

Emrah AYDIN

Nilhan TORLAK

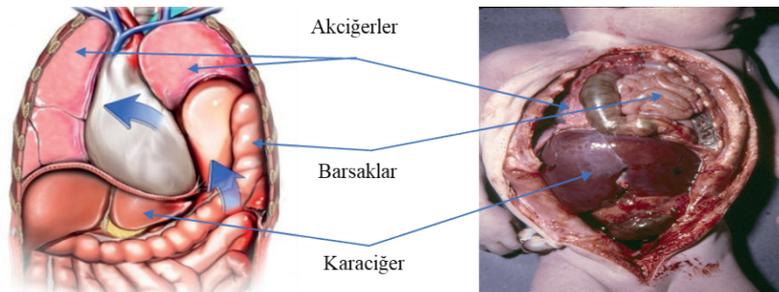
### GİRİŞ

Fetal cerrahi, gebelik öncesi dönemde tanı alıp müdahale edilmediği takdirde fetüste ya da yenidoğanda kalıcı sakatlık veya mortalite ile sonuçlanan anomalilere prenatal dönemde ya da doğum esnasında yapılan girişimleri kapsamaktadır. Tıbbın ana felsefesi olan “Önce zarar verme”yi temel alan bu yaklaşımla bireylerin sağlıklı doğması hedeflenmektedir. Başlıca konjenital diyafragma hernisi (KDH), spina bifida, hidronefroz, amniyotik bant sendromu, ikizden ikize transfüzyon sendromu ve akciğer hipoplazisi ile sonuçlanan oligohidroamniyos gibi patolojilere prenatal dönemde girişimleri kapsamaktadır. Tıbbın her alanında olduğu gibi fetal dönemde de yapılan müdahalelerin hem anneye hem de bebeğe riskleri mevcuttur. Gerek bu riskleri en

aza indirmek gerekse de hastalıkların oluşum mekanizmalarını hücresel ve moleküler düzeyde anlayabilmek ve yeni tedavi yöntemleri geliştirebilmek için her bir hastalık bazında hayvan modelleri üzerinde çalışılmaktadır.<sup>(1)</sup>

### KONJENİTAL DİYAFRAGMA HERNİSİ

Konjenital diyafragma hernisi diyafram kasında bulunan bir defektin içinden toraksa fıtıklaşan karın içi organlar ile karakterize olan bir hastalıktır.<sup>(2)</sup> Karın içi organların göğüs boşluğunda sıkıştırmakta olduğu akciğer dokusu gelişimini beklenen ölçüde gerçekleştirememekte ve bu da kliniğe pulmoner hipoplazi ve pulmoner hipertansiyon ile yansımaktadır. Hastalığın oluşum mekanizmasına yönelik farklı hipotezler mevcuttur. Bu hipotezlerden en yaygın olarak



Resim 1: Konjenital diyafragma hernisinin şematik görüntüsü (solda) ve konjenital diyafragma hernisi nedeni ile kaybedilmiş bir hastanın otopsi görüntüsü (sağda). (Resim Dr. Jose Luis Peiró'nun izni ile kullanılmıştır.)

nal periton boşluğuna akması ile oligohidroamniyos oluşturulmuştur.<sup>(54)</sup> Sıçandaki çalışmada gebeliğin 16. gününde bir çalışmada 22G iğne ile amniyotik kese delinirken diğer iki çalışmada 19G iğne kullanılarak bu işlem gerçekleştirilmiş, amniyotik sıvının akışı ile kesenin küçülüşünden sonra fetüsler abdominal boşluğa tekrar yerleştirilmiştir.<sup>(55-57)</sup> Farede ise sıçana benzer bir şekilde amniyotik kesenin iğneyle delinmesi ile gebeliğin 14,5. gününde oligohidroamniyos modeli kullanılmıştır.<sup>(58)</sup>

## Sonuç

Fetal ve neonatal döneme ait cerrahi patolojilerin sebeplerinin ve oluşum mekanizmalarının anlaşılması; farklı ve etkin tedavi yöntemlerinin tanımlanması için öncelikle doku ve organların normal gelişim süreçleri açığa çıkarılmalı ve özümsemelidir. Farklı hayvan modelleri bu anlamda geleceğimize ışık tutmakta ve bu alanda önemli mesafeler katetmemizi sağlamaktadırlar.

**Anahtar Kelimeler:** konjenital diyafragma hernisi, spina bifida, hidronefroz, amniyotik bant sendromu, oligohidroamniyos

## KAYNAKLAR

1. Kabagambe SK, Lee CJ, Goodman LF, Chen YJ, Vanner MA, Farmer DL. Lessons from the Barn to the Operating Suite: A Comprehensive Review of Animal Models for Fetal Surgery. *Annu Rev Anim Biosci.* 2018;6(1):99-119. doi:10.1146/annurev-animal-030117-014637
2. Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH). Children's Hospital of Philadelphia.
3. Keijzer R, Liu J, Deimling J, Tibboel D, Post M. Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Pathol.* 2000;156(4):1299-1306. doi:10.1016/S0002-9440(10)65000-6
4. de Lorimier A, Tierney D, Parker H. Hypoplastic lungs in fetal lambs with surgically produced congenital diaphragmatic hernia. *Surgery.* 1967;62:12-17.
5. Fauza DO, Tannuri U, Ayoub AAR, Capolozzi VL, Saldiva PHN, Maksoud JG. Surgically produced congenital diaphragmatic hernia in fetal rabbits. *J Pediatr Surg.* 1994;29(7):882-886. doi:10.1016/0022-3468(94)90008-6
6. Costlow RD, Manson JM. The heart and the diaphragm: Target organs in herbicide-induced neonatal death. *Teratology.* 1981;23(2).
7. AYDIN E. Current Approach for Prenatally Diagno-

- sed Congenital Anomalies That Requires Surgery. *Turkiye Klin J Gynecol Obstet.* 2016;27(4):193-199. doi:10.5336/gynobstet.2016-53316
8. Varisco BM, Marotta M, Oria M, et al. Proteomic profiling of tracheal fluid in an ovine model of congenital diaphragmatic hernia and fetal tracheal occlusion. *Am J Physiol Cell Mol Physiol.* 2018;315(6):L1028-L1041. doi:10.1152/ajplung.00148.2018
9. Aydın E, Levy B, Oria M, Nachabe H, Lim F-Y, Peiro JL. Optimization of Pulmonary Vasculature Tridimensional Phenotyping in The Rat Fetus. *Sci Rep.* 2019. doi:10.1038/s41598-018-37906-8
10. Aydın E, Joshi R, Oria M, Varisco BM, Lim FY, Peiro JL. Fetal tracheal occlusion in mice: a novel transuterine method. *J Surg Res.* 2018. doi:10.1016/j.jss.2018.04.028
11. Tenbrinck R, Tibboel D, Gallard JL, et al. Experimentally induced congenital diaphragmatic hernia in rats. *J Pediatr Surg.* 1990;25(4):426-429. doi:10.1016/0022-3468(90)90386-N
12. Aydın E, Yener E, Üstündağ N. Nitrofen kullanılarak oluşturulmuş konjenital diyafragma hernisi modelinde trakeal oklüzyonun akciğerlerin gelişimine etkisinin incelenmesi. *Haseki Tip Bul.* 2016. doi:10.4274/haseki.2966
13. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet.* 2017;6736(March):1885-1895. doi:10.1016/S0140-6736(04)17445-X
14. Aydın E, Joshi R, Oria M, Varisco BM, Lim F-Y, Peiro JL. Fetal tracheal occlusion in mice: a novel transuterine method. *J Surg Res.* 2018;229. doi:10.1016/j.jss.2018.04.028
15. Northrup H, Volcik KA. Spina bifida and other neural tube defects. *Curr Probl Pediatr.* 2000;30(10):317-332. doi:10.1067/mpp.2000.112052
16. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011;364(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1014379
17. Fetal Spina Bifida. Stanford Children's Health.
18. Gil Guevara E, Diaz R, Oria M, Aydın E, Duru S, Peiro J. EP02.13: Neurosonography and Doppler analysis of the brain and cerebellum in fetal rats with spina bifida: a novel marker for Arnold-Chiari type II malformation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017. doi:10.1002/uog.18335
19. Gil Guevara E, Diaz R, Oria M, Aydın E, Duru S, Peiro J. OP30.01: Photoacoustics as a new imaging technique for in utero assessment of fetal cerebellar tissue oxygenation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017. doi:10.1002/uog.17978
20. Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD, et al. Creation of myelomeningocele in utero: A model of functional damage from spinal cord exposure in fetal sheep. *J Pediatr Surg.* 1995;30(7):1028-1033. doi:10.1016/0022-3468(95)90335-6
21. Joyeux L, Engels AC, Van Der Merwe J, et al. Validation of the Fetal Lamb Model of Spina Bifida. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-15. doi:10.1038/s41598-019-45819-3
22. Housley HT, Graf JL, Lipshultz GS, et al. Creation of myelomeningocele in the fetal rabbit. *Fetal Diagn Ther.*

- 2000;15(5):275-279. doi:10.1159/000021021
23. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med.* 1985;313(14):837-841. doi:10.1056/NEJM198510033131401
  24. Danzer E, Schwarz U, Wehrli S, Radu A, Adzick NS, Flake AW. Retinoic acid induced myelomeningocele in fetal rats: Characterization by histopathological analysis and magnetic resonance imaging. *Exp Neurol.* 2005;194(2):467-475. doi:10.1016/j.expneurol.2005.03.011
  25. Dionigi B, Brazzo JA, Ahmed A, et al. Trans-amniotic stem cell therapy (TRASCET) minimizes Chiari-II malformation in experimental spina bifida. *J Pediatr Surg.* 2015;50(6):1037-1041. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.03.034
  26. Dionigi B, Ahmed A, Iii JB, Connors JP, Zurakowski D, Fauza DO. Partial or complete coverage of experimental spina bifida by simple intra-amniotic injection of concentrated amniotic mesenchymal stem cells. *J Pediatr Surg.* 2015;50(1):69-73. doi:10.1016/j.jpedsurg.2014.10.004
  27. Becker A, Baum M. Obstructive uropathy. *Early Hum Dev.* 2006;82(1):15-22. doi:10.1016/j.earlhumdev.2005.11.002
  28. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: Introduction to the system used by the society for fetal urology. *Pediatr Radiol.* 1993;23(6):478-480. doi:10.1007/BF02012459
  29. Cooper JA. Fetal Genitourinary Tract.
  30. Beck AD. The effect of intra-uterine urinary obstruction upon the development of the fetal kidney. *J Urol.* 1971. doi:10.1016/S0022-5347(17)61629-X
  31. Harrison MR, Ross N, Noall R, de Lorimier AA. 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(3):247-256. doi:10.1016/S0022-3468(83)80094-3
  32. Glick PL, Harrison MR, Noall RA, Villa RL. Correction of congenital hydronephrosis in utero III. Early mid-trimester ureteral obstruction produces renal dysplasia. *J Pediatr Surg.* 1983;18(6):681-687. doi:10.1016/S0022-3468(83)80003-7
  33. Tauchi K, Suzuki K, Imamichi T. Establishment of a strain of a rat having extremely high incidence of congenital hydronephrosis and its morphological characteristics. *Cong Anom.* 1980;20:1.
  34. Seseke F, Thelen P, Hemmerlein B, Kliese D, Zöller G, Ringert RH. Histologic and molecular evidence of obstructive uropathy in rats with hereditary congenital hydronephrosis. *Urol Res.* 2000;28(2):104-109. doi:10.1007/s002400050146
  35. Fichtner J, Boineau FG, Lewy JE, Sibley RK, Vari RC, Shortliffe LMD. Congenital Unilateral Hydronephrosis in a Rat Model: Continuous Renal Pelvic and Bladder Pressures. *J Urol.* 1994;152(2 Part 2):652-657. doi:10.1016/S0022-5347(17)32674-5
  36. Friedman J, Hoyer JR, McCormick B, Lewy JE. Congenital unilateral hydronephrosis in the rat. *Kidney Int.* 1979;15(5):567-571. doi:10.1038/ki.1979.72
  37. Choi SSH, Miller MA, Harper PA. In utero exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin induces amphiregulin gene expression in the developing mouse ureter. *Toxicol Sci.* 2006;94(1):163-174. doi:10.1093/toxsci/kfl090
  38. Liu X, Liu M, Liu J, Wei G. Peroxiredoxin i protein, a potential biomarker of hydronephrosis in fetal mice exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Pediatr Urol.* 2014;10(3):474-481. doi:10.1016/j.jpuro.2013.10.005
  39. Singh AP, Gorla SR. *Amniotic Band Syndrome.*; 2020.
  40. Seeds JW, Cefalo RC, Herbert WNP. Amniotic band syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144(3):243-248. doi:10.1016/0002-9378(82)90574-9
  41. Amniotic band syndrome. UC Davis Children's Hospital.
  42. Daya M, Makakole M. Congenital vascular anomalies in amniotic band syndrome of the limbs. *J Pediatr Surg.* 2011;46(3):507-513. doi:10.1016/j.jpedsurg.2010.09.006
  43. Torpin R. Amniochorionic mesoblastic fibrous strings and amniotic bands. Associated constricting fetal malformations or fetal death. *Am J Obstet Gynecol.* 1965;91(1):65-75. doi:10.1016/0002-9378(65)90588-0
  44. Gueneuc A, Chalouhi GE, Borali D, Mediouni I, Stirnemann J, Ville Y. Fetoscopic Release of Amniotic Bands Causing Limb Constriction: Case Series and Review of the Literature. *Fetal Diagn Ther.* 2019;46(4):246-256. doi:10.1159/000495505
  45. Javadian P, Shamshirsaz AA, Haeri S, et al. Perinatal outcome after fetoscopic release of amniotic bands: A single-center experience and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):449-455. doi:10.1002/uog.12510
  46. Romero-Valdovinos M, Galván-Montaña A, Olivio-Díaz A, et al. The Amniotic Band Syndrome in the Rat Is Associated with the Activation of Transforming Growth Factor- $\beta$ . *Am J Pathol.* 2015;185(8):2076-2082. doi:10.1016/j.ajpath.2015.04.006
  47. Crombleholme TM, Dirkes K, Whitney TM, Alman B, Garmel S, Connelly RJ. Amniotic band syndrome in fetal lambs I: Fetoscopic release and morphometric outcome. *J Pediatr Surg.* 1995;30(7):974-978. doi:10.1016/0022-3468(95)90324-0
  48. Soldado F, Peiró JL, Aguirre M, et al. Extremity amniotic band syndrome in fetal lamb. I: An experimental model of limb amputation. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(6):1607-1610. doi:10.1016/j.ajog.2006.03.056
  49. Galvan A, Alvarez E, Parraguirre S, Suarez ML, Perez A. Development of a fetal rabbit model to study amniotic band syndrome. *Fetal Pediatr Pathol.* 2012;31(5):300-308. doi:10.3109/15513815.2012.659387
  50. Peipert JF, Donnenfeld AE. Oligohydramnios: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1991;46(6):325-339. doi:10.1097/00006254-199106000-00002
  51. Madendag Y, Madendag IC, Sahin E, Aydin E, Sahin ME, Acmaz G. How Well Do the Popular Ultrasonic Techniques Estimate Amniotic Fluid Volume and Diagnose Oligohydramnios, in Fact. *Ultrasound Q.* 2019;35(1):35-38. doi:10.1097/RUQ.0000000000000408

52. Wu CS, Chen CM, Chou HC. Pulmonary Hypoplasia Induced by Oligohydramnios: Findings from Animal Models and a Population-Based Study. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(1):3-7. doi:10.1016/j.pedneo.2016.04.001
53. Dickson KA, Harding R. Fetal breathing and pressures in the trachea and amniotic sac during oligohydramnios in sheep. *J Appl Physiol.* 1991;70(1):293-299. doi:10.1152/jappl.1991.70.1.293
54. Asabe K, Toki N, Hashimoto S, Suita S, Sueishi K. An immunohistochemical study of the expression of surfactant apoprotein in the hypoplastic lung of rabbit fetuses induced by oligohydramnios. *Am J Pathol.* 1994;145(3):631-639.
55. Kitterman JA, Chapin CJ, Vanderbilt JN, et al. Effects of oligohydramnios on lung growth and maturation in the fetal rat. *Am J Physiol Cell Mol Physiol.* 2002;282(3):L431-L439. doi:10.1152/ajplung.00161.2001
56. Chen CM, Chou HC, Wang LF, Lang YD. Experimental oligohydramnios decreases collagen in hypoplastic fetal rat lungs. *Exp Biol Med.* 2008;233(11):1334-1340. doi:10.3181/0803-RM-99
57. Chen CM, Chou HC, Wang LF, Yeh TF. Effects of maternal retinoic acid administration on lung angiogenesis in oligohydramnios-exposed fetal rats. *Pediatr Neonatol.* 2013;54(2):88-94. doi:10.1016/j.pedneo.2012.11.009
58. Najrana T, Ramos LM, Abu Eid R, Sanchez-Esteban J. Oligohydramnios compromises lung cells size and interferes with epithelial–endothelial development. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(6):746-756. doi:10.1002/ppul.23662
59. Spina Bifida. Columbia University Department of Neurology.