



Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği  
Türkiye

*Uzman Görüş Derleme*

## AÇIK SPİNA BİFİDALI FETÜSLERDE İNTRAUTERİN CERRAHİ TEDAVİ

**Dr.Esra Esim Büyükbayrak, Dr. Münip Akalın, Dr. Adnan Dağçınar, Dr. Mustafa Sakar**

*Düzenleme Tarihi:7 Ocak 2025*

Nöral tüp defektleri (NTD), nöral tüpün bir bölümünün konsepsiyondan sonraki üçüncü ve dördüncü haftalarda (22 ila 28 embriyolojik gün) normal şekilde kapanamaması sonucunda gelişen konjenital anomalilerdir (1). NTD'lerin büyük bir kısmını spinal disrafizmler (spina bifida, SB) oluşturur ve hem açık spinal disrafizmleri (spina bifida aperta) hem de kapalı spinal disrafizmleri (spina bifida occulta) içerir. Açık spina bifida (ASB) vakalarının çoğunda defektin üzerinde bir kese oluşur ve bu kese sinir dokusunu (miyelomeningosel) içerir. Daha az sayıda vakada ise defekt bir zarla örtülmez ve ciltle aynı seviyededir(myeloşizis).

Açık spina bifida genellikle arka beyin herniasyonu, beyin sapı anormallikleri, küçük bir posterior fossa ve çeşitli derecelerde hidrosefali gibi anomalileri içeren bir Chiari II malformasyonu (Arnold-Chiari malformasyonu) ile ilişkilidir (2). Öte yandan, NTD'lerin daha az sorunlu bir tipi olan kapalı spinal disrafizmlerde defekt posterior vertebral arkları ve meninksleri içerir ancak defekte karşılık gelen bir epitel defekti genellikle olmaz (dermal sinüs traktalarında kordla dışarıya arasında bağlantı vardır) ve defektin üzerindeki cilt sağlamdır. Deride nevüsler, saç kümeleri, lipoma bağlı çıkıntılar, dermal sinüs ağzları, anormal gelişmiş cilt segmentleri veya vertebral defektin üzerindeki alanda hiperpigmentasyon bulunabilir (3).

### **İnsidans - Prevalans**

Literatürde NTD insidansı 1000 canlı doğumda 1 ila 7 arasında değişkenlik gösterir ve etnik köken, cinsiyet (kızlar erkeklerden daha sık etkilenir), coğrafik faktörler ve beslenme faktörlerine bağlıdır (4-

7). Spina bifida, gebelikte saptanan en yaygın anomalilerden birisidir ve yaklaşık olarak Amerika'da 2000 canlı doğumda 1 oranında görülür (1). Türkiye'de NTD sıklığı 2,75/1000 olup bu vakaların %82,6'sı SB vakalarıdır (8). Maternal alfa fetoproteinle serum tarama programlarının uygulanması ve perikonsepsiyonel folik asit takviyesiyle birlikte NTD oranları düşmüştür ve pediatrik popülasyonda spina bifida prevalansı tahmini ortalama 10.000 kişide 3,1 vakadır (9). Önceki gebeliğinde NTD öyküsü olan kadınlar bir sonraki gebeliklerinde NTD'ler için artmış riske sahiptir. NTD'lerin bir sonraki gebelikte tekrarlama oranı genel popülasyona göre yaklaşık 20 kat artmıştır ve %2-3'tür (10).

### **Spina Bifidalı Hastalarda Klinik Bulgular**

Spina bifidalı yenidoğanlarda doğum sonrası klinik bulgular genellikle defektin seviyesi ve boyutu, intrakranial bulgular ve eşlik eden anomalilerle ilişkilidir. Miyelomeningoselli olgularda nöral tüp defektinden amnion mayiine doğru olan beyin omurilik sıvısı kaybı gelişen kranial anomalilerin birincil sorumlusudur. BOS kaybı özellikle posterior fossa hacminin ufak olmasına bu da zamanla büyümekte olan serebellum, tonsiller ve beyin sapının posterior fossadan spinal kanala doğru herniasyonuna yol açar. Oluşan Chiari II malformasyonu miyelomeningosel ile birlikte serebellar tonsillerin ve medullanın aşağı doğru yer değiştirmesi ile karakterizedir. Malformasyon beyin omurilik sıvısının (BOS) posterior fossadan çıkışını engelleyerek hidrosefaliye neden olur. Hidrosefali sıklıkla şant revizyonları ve bu işlemin komplikasyonları nedeniyle birden fazla hastaneye yatışa yol açar ve ileri yaşlarda başlıca ölüm nedenidir (11).

Vermisin orta fossaya doğru fıtıklaşması, medulla ve dördüncü ventrikülün üst servikal kanala doğru yer değiştirmesi, alt pons ve medullada uzama ve incelme, servikal kanaldaki medüller omurilik bileşkesinin bükülmesi ve foramen magnum genişlemesiyle birlikte posterior fossa hacminin belirgin şekilde ufak olması Chiari II Malformasyonunun belirgin morfolojik özellikleridir. Açık spinal disrafizmlilerde görülebilen diğer anomaliler serebral hemisferlerde anormal giruslar, serebellar displazi, kolposefali, korpus kallozum agenezisi veya disgenezisi, orta hat kistik yapılar (suprapineal pseudokist), geniş massa intermedia veya dar üçüncü ventrikül, aquaduktus malformasyonları, quadrigeminal plakanın gaganması, tentoryum redüksiyonu veya yokluğu şeklinde sıralanabilir. (12,13,14). Forniks ve fetal beyindeki diğer yapılarla ilişkili anormallikler, miyelomeningoseli olan bireylerde sıklıkla görülen bilişsel işlevdeki anormalliklerden sorumludur. İntrakranial anomalilerin gelişmekte olan beyin üzerindeki etkileri miyelomeningoseli olan birçok hastada görülen, öğrenme güçlüklerinin, bilişsel eksikliklerin ve dikkat eksikliklerinin ana nedenidir ve aynı zamanda artan mortalitenin çoğundan da sorumludur. Öte yandan, tüm malformasyonlara rağmen hastaların çoğu normal zekaya sahiptir.

Miyelomeningoselli hastalarda çoğunda Chiari malformasyonuna bağlı beyin sapı disfonksiyonu gelişebilir. Bu durum yutma güçlüğü, stridor'a neden olan ses teli perezisi ve apne atakları, kollarda

güçsüzlükler ve aspirasyon pnömonilerine neden olabilir. Bu durum Chiari II Malformasyonun aktifleşmesi olarak nitelendirilir ve genellikle hidrosefali tedavisiyle düzelir. Diğer olgularda foramen magnum ve posterior spinal kanal dekompresyonu gerekebilir.

Disrafizme bağlı nörolojik defisitler genellikle lezyonun seviyesine bağlıdır ve tipik olarak alt ekstremitelerde tam felce ve duyu yokluğuna, idrar ve gaita inkontinansına neden olur. Defekt sıklıkla mesanede ve alt ekstremitelerde spastik veya flask paralizilere neden olur. Alt ekstremitedeki nörolojik defisitler kalça çıkığı ve kontraktürleri, alt ekstremitelerde rotasyonel anormallikleri gibi ortopedik problemlere yol açabilir. Öte yandan, spinal kordun bazı bölümleri bağlantılarını koruyabilir ve kısmi işleve sahip olabilir. Bu da ilgili uzuvlarda izole hareketlerin istemli kontrolüne veya duyu korumasına neden olur ve tendon refleksi korunabilir. Açıklığın kaudalde olduğu durumlarda motor kayıp olmayabilir ancak mesane hemen daima etkilenmiştir. Fizik muayenede alt ekstremitelerin asimetrik tutulumu genellikle ayırık kord malformasyonunu gösterir.

### **Spina Bifidalı Fetüslerde Antenatal Tanı**

NTD'leri doğum öncesi saptamak için tarama yapmak tüm gebeliklerde önerilmektedir (15). Risk faktörlerine dayalı seçici tarama, vakaların %90-95'inin herhangi bir risk faktörü olmayan gebeliklerde meydana gelmesi nedeniyle düşük performans göstermektedir. Bu nedenle tüm gebeler olası spinal anomaliler açısından doğum öncesi dönemde taranmaktadır. Özellikle nöral tüp defektleri açısından doğum öncesi taramada 16-18. gebelik haftalarında anne serumunda AFP ölçümü geçmiş yıllarda kullanılsa da yüksek kaliteli ultrasonografi cihazlarının yaygınlaşması nedeniyle bu tarama yöntemi yerini ultrasonografik taramaya bırakmaktadır.

Ultrason muayenesinde spinal anomalilerin tespiti lezyonun boyutuna ve konumuna, fetüsün pozisyonuna, amniyotik sıvının hacmine, geçirilmiş abdominal cerrahi ve obezite gibi görüntü kalitesini etkileyecek maternal faktörlere ve kullanılan ekipmana bağlıdır. Gebeliğin ilk üç ayında yapılan ultrasonografide açık spina bifidaların yaklaşık %60'ına tanı koyulabilmektedir (16). Bununla birlikte, spina bifidalı fetüslerde tanı genellikle gebeliğin ikinci üç ayında konur. İkinci üç aylık dönem ultrasonografisi, yüksek risk altındaki popülasyonlarda spinal disrafizmi tespit etmede %97 duyarlılığa ve %100 özgüllüğe sahiptir (17).

Spina bifida, 11-14. Hafta ultrasonografisinde vertebrada düzensizliklerin veya fetal sırtın arka konturundaki bir şişkinliğin fark edilmesiyle direkt olarak tespit edilebilir. Buna ek olarak; intrakraniyal saydamlığın görülememesi, sisterna magnanın görüntülenememesi, beyin sapının oksipital kemiğe doğru arkaya kayması, beklenenden daha küçük biparietal çap, beyin sapı (BS) ile beyin sapı oksipital kemik arası mesafenin (BSOB) oranının (BS/BSOB) birden büyük olması, koroid pleksusların lateral

ventriküller içini tamamen doldurduğu 'kuru beyin' bulgusu ve mezensefalonun oksipital kemiğe doğru posteriora yer değiştirdiğinin görüldüğü 'çarpma işareti' bulgusudur (18-24).

İkinci üç ay ultrasonografisinde intrakranial yapılardaki anomalilerin izlenmesiyle spinal bir anomaliden şüphelenilir veya spinal anomalinin direkt olarak görüntülenmesiyle tanı koyulur. İntakranial değerlendirmede aksiyel kesitte frontal kemiklerin dışbükey şeklinin kaybolması ve düzleşmesi limon bulgusu olarak adlandırılır ve spina bifidanın bulgusu olabilir (25). Açık spinal defektten BOS sızmasına bağlı olarak serebellumun beyin sapı etrafında anterior eğriliği (muz işareti) ve sisterna magnanın kapalı olarak görüntülenmesi spina bifidanın posterior fossa bulgularıdır. Sagital kesitte inferior serebellar vermisin foromen magnumdan üst servikal kanala herniasyonu görüntülenebilir (25). Ayrıca spina bifidalı fetuslarda çeşitli derecelerde ventrikülomegali, korpus kallozum agenezisi/disgenezisi, anormal girasyon, perinoduler heterotopi ve orta hat interhemisferik kistler de görülebilir (14,26).

İntrakranial bulguların varlığında aksiyel, sagital ve koronal planlarda vertebra dikkatli şekilde değerlendirilmelidir. Sagital kesitte vertebrada düzensizlikler, fetal sırtın arka konturunda bir şişkinlik veya fetal cilt konturlarında belirgin bozulma görülebilir. Koronal kesitte, normalde paralel olarak görülen vertebral arkların etkilenen vertebral kısımlarda genişlediği izlenebilir. Aksiyel kesitlerde ise etkilenen vertebral kesimlerde U şeklinde vertebralar görüntülenebilir. Ayrıca meningesel veya miyelomeningosel varsa lezyon seviyesinde kistik yapı görülebilir. Vertebral değerlendirmede sagital kesitte konus medullaris de dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Konus medullaris normalde lomber 2.-3. vertebra seviyesinde sonlanır. Konus medullarisin bu seviyenin daha kaudalinde sonlanması gergin kordun (tethered cord) bir bulgusu olabilir. Ayrıca, vertebranın değerlendirilmesinde lipomyelomeningosel, hemivertebra, ayırık kord malformasyonu, kifoz ve skolyoz da izlenebilir.

Spina bifida tanısı koyulan fetüslerde anatomik seviye belirlenmelidir. Bu amaçla defektin olduğu vertebraların alt ve üst seviyesi, defektin kapsadığı vertebra sayısı ve varsa meningesel veya miyelomeningosel kesesi boyutu kayıt altına alınmalıdır. Ayrıca, defekt için fonksiyonel seviyelendirme de yapılabilir. Fonksiyonel seviyelendirmede alt ekstremiteler hareketleri (her iki alt ekstremiteler için kalça, diz ve ayak bileği fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri) kayıt altına alınır. Spina bifidalı fetüslerde nispeten sık görülen pes ekinovarus açısından ayaklar dikkatle değerlendirilmelidir. Pes ekinovarus varlığı eşlik eden ek anomaliden ziyade defekte bağlı bir bulgu olarak değerlendirilir.

### **Açık Spina Bifida Tanısı Koyulan Fetüslerde Tanı Sonrası Fetal Değerlendirme Ve Ebeveyn Danışmanlığı**

Nöral tüp defekti olan fetüslerde başta yarık damak dudak, kas-iskelet sistemi anomalileri, renal anomaliler ve kardiyak anomaliler olmak üzere yaklaşık %20 oranında ek fetal anomali mevcuttur (26). Bu nedenle antenatal dönemde spina bifida tanısı koyulan veya fetal spinal anomali şüphesi olan hastalar

üçüncü basamak bir merkeze veya perinatoloji uzmanlarına yönlendirilmeli ve fetüsler eşlik edebilecek diğer sistem anomalileri açısından ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) doğum öncesi dönemde rutin olarak uygulanmamaktadır. Ancak, ultrasonografi ile görüntülemenin yetersiz kaldığı durumlarda fetal MRG uygulanabilir. Özellikle korpus kallozumun net olarak değerlendirilemediği veya anormal girasyon ve perinoduler heterotopi gibi ultrasonografi ile tespit edilmesi zor olan merkezi sinir sistemi anomalilerini ve diğer sistem anomalilerini dışlamak veya tespit etmek için seçilmiş vakalarda fetal MRG uygulanabilir. Spina bifida tanısı koyulan fetüsler özellikle ek anomaliler eşlik ediyorsa sayısal ve yapısal kromozomal anomaliler ve genetik sendromlar açısından yüksek risk altındadır (27). Bu hastalarda olası genetik hastalıkların tanısını koymak için invaziv genetik tanı testleriyle (koryon villus biyopsisi, amniyosentez veya fetal kan örnekleme) fetal karyotip analizi ve mikroarray analizi uygulanmalıdır. Ayrıca seçilmiş olgularda genetik danışmanlık sonrası tüm ekzom sekanslama da yapılabilir. Fetal kromozomal analiz özellikle fetal cerrahi onarım adaylarının belirlenmesinde önemlidir.

Tanı sonrası ebeveynlere perinatoloji uzmanları defektin anatomik ve fonksiyonel seviyesi, fetal kranial bulgular, ek fetal anomali olup olmadığı genetik anomalinin eşlik edip etmediği ve prognoz hakkında ayrıntılı bilgi ve danışmanlık verilmelidir. Bu danışmanlıkta ailelere 3 seçenek sunulur;

1. İntrauterin fetal cerrahi tedavi
2. Postnatal cerrahi tedavi
3. Gebelik sonlandırması,

İntrauterin cerrahi tedaviye uygun olan hastalara bu tedavi seçeneği sunulmalı ve intrauterin onarım istemi olan hastalar intrauterin fetal cerrahi için uygun bir merkeze yönlendirilmelidir Postnatal cerrahi tedavi yapılacak olan hastalar da üçüncü basamak merkezlerde perinatoloji uzmanları tarafından takip edilmeli ve doğum üçüncü basamak merkezlerde planlanmalıdır.

Yaşama bağdaşmayan veya doğum sonrası ciddi kısıtlılığa neden olabilecek ek anomalilere sahip olan hastalarda ailenin gebeliği sonlandırma istemi olması durumunda multidisipliner değerlendirme ve danışmanlık sonrasında ailelere gebelik sonlandırılması seçeneği sunulabilir.

### **Açık Spina Bifidalı Fetüslerde İntrauterin Fetal Cerrahi Tedavi**

Açık spina bifida olan fetüslerde nöral dokunun nörotoksik amniyotik sıvıya uzun süre maruz kalması, defekt seviyesindeki nöral elemanların fetal hareketlerle tekrarlayan mikrotravmaya uğraması ve sürekli beyin omurilik sıvısı (BOS) sızıntısı ilerleyici fetal hidrosefali gelişimine ve sinir fonksiyon kaybına neden olabilir. (28,29). Anne karnında ameliyatın gerekçesi, amniyotik sıvıya maruziyetin azaltılması, tekrarlayıcı mikrotravmaların engellenmesi, BOS sızıntısının önlenmesi ve ilerleyici hidrosefalinin önüne geçilmesidir. Defektin tam olarak kapatılması sağlandığında ilerleyici intrauterin nöral hasar

durdurulabilir ve arka beyin herniasyonu ve hidrosefali tersine çevirilerek bunlara bağlı olası sekeller önlenir.

İnsanda ilk başarılı intrauterin açık SB onarımı 1997 yılında Scott Adzick ve ekibi tarafından, ilk başarılı fetoskopik cerrahi 1999 yılında Joseph Brunner ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir ve bu tarihten itibaren Kuzey Amerika ve Avrupa'daki merkezlerde uygulanmaya başlanmıştır (30,31). Konuyla ilgili olarak 2011 yılında yayınlanan 'Management of Myelomeningocele Study' (MOMS) çalışması intrauterin ASB onarımı konusundaki ilk prospektif randomize klinik çalışma olup bu cerrahinin güvenilir ve etkin olduğunu ortaya koymuştur (32). MOMS çalışması ve sonraki pek çok çalışma göstermiştir ki intrauterin onarım yapılan çocuklarda doğum sonrası onarım yapılan çocuklara kıyasla; doğum sonrası ilk 12 ayda BOS şantına olan ihtiyacın ve arka beyin herniasyonunun azaldığını (%45'e karşı %24), intrauterin onarım yapılan hastaların standartlaştırılmış motor gelişim testlerinde (Bayley İnfant Gelişimi Ölçeği) daha yüksek puanlara sahip olduklarını ( $64\pm 17$ 'ye karşı  $59\pm 15$ ) ve intrauterin onarım yapılan hastalarda okul yaşına gelindiğinde de sonuçların(hangi sonuçlar olduğu pek anlaşılmıyor.) benzer olduğunu ortaya koymuştur (33-35).

Öte yandan, intrauterin onarım yapılan çocuklarda doğumdan sonraki 30. ayda temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) ihtiyacında anlamlı olmayan bir azalma varken (%38'e karşı %51), okul yaşına gelindiğinde intrauterin onarım yapılan çocuklarda istemli işeme daha yüksek (%24'e karşı %4) ve TAK ihtiyacı daha az olarak rapor edilmiştir (%62'e karşı %87) (36,37). Bu veriler ışığında intrauterin ASB ameliyatı dünya çapında önemli merkezlerde yaygın olarak uygulanmaya başlamıştır ve fetal cerrahi yapılan ülke ve merkez sayısı giderek artmaktadır.

İntrauterin onarımla postnatal onarımı karşılaştıran bu çalışmalardan elde edilen veriler intrauterin onarımın spina bifidalı çocukların prognozunu iyileştirdiğini net bir şekilde ortaya koymuştur. Ancak, intrauterin onarım bir takım maternal ve obstetrik risklere de sahiptir. Bu riskler arasında preterm membran rüptürü (%20-45), preterm doğum (%20), oligohidroamnios (%20), koryoamniyonit (%2-5), maternal pulmoner ödem (%6-14), uterin kanama (%2-9), uterin dehisens (%1-9), plasenta dekolmanı (%2-7) ve koryoamniyotik ayrılma (%10-40) ve çok nadir de olsa maternal veya fetal ölüm de bulunmaktadır (32, 38-40). Ancak, deneyimli ekipler tarafından yapılan yoğun intraoperatif ve postoperatif izlem, hayatı tehdit eden maternal ve fetal komplikasyonların erken tanısına ve hızlı tedavisine olanak tanır.

### **Açık Spina Bifidalı Fetüslerde İntrauterin Cerrahi Tedaviye Uygun Hastaların Seçimi, Uygun Merkez Ve Gereksinimler**

İntrauterin ASB onarımı uygulayan fetal cerrahi merkezlerin çoğunda uygun hastaların seçiminde MOMS çalışmasının dahil etme ve hariç tutma kriterlerini kullanılmaktadır (32). Bu kriterler şunlardır;

- ASB olması (meningosel, miyelomeningosel veya miyeloşizis),
- lezyon üst sınırının T1 ile S1 vertebralar arasında olması,
- arka beyin herniasyonu olması,
- şiddetli fetal kifoz ( $\geq 30$  derece) olmaması,
- ek fetal anomalinin olmaması ( pes ekinovarus hariç)
- fetal karyotipin normal olması
- gebelik yaşının 19 ila 26. gebelik haftaları arasında olması,
- maternal yaşın 18 ve üzerinde olması,
- anesteziye ve cerrahiye engel maternal hastalığın olmaması,
- maternal serolojinin (HBV, HCV ve HIV) negatif olması,
- Ayrıca, ailenin diğer seçenekler (gebelik sonlandırılması ve postnatal cerrahi) hakkında danışmanlık almış olması ve intrauterin cerrahi tedaviyi istemesi

Bununla birlikte zaman içerisinde yeni veriler geldikçe merkezler bu kriterleri bir miktar değiştirebilmektedir. Her ne kadar MOMS çalışmasında vücut kitle indeksi (VKİ)  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> olan hastalar hariç tutulsa da fetal cerrahi yapan çoğu merkez bu hastalara diğer kriterler açısından uygunlarsa fetal cerrahi uygulamaktadır. Ayrıca, MOMS çalışmasında çoğul gebelikler dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir. Ancak, yakın zamanda yayınlanan bir çalışma ikiz gebeliklerde intrauterin fetal cerrahinin başarıyla uygulanabileceğini göstermiştir (41).

İntrauterin cerrahi tedavi için yukarıdaki kriterleri karşılamalarına rağmen hastaya özgü riskler ve fetal cerrahinin olası faydaları ve hedefleri göz önünde bulundurularak potansiyel olarak intrauterin cerrahiye uygun olmayan hastalar olabilir. Fetal cerrahinin en önemli dezavantajının preterm erken su gelişi ve erken doğum olduğu düşünüldüğünde kısa servikal uzunluğu olan veya önceki gebeliğinde erken doğum öyküsü olan hastalar potansiyel olarak intrauterin cerrahi onarım adayı değildirler. Bunun dışında, preterm doğuma neden olabilecek uterin anomaliler (uterin septum, bikornuat uterus, vb.), uterusun üst segmentinde daha önce geçirilmiş hysterotomi, cerrahiye engel olabilecek myoma uteri, plasental anomaliler (plasenta previa, plasenta akreata spektrumu, vaza previa), oligohidroamnios, fetal hemolitik hastalıklar ve fetal alloimmun trombositopeni genel olarak dışlama kriteridir.

İntrauterin cerrahi ASB onarımı bu konuda uzmanlaşmış multidisipliner bir ekibe sahip üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında yapılmalıdır. İntrauterin cerrahi ASB onarımı adayı hasta ameliyat öncesinde fetal cerrahi ve obstetrik anestezide tecrübeli bir anestezi uzmanı, perinatoloji uzmanı ve beyin cerrahisi uzmanı tarafından birlikte değerlendirilmelidir. İntrauterin ASB onarımı oldukça teknik ve komplikasyona açık bir operasyon olduğundan ve olası bir komplikasyon maternal ve fetal açıdan dramatik sonuçlar doğurabileceğinden bu operasyon seçilmiş merkezlerde tecrübeli operatörler

tarafından uygulanmalıdır. Ekipte anestezi uzmanı, perinatoloji uzmanı ve beyin cerrahisi uzmanının yanı sıra doğum sonrası takip için yenidoğan yoğun bakım uzmanı, fizik tedavi uzmanı, çocuk cerrahisi uzmanı, pediatrik üroloji uzmanı ve ortopedi uzmanı bulunmalıdır. Ayrıca, hastaya ameliyat öncesinde tıbbi genetik uzmanı tarafından genetik danışmanlık verilmelidir.

### **Açık Spina Bifidalı Fetüslerde İntrauterin Tedavide Cerrahi Teknikler**

İntrauterin ASB onarımı için ilk uygulanan cerrahi teknikler açık teknik olarak adlandırılan nispeten geniş uterin insizyonla yapılan tekniklerdir. MOMS çalışmasında tüm vakalar açık teknikle yapılmıştır. Ancak, yıllar içerisinde gelişen teknolojiyle birlikte endoskopik teknikler de intrauterin ASB onarım için kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde intrauterin ASB onarımı için genel olarak üç teknik kullanılmaktadır;

- I. Açık onarım tekniği
  - klasik açık onarım
  - mini-histerotomiyle onarım
- II. Perkutan fetoskopik onarım tekniği
- III. hibrit onarım tekniği (laparotomi asiste fetoskopik onarım).

***Klasik Açık Onarım Tekniği:*** Genel anestezi altında, perinatoloji hekimleri tarafından maternal geniş ve yüksek pfannenstiel insizyon ile laparotomi yapılır ve uterus batın dışarısına alınır. Ardından intraoperatif ultrasonografi yapılarak fetal pozisyon ve plasentanın lokalizasyonu belirlenir. Gerekirse eksternal fetal versiyon yapılarak fetus cerrahi için uygun pozisyona getirilir. Uterin insizyon plasentanın lokalizasyonuna ve fetusun pozisyonuna göre uterus fundusunun anterior veya posterior kısmından yapılır. Uterin insizyon olası plasental kanamadan kaçınmak için plasentadan mümkün olduğunca uzak olacak şekilde planlanmalıdır. Klasik açık onarım tekniğinde yaklaşık 8 cm'lik bir uterin insizyon ve amniyotomi yapılır (32). İntrauterin sıvı hacmini korumak amacıyla ısıtılmış salin veya laktatlı ringer solüsyonunun infüze edilmesi için bir kateter uterus içine yerleştirilir ve cerrahi boyunca infüzyona devam edilir. Fetal spinal defekt, pediatrik beyin cerrahisi ekibi tarafından, ideal olarak dura tabakası, muskuloskeletal fasya tabakası ve fetal cilt tabakası ayrı ayrı sütüre edilecek şekilde üç katmanlı ve su sızdırmaz (water-proof sutur) şekilde kapatılır. Daha sonra perinatoloji ekibi tarafından yeterli sıcak salin veya Ringer laktat infüzyonu yapılır ve uterus myometrium ve seroza tabakalarından iki kat olacak şekilde ayrı ayrı sütüre edilir ve kanama kontrolü sonrası batın içerisine geri yerleştirilir. Son olarak, maternal batın katları anatomisine uygun şekilde kapatılır.

***Minihisterotomiyle onarım tekniği:*** Klasik açık teknikten sonra 2017 yılında Prof.Dr.Fabio Peralta başkanlığında Brezilyalı ekip tarafından tanımlanan minihisterotomi tekniğinde uterus açık onarım tekniğine benzer şekilde perinatoloji ekibi tarafından geniş ve yüksek pfannenstiel insizyonlu laparotomi ile batın dışına alınır (42). Ardından intraoperatif ultrasonografi yapılarak fetal pozisyon ve plasentanın



lokalizasyonu belirlenir. Klasik açık onarım tekniğinden farklı olarak minihisterotomiyle onarım tekniğinde uterin insizyon çok daha küçüktür ve plasentanın lokalizasyonuna ve fetusun pozisyonuna göre uterus fundusunun anterior veya posterior kısmından yaklaşık 2,5 - 3,5 cm'lik bir uterin insizyon ve amniotomi yapılır. Bu teknikte uterin insizyon oldukça küçük olduğundan fetal vertebradaki defektin olduğu yerin tam üzerine uterin insizyonu denk getirmek çok önemlidir. Fetal spinal defekt, pediatrik beyin cerrahisi ekibi tarafından, dura tabakası, muskuloskeletal fasya tabakası ve fetal cilt tabakası ayrı ayrı sütüre edilerek üç katmanlı ve su sızdırmaz (water-proof suture) şekilde onarılır. Fetal defekt onarıldıktan sonra perinatoloji ekibi tarafından ısıtılmış salin veya Ringer laktat infüzyonu ultrasonografi rehberliğinde yapılır. Daha sonra uterus amnion, myometrium ve seroza tabakalarından üç kat olacak şekilde ayrı ayrı sütüre edilir ve kanama kontrolü sonrası batın içerisine geri yerleştirilir. Son olarak, maternal batın katları anatomisine uygun şekilde kapatılır.

***Perkütan fetoskopik onarım tekniği:*** Bu teknikte, laparotomi veya histerotomi yapılmaksızın ultrason eşliğinde perkütan Seldinger tekniği kullanılarak intrauterin kaviteye erişilir. Üç ila dört adet 11 ila 16 French boyutunda trokarlar intrauterin kaviteye ultrasonografi eşliğinde yerleştirilir. Endoskopik trokarların uterus içinde birbirini engellemeden yerleştirilebilmesi ve kullanılabilmesi için gebelik haftasının 26 hafta üzerinde olması gerekmektedir. Daha sonra amniyotik sıvı aspire edilir ve yerine ısıtılıp nemlendirilmiş CO<sub>2</sub> intrauterin kaviteye verilir. Fetus endoskopik görüntüleme altında laparoskopik aletler kullanılarak sırtı yukarıda olacak şekilde konumlandırılır. Fetal spinal defekt endoskopik suturler ile dura tabakası, muskuloskeletal fasya tabakası ve fetal cilt tabakası ayrı ayrı sütüre edilerek üç katmanlı şekilde onarılır. Fetal defekt onarıldıktan sonra uterin kavitedeki CO<sub>2</sub> aspire edilerek boşaltılır ve yerine ısıtılmış salin veya ringer laktat infüzyonu yapılır. Ardından trokarlar uterin kaviteden çıkarılır. Perkütan fetoskopik teknikte trokarlar çekildikten sonra amniyotik membran ve uterus suture edilemez. Maternal cilt laparoskopik ameliyatta olduğu gibi standart şekilde suture edilir.

Perkütan fetoskopik tekniğin avantajı minimal invaziv bir teknik olması nedeniyle postoperatif maternal ağrının daha az olması, uterin dehiscens oranının daha düşük olması ve vajinal doğum imkanı olmasıdır (43). Öte yandan, perkutan fetoskopik teknikte amniyotik membran suture edilemediğinden erken membran rüptürü sıklığı ve dolayısıyla erken doğum riskinin daha fazla olması ise en önemli dezavantajdır (43).

***Laparotomi asiste fetoskopik onarım:*** Bu teknik açık onarım tekniğiyle fetoskopik onarım tekniğinin bir kombinasyonudur. Tekniğin geliştirilmesinin amacı açık teknikte olduğu gibi geniş bir uterin insizyon yapmadan fetal defekt onarımını sağlamanın yanı sıra perkutan tekniğin dezavantajı olan amniyotik membranın suture edilememesinin önüne geçmektir. Bu teknikte açık teknikte olduğu gibi perinatoloji ekibi tarafından geniş ve yüksek pfannenstiel insizyonlu laparotomi ile uterus batın dışına alınır.

Ancak bir uterin insizyon yapılmaz ve ultrasonografi eşliğinde Seldinger tekniği kullanılarak intrauterin kaviteye ortalama 3 adet 11-16 French boyutunda trokarlar ultrasonografi eşliğinde yerleştirilir. Perkütan fetoskopik teknikte olduğu gibi amniyotik sıvı aspire edilir. Aspire edilen amniyotik sıvı yerine ısıtılmış ve nemlendirilmiş CO<sub>2</sub> intrauterin kaviteye verilir. Daha sonra endoskopik görüntüleme altında laparoskopik aletler kullanılarak fetal spinal defekt endoskopik suturler ile dura tabakası, muskuloskeletal fasya tabakası ve fetal cilt tabakası ayrı ayrı sütüre edilerek üç katmanlı şekilde onarılır. Fetal defekt onarıldıktan sonra uterin kavitedeki CO<sub>2</sub> aspire edilerek boşaltılır ve yerine sıcak salin veya ringer laktat infüzyonu yapılır. Ardından trokarlar kaviteden çıkarılır. Laparotomi asiste fetoskopik onarımın perkutan fetoskopik tekniğe göre avantajı trokarların yerleştirildikleri lokalizasyonlara trokarlar yerleştirilmeden önce birer çevre suturu şeklinde sabitleme suturu koyulabilmesidir. Bu suturler fetal onarım sonrası trokarlar çekildikten sonra bağlanır ve böylece amniyotik membranın plikasyonu sağlanır. Daha sonra uterus batın içerisine geri yerleştirilir ve maternal batın katları anatomisine uygun şekilde kapatılır.

Günümüzde hangi tekniğin daha üstün olduğu tartışmalıdır. Her tekniğin kendine ait avantaj ve dezavantajları mevcuttur (43). İntrauterin dönemde, yukarıda tarif edilen her üç teknik için de esasen fetal defekt kapatılması benzer cerrahi prensiplerle yapılmaktadır. Burada hangi tekniğin seçileceği gebelik ile ilgili faktörlere (örn.gebelik yaşı) ve yeterli teknik ekipmanın bulunup bulunmamasına (örn.fetoskop) göre belirlenir. Hangi teknik kullanılırsa kullanılsın, temel amaç nöral dokunun mümkün olan en az hasarla diseksiyonu ve çevre dokulardan ayrılması, duraplasti ve cilt kapatılmasıdır. Bu yolla açık omurilik defektinin ve BOS mesafesinin, amniyon sıvısı ile teması kesilir.

Fetal spinal defekt onarımı beyin cerrahisi ekibi tarafından cerrahi mikroskop yardımı ile yapılmaktadır, ancak büyütücü loop kullanımı da yaygın bir yöntemdir. Açık cerrahide öncelikle nöral plakot veya sinir köklerinin diseksiyonu yapılır, mezenkimal ve/veya ektodermal kökenli dokularla ilişkisi kesilir. Sonrasında cilt kenarına kadar uzanan alan boyunca yerleşik dura ortaya konulur. Cilt ve ciltaltı dokulardan diseksiyonu sağlanarak orta hatta kapatılabilir seviyede hazırlık yapılır. Bu aşamada dura tabakasının oldukça ince ve narin olduğu, doğum sonrasında yapılan onarıma göre çok daha çabuk hasarlanabildiği dikkate alınmalıdır. Duranın hazırlanması sonrasında, emilebilir monoflaman sütürler kullanılarak mümkünse primer olarak kapatılır. Dura kapatmasının mümkün olmadığı durumlarda, literatürde dura grefti kullanımı tariflenmiştir. Bu amaçla pek çok biyolojik veya sentetik materyal önerilmiştir. Greftler genel olarak dura kapatılması amacı ile kullanılırken, bazı yazarlar her durumda greft kullanılmasının ilerde oluşabilecek spinal kord yapışmasına bağlı gerginlik (tethered cord) sorunlarının da önlenmesi amacı ile nöral doku ile greft arasına yerleştirilmesini ve her durumda kullanılmasını önermektedir (44). Dura kapatılmasını takiben paravertebral kas ve fasya dokularını kullanarak hazırlanacak bir miyofasial katmanın da ek bir kat olarak kapatılması BOS kaçağlarının

önlenmesi ve cildin düzgün iyileşmesine katkısı vardır. Sonrasında cilt emilebilir monoflaman sütürler ile kapatılır. Fetoskopik teknikte dura kapatılması, genellikle su geçirmez bir teknikle yapılamamaktadır. Hatta duranın hazırlanması bile oldukça zor olabilmektedir. Bu nedenle burada teknik biraz daha farklılık göstermekte, dura grefti kullanımı artmaktadır. Mümkün olduğu kadar dura diseksiyonu yapıldıktan sonra, kullanılacak dura grefti ile dura kapatılmakta, mümkün olduğu ölçüde miyofasyal grefte önem verilmektedir. Sonrasında cilt sürekli sütürler yardımı ile kapatılır.

## **Açık Spina Bifidalı Fetüslerde İntrauterin Cerrahi Tedavi Yapılan Gebeliklerin Ameliyat Sonrası Takibi**

İntrauterin ASB cerrahi onarımı yapılan gebeliklerin postoperatif takibi için net bir öneri yoktur ve merkezler kendi takip protokollerini oluşturmaktadır. Çoğu merkezde hastalar ameliyat sonrası stabil hale gelene kadar hastane şartlarında yatarak yakın takip edildikten sonra taburcu edilir. Cerrahi sonrası gebelik takibi sıklığı hastanın gebelik haftasına ve şikayetlerine göre belirlenir. Olası erken doğumu ön görmek ve tedavi etmek için her muayenede servikal uzunluk ölçümleri yapılır. Uterin insizyon hattı olası bir dehisens açısından ultrasonografi ile her muayenede değerlendirilir.

Kontrol muayenelerinde fetal değerlendirme için gebelik haftasına göre ultrasonografik değerlendirme, doppler değerlendirmesi, biyofizik profil ve non-stres test (NST) yapılarak fetal büyüme, amniyotik sıvı miktarı ve fetal iyilik hali değerlendirilir. Fetal ultrasonografik muayenede defektin onarıldığı cilt bölgesi ve intrakranial bulgular değerlendirilir. İntrauterin onarım yapılan fetüslerin takiplerinde baş çevresi boyutu, ilişkili Chiari II malformasyonunun görünümü ve ventriküllerin boyutu seri ultrasonografik muayenelerle takip edilmelidir. Bazı merkezler operasyondan 6 hafta sonra fetal MRG ile değerlendirme yapar ancak bu standart bir uygulama değildir. Genel olarak fetal izlem ultrasonografi ile yapılır ve başarılı bir operasyon sonrasında Chiari II malformasyonunun geri döndürüldüğü izlenebilir. Operasyondan sonra, arka beyin yapılarının servikal spinal kanaldan posterior fossaya yükselmesi ve BOS'un dördüncü ventriküle dönmesiyle Chiari II malformasyonunun görünümü iyileşmelidir. Ekstraaksiyal BOS boşluklarının boyutunda bir artış ve lateral ventriküler boyutta 2 ila 3 mm civarında hafif bir artışla birlikte supratentoryal kompartmanda sıvının yeniden birikmesi de meydana gelmelidir. Lateral ventriküllerdeki bu ılımlı artış defektin su sızdırmaz bir şekilde kapatıldığından indirekt bir bulgusudur.

İntrauterin fetal cerrahi yapılan hastalarda doğum zamanlaması hakkında net öneriler yoktur. Uygulanan tekniğin türüne göre doğum için gebelik haftaları farklılıklar gösterir. Klasik açık teknik uygulandıysa olası uterus rüptürü riskini en aza indirmek için erken term veya geç preterm dönemde sezaryenle doğum gerçekleştirilir. Minihisterotomi tekniğiyle onarım yapılan hastalarda ise dehisens ve rüptür riski daha düşük olduğundan 37-39. gebelik haftaları arasında sezaryenle doğum planlanır. Fetoskopik cerrahi yapılan hastalarda ise vajinal doğum mümkündür ve hastaların yaklaşık üçte biri vaginal yolla doğum

yapmaktadır (43). Perkutan fetoskopik onarım yapılan ve vajinal doğum için standart kontrendikasyonları olmayan hastalar 39-40. gebelik haftalarına kadar vajinal doğum için takip edilebilirler. Ancak erken membran rüptürü, oligohidramnios, koriyoamnionit, preterm doğum tehdidi, plasental ayrılma, maternal veya fetal kötülük hali gibi herhangi bir komplikasyon varlığında doğum zamanlaması bireyselleştirilmelidir.

## **Sonuç**

Doğum öncesi dönemde ASB tanısı koyulan fetüslerde postnatal cerrahi tedavinin yanı sıra intrauterin cerrahi tedavi de ailelere seçenek olarak sunulmalıdır. İntrauterin ASB onarımının hedefi, fetal hayatta spinal defektin tam olarak kapatılmasıdır. Bu sayede nöral dokular amniyotik sıvının nörotoksik etkisinde korunur ve fetal hareketlerle açıkta olan nöral dokulardaki mikrotravmanın önüne geçilerek ilerleyici intrauterin nöral hasar durdurulabilir. Ayrıca, BOS sızıntısı önlendiği için arka beyin herniasyonu ve hidrosefali tersine çevirilerek bunlara bağlı olası sekeller önlenebilir. İntrauterin ASB onarımı yapılan çocuklarda doğum sonrası onarım yapılan çocuklara kıyasla BOS şantına olan ihtiyaç ve arka beyin herniasyonu sıklığı azalırken, bağımsız yürüme oranı artar. Ancak, intrauterin ASB onarımı yapılan gebeliklerde erken su gelişi ve preterm doğum oranı daha yüksektir. Spina bifidalı fetüslerde intrauterin onarım bu konuda uzmanlaşmış multidisipliner bir ekibe sahip üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında yapılmalıdır.

## **REFERANSLAR**

- 1- Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet*. 2004; 364(9448):1885–95.
- 2- McLone DG, Dias MS. The Chiari II malformation: cause and impact. *Childs Nerv Syst*. 2003;19(7-8):540-50.
- 3- Bedei I, Krispin E, Sanz Cortes M, Lombaard H, Zemet R, Whitehead WE, et al. Prenatal diagnosis and postnatal outcome of closed spinal dysraphism. *Prenat Diagn*. 2024;44(4):499-510.
- 4- Canfield MA, Annegers JF, Brender JD, Cooper SP, Greenberg F. Hispanic origin and neural tube defects in Houston/Harris County, Texas. II. Risk factors. *Am J Epidemiol*. 1996;143(1):12-24.
- 5- Khoshnood B, Loane M, de Walle H, Arriola L, Addor MC, Barisic I, Beres J, et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ*. 2015; 24;351:h5949.
- 6- Blencowe H, Kancherla V, Moorthie S, Darlison MW, Modell B. Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1414(1):31-46.
- 7- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Racial/ethnic differences in the birth prevalence of spina bifida - United States, 1995-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;57(53):1409-13. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(3):61.
- 8- Shin M, Besser LM, Siffel C, Kucik JE, Shaw GM, Lu C, Correa A; Congenital Anomaly Multistate Prevalence and Survival Collaborative. Prevalence of spina bifida among children and adolescents in 10 regions in the United States. *Pediatrics*. 2010;126(2):274-9.
- 9- Nilgün Çaylan, Sıddıka Songül Yalçın , Başak Tezel, Şirin Aydin, Oben Üner, Fatih Kara. Evaluation of neural tube defects from 2014 to 2019 in Turkey. *BMC Pregnancy and Childbirth*,2022; 22:340
- 10- Cowchock S, Ainbender E, Prescott G, Crandall B, Lau L, Heller R, Muir WA, Kloza E, Feigelson M, Mennuti M, Cederquist L. The recurrence risk for neural tube defects in the United States: a collaborative study. *Am J Med Genet*. 1980;5(3):309-14

- 11- Dias MS, McLone DG. Hydrocephalus in the child with dysraphism. *Neurosurg Clin N Am.* 1993 ;4(4):715-26.
- 12- Naidich TP, McLone DG, Fulling KH. The Chiari II malformation: Part IV. The hindbrain deformity. *Neuroradiology.* 1983;25(4):179-97.
- 13- Elgamal EA. Natural history of hydrocephalus in children with spinal open neural tube defect. *Surg Neurol Int.* 2012;3:112.
- 14- Kunpalin Y, Sichitiu J, Krishan P, Blaser S, Shannon P, Van Miegham T. Midline suprapineal pseudocystic brain of fetuses with open spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023; 62(3):383-390
- 15- Practice Bulletin No. 187: Neural Tube Defects. *Obstet Gynecol.* 2017;130(6):e279-e290.
- 16- International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; Bilardo CM, Chaoui R, Hyett JA, Kagan KO, Karim JN, Papageorgiou AT, Poon LC, Salomon LJ, Syngelaki A, Nicolaides KH. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11-14-week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 ;61(1):127-143.
- 17- Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo CM, Chalouhi GE, Da Silva Costa F, Hernandez-Andrade E, Malinger G, Munoz H, Paladini D, Prefumo F, Sotiriadis A, Toi A, Lee W. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(6):840-856.
- 18- Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(4):468-476.
- 19- Lennon CA, Gray DL. Sensitivity and specificity of ultrasound for the detection of neural tube and ventral wall defects in a high-risk population. *Obstet Gynecol.* 1999;94(4):562-6.
- 20- Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):249-52.
- 21- Eric Ozdemir M, Demirci O, Ayvaci Tasan H, Ohanoglu K, Akalin M. The importance of first trimester screening of cranial posterior fossa in predicting posterior fossa malformations which may be identified in the following weeks of gestation. *J Clin Ultrasound.* 2021 ;49(9):958-962.
- 22- Bernard JP, Cuckle HS, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Ville Y. Screening for fetal spina bifida by ultrasound examination in the first trimester of pregnancy using fetal biparietal diameter. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(4):306.e1-5.
- 23- Chaoui R, Benoit B, Entezami M, Frenzel W, Heling KS, Ladendorf B, Pietzsch V, Sarut Lopez A, Karl K. Ratio of fetal choroid plexus to head size: simple sonographic marker of open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(1):81-86.
- 24- Ushakov F, Sacco A, Andreeva E, Tudorache S, Everett T, David AL, Pandya PP. Crash sign: new first-trimester sonographic marker of spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(6):740-745.
- 25- Kunpalin Y, Richter J, Mufti N, Bosteels J, Ourselin S, De Coppi P, Thompson D, David AL, Deprest J. Cranial findings detected by second-trimester ultrasound in fetuses with myelomeningocele: a systematic review. *BJOG.* 2021;128(2):366-374.
- 26- Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated malformations among infants with neural tube defects. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(3):565-8.
- 27- Akalin M, Demirci O, Dizdaroğulları GE, Çiftçi E, Karaman A. Contribution of chromosomal microarray analysis and next-generation sequencing to genetic diagnosis in fetuses with normal karyotype. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023;49(2):519-529.
- 28- Ben Miled S, Loeuillet L, Duong Van Huyen JP, Bessières B, Sekour A, Leroy B, Tantau J, Adle-Biassette H, Salhi H, Bonnière-Darcy M, Tessier A, Martinovic J, Causeret F, Bruneau J, Saillour Y, James S, Ville Y, Attie-Bitach T, Encha-Razavi F, Stirnemann J. Severe and progressive neuronal loss in myelomeningocele begins before 16 weeks of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):256.e1-256.e9.
- 29- Heffez DS, Aryanpur J, Hutchins GM, Freeman JM. The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury. *Neurosurgery.* 1990;26(6):987-92.

- 30- Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, Flake AW. Successful fetal surgery for spina bifida. *Lancet*. 1998 21;352(9141):1675-6.
- 31- Bruner JP, Richards WO, Tulipan NB, Arney TL. Endoscopic coverage of fetal myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:153-8.
- 32- 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*. 2011 17;364(11):993-1004.
- 33- 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*. 2015;16(6):613-20.
- 34- Houtrow AJ, Thom EA, Fletcher JM, Burrows PK, Adzick NS, Thomas NH, Brock JW 3rd, Cooper T, Lee H, Bilaniuk L, Glenn OA, Pruthi S, MacPherson C, Farmer DL, Johnson MP, Howell LJ, Gupta N, Walker WO. Prenatal Repair of Myelomeningocele and School-age Functional Outcomes. *Pediatrics*. 2020;145(2):e20191544.
- 35- Farmer DL, Thom EA, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP, Howell LJ, Farrell JA, Gupta N, Adzick NS; Management of Myelomeningocele Study Investigators. The Management of Myelomeningocele Study: full cohort 30-month pediatric outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):256.e1-256.e13.
- 36- Brock JW 3rd, Carr MC, Adzick NS, Burrows PK, Thomas JC, Thom EA, Howell LJ, Farrell JA, Dabrowiak ME, Farmer DL, Cheng EY, Kropp BP, Caldamone AA, Bulas DI, Tolivaisa S, Baskin LS; MOMS Investigators. Bladder Function After Fetal Surgery for Myelomeningocele. *Pediatrics*. 2015;136(4):e906-13.
- 37- Brock JW 3rd, Thomas JC, Baskin LS, Zderic SA, Thom EA, Burrows PK, Lee H, Houtrow AJ, MacPherson C, Adzick NS; Eunice Kennedy Shriver NICHD MOMS Trial Group. Effect of Prenatal Repair of Myelomeningocele on Urological Outcomes at School Age. *J Urol*. 2019;202(4):812-818.
- 38- Krispin E, Hessami K, Johnson RM, Krueger AM, Martinez YM, Jackson AL, Southworth AL, Whitehead W, Espinoza J, Nassr AA, Cortes MS, Donepudi R, Belfort MA. Systematic classification and comparison of maternal and obstetrical complications following 2 different methods of fetal surgery for the repair of open neural tube defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 ;229(1):53.e1-53.e8.
- 39- Belfort MA, Whitehead WE, Shamshirsaz AA, Espinoza J, Nassr AA, Lee TC, Olutoye OO, Keswani SG, Sanz Cortes M. Comparison of two fetoscopic open neural tube defect repair techniques: single- vs three-layer closure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 ;56(4):532-540..
- 40- Lapa DA, Chmait RH, Gielchinsky Y, Yamamoto M, Persico N, Santorum M, Gil MM, Trigo L, Quintero RA, Nicolaidis KH. Percutaneous fetoscopic spina bifida repair: effect on ambulation and need for postnatal cerebrospinal fluid diversion and bladder catheterization. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58(4):582-589.
- 41- Lapa DA, Acácio GL, Trigo L, Goncalves RT, Catissi G, Gato B, Brandt R. Biocellulose patch technique for fetoscopic repair of open spina bifida in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023 ;62(4):558-564.
- 42- Botelho RD, Imada V, Rodrigues da Costa KJ, Watanabe LC, Rossi Júnior R, De Salles AAF, Romano E, Peralta CFA. Fetal Myelomeningocele Repair through a Mini-Hysterotomy. *Fetal Diagn Ther*. 2017;42(1):28-34.
- 43- Magdalena Sanz Cortes, Ramen H. Chmait, Denise A. Lapa, Michael A. Belfort, Elena Carreras, Jena L. Miller et al. Experience of 300 cases of prenatal fetoscopic open spina bifida repair: report of the International Fetoscopic Neural Tube Defect Repair Consortium. *Am J Obstet Gynecol* 2021; ;XX:x.exex.ex.
- 44- Lapa DA, Callado GY, Catissi G, Trigo L, Faig-Leite F, Sevilla APAB. The impact of a biocellulose-based repair of fetal open spina bifida on the need to untether the cord: is it time to unify techniques for prenatal repair? *Einstein (Sao Paulo)*. 2024;22:eAO0557.