in the rhesus monkey: An update. Plast Reconstr Surg 1987;80:855-8.
21. Adzick NS, and Harrison MR. Fetal surgical therapy. Lancet 1994;343:897-902.
22. Dado DV, Kernahan DA, and Gianopoulos JG. Intrauterine repair of cleft lip: What's involved? (Discussion) Plast Reconstr Surg 1990;85:461-7.
23. Longaker MT, Dodson TB, Leonard B, Kaban DMD. A rabbit model for fetal cleft cleft repair J Oral Maxillofac Surg 1990;48:714-9.

24. Harling TR, Stelnicki EJ, Hedrick MH, Longaker MT. In utero models of craniofacial surgery. *World J Surg* 2003;27:108-16.
25. Crombleholme TM, Dirkes K, Whitney TM, et al. Amniotic band syndrome in fetal lambs. I. Fetoscopic release and morphometric outcome. *J Pediatr Surg* 1995;30:974-8.
26. Lorenz HP, and Longaker MT. In utero surgery for cleft lip/palate: minimizing the "Ripple effect" of scarring. *J Craniofac Surg* 2003;14:504-11.
27. Weinzweig J, Panter KE, Patalooni M, et al. The fetal cleft palate: I. Characterization of a congenital model. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103:419-28.
28. Weinzweig J, Sullivan P, Panter KE, et al. The fetal cleft palate: II. Scarless healing after in utero repair of a congenital model. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:1356-64.
29. Stelnicki EJ, Hoffman W, Foster R, et al. The in utero repair of Tessier number 7 lateral facial clefts created by amniotic band-like compression. *J Craniofac Surg* 1998;9:557-62.
30. Stelnicki EJ, Vanderwall K, Hoffman WY, et al. A new in utero sheep model for unilateral coronal craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 1998;101:278-86.
31. Stelnicki EJ, Vanderwall K, Harrison MR, et al. The in utero correction of unilateral coronal craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 1998;101:287-96.
32. Stelnicki EJ, Lee S, Hoffman W, et al. A long-term, controlled-outcome analysis of in utero versus neonatal cleft lip repair using an ovine model. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:607-15.
33. Longaker MT, Whitby DJ, Ferguson MW, et al. Studies in fetal wound healing: Early deposition of fibronectin distinguishes fetal from adult wound healing. *J Pediatr Surg* 1989;24:799-805.
34. Somasundaram K, Prathrap K. Intrauterine healing of skin wounds in rabbit foetus. *J Pathol* 1970;100:81-6.
35. Dostal GH, Gamelli RL, et al. Fetal wound healing. *Gynecol Obstet* 1993 ;176 :299-306.
36. Longaker MT, Golbus MS, Filly RA, et al. maternal outcome after open fetal surgery: a review of the first 17 human cases. *JAMA* 1991;265:737-41.
37. Adzick NS, Harrison MR, Anderson JV, et al. Fetal surgery in the primate. III. Maternal outcome after fetal surgery. *J Pediatr Surg* 1986;21:477-80.
38. Harrison MR, Anderson JR, Rosen M, et al. Fetal surgery in the primate. I. Anesthetic, surgical, and tocolytic management to maximize the fetal-neonatal survival. *J Peiatr Surg* 1982;17:115-22.
39. Estes JM, MacGillivray TE, Hadrick MH, et al. Fetoscopic surgery for the treatment of congenital anomalies. *J Pediatr Surg* 1992;27:950-54.
40. Estes JM, Whitby DJ, Lorenz HP, et al. Endoscopic creation and repair of fetal cleft lip. *Plast Reconstr Surg* 1992;90:743-9.