

Doğumsal Diyafragma Hernisi

Congenital Diaphragmatic Hernia

Volkan Erikçi Nihan Karaman Ahmet Arıkan

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İzmir

ÖZET

Doğumsal diyafragma hernisi (DDH), karın içi organların diyafragmada bulunan defektden kranial yönde fırtıklaşması ile ortaya çıkan tablodur. Kliniğe 3 ayrı tipde yansır. Ancak, doğumsal diyafragma hernisi terimi, karakteristik olarak, diyafragmanın posterolateralindeki defekt yolu ile oluşan herniyi tanımlamaktadır. Bu derlemede, pek çok sisteme ait işlev bozukluklarına neden olan DDH hakkındaki klinik, patofizyolojik ve cerrahi tedavi ile ilgili bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Doğumsal diyafragma hernisi, patofizyoloji, cerrahi tedavi

SUMMARY

The cephalic migration of abdominal viscera through a defect in the diaphragm results in a diaphragmatic hernia. Although the congenital form exists as three distinct anatomic variants, the term "congenital diaphragmatic hernia" typically refers to the posterolateral form. The aim of this report is to review our understanding of this entity that presents with complex multi-system dysfunction with respect to its clinical properties, pathophysiology and surgical treatment.

Key Words: Congenital diaphragmatic hernia, pathophysiology, surgical treatment

Başvuru tarihi: 17.03.2003

SSK Tepecik Hast Derg 2003;13(1):11-17

Doğumsal diyafragma hernisi (DDH), ilk kez Ambrose Pare tarafından tanımlanmış, fırtığın diyafragmanın posterolateralindeki defekt yoluyla olduğunu Vincent Alexander Bochdalek bildirmiştir (1). Görülme sıklığı 2000 ile 5000 canlı doğumda birdir (2,3). Ölü doğumlardaki net görülme sıklığı bilinmemektedir. Bu bebeklerin yaklaşık 1/3'ü ölü doğar ve bunlar da sıklıkla, birlikte bulunabilen ölümcül anomalilerden kaynaklanmaktadır. Kızlarda erkeklere oranla daha sık tanımlanmaktadır (4). Doğumsal diyafragma hernisinin %80'i sol, %20'si ise sağ taraflıdır. Çift taraflı olgular oldukça nadirdir. Gelişimsel bir anomali olan DDH'de ailesel olgular da bildirilmiştir. Bu gelişim bozukluğunda fenmetra-

zin, talidomit, kinin, nitrofen, A vitamin eksikliği gibi bir çok neden sorumlu tutulmaktadır (5,6).

Doğumsal diyafragma hernili canlı doğan bebeklerdeki ek anomali oranı %20 ile %50 arasında değişirken, bu oran ölü doğumlarda %100'e ulaşmaktadır (7,8). Bu olgularda anensefali, myelomeningosel, hidrosefali, ansefalosel gibi nöral tüp defektleri en sık rastlanılan ek anomalilerdir (9). Gözlenen diğer anomaliler arasında da kalp defektleri (ventriküler septal defektler, vasküler ringler, aorta koarktasyonu), orta hat gelişim anomalileri (özofagus atrezisi, omfalosel, yarı damak) ve genetik anomaliler (trizomiler 13, 18, 21) sayılabilir (9).

Patofizyoloji

Gestasyonun 9-10. haftalarında, orta barsağın karın içine yerleştiği dönemde, plöroperitoneal kanalın kapanamaması durumunda, karın boşluğundaki içerik, aynı taraf göğüs boşluğuna fıtıklaşır (10-12). Fıtıklaşan organlar karaciğerin sol lobu, dalak ve hemen tüm gastrointestinal sistemdir. Bazı olgularda parietal plevra ve peritondan köken alan ve kese şeklinde görev yapan bir membran mevcuttur.

Doğumsal diyafragma hernisine pulmoner hipoplazi eşlik eder. Bu durum fıtıklaşmanın olduğu ve/veya karşı taraf akciğerde boyut ve matürasyonda gerilik olarak tanımlanabilir. Deneysel çalışmalarda pulmoner hipoplazi derecesinin herniasyon süresi ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır. Diyafragmatik defektin gestasyonun erken dönemlerinde oluşması halinde, pulmoner hipoplazinin daha ciddi boyutta olduğu gösterilmiştir (13). Öte yandan, Iritani (14) pulmoner hipoplazinin aslında birincil anomali, diyafragma hernisinin ise ikincil bir gelişim bozukluğu olduğunu bildirmektedir. Akciğer hipoplazisi fıtık tarafında daha fazla olmakla birlikte her iki tarafta da vardır. Bu bulgu insan otopsi materyalleri ve hayvan modellerinde akciğer hacimleri ve ağırlıklarının ölçümü ile doğrulanmıştır.

Patofizyolojide, akciğer hipoplazisine ek olarak, pulmoner vasküler ağaçtaki yapısal anomaliler de çok önemlidir. Erişkin çağa kadar solunum ünitesinin asiner bölgesinde arterlerde müküler tabaka arterler bulunmazken, DDH'li bebeklerde bu damarların düz kas kitlesinde artış saptanmıştır (15). Bu bulgular akciğer damar direncinde (ADD) artışa neden olmaktadır.

Akciğer damar yapısındaki sayılan anatomik değişikliklere ek olarak, bu olgularda hiperreaktivite de kaçınılmaz bir sorundur. İlk kez Collins (16) bu olguların normal oksijenlenmeyi takiben klinik olarak kötüleşerek kaybedildiğini bildirmiştir. Akut vazokonstriksiyonun pulmoner kan akımında azalmaya ve hipoksiye yol açarak, gaz değişimi için yeterli yüzey alanı olmasına rağmen ölüme neden olduğu saptanmıştır. Öte yandan bu dönemin akciğerdeki yapısal değişikliklerle de ilgisinin olduğu öne sürülmüştür (17).

Doğumu takiben, DDH'li yenidoğan, ekstrauterin dolaşıma adapte olamaz ve yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (YPH) gelişir. Bu durum morbiditeyi belirleyen önemli bir risk faktörüdür (18). Normal fetüsde, kalp akımının %10'u yüksek dirençli olan pulmoner dolaşıma geçer. Kanın %90'ı ise foramen ovale ve duktus arteriozus yoluyla sağ kalp ve oradan da genel dolaşıma katılır. Doğum eylemi ile birlikte ADD'ı düşüren bir dizi hemodinamik olay meydana gelir. Bunlar ilk nefes alma ile pulmoner yataktaki değişiklikler, arteriyel oksijen basıncı ve kan basıncında yükselmedir. Takiben önce foramen ovale daha sonra duktus arteriozus kapanır. Pulmoner kan akımındaki artış nedeniyle kan akımının sağdan sola "shunt"ı azalır. DDH'de bu olay bir aşamada duraksar ve persistan fetal dolaşım meydana gelir ve oksijen ile doymamış olan kan genel dolaşıma katılır. Bu karışım arttıkça genel dolaşımdaki oksijen azalır, kalbin sağına dönen kan giderek doymamış hal alır. Meydana gelen hipoksi ADD'ı giderek artırır, pulmoner kan akımını bozar ciddi ve ilerleyici solunum yetmezliği meydana gelir. Ek olarak asidoz, hipotermi, trakeal aspirasyon, ağrı, gürültü gibi durumlar ADD'ı daha da artırır.

Bu karmaşık olayda bazı mediatörler sorumlu tutulmaktadır (18). Vazoaktif mediatörlerin bir kısmı (Nitrik oksit, endotelin, prostaglandin) pulmoner endotel hücrelerince salgılanmaktadır. Diğer mediatörler arasında katekolaminler, renin-angiotensin sistemi sayılabilir. Bu mediatörlerin DDH'de anormal, abartılı damarsal yanıtı sebep oldukları düşünülmektedir.

Tanı ve klinik bulgular

Doğumsal diyafragma hernisi, prenatal dönemde, ultrasonografi (USG) ile %40-90 oranında tanınır. Polihidramniosis bu olgularda %80'lere varan oranlardadır ve prognozdaki önemi açısından tartışmalı görüşler mevcuttur (19). Fetal USG ile mide ve karın içi organların göğüs boşluğunda olduğu görülür, USG ile düşük ve yüksek riskli DDH'li fetüsler belirlenebilir (20). Doğum sonrası gözlenen solunum sıkıntısı akciğer hipoplazisi ve pulmoner hipertansiyonun şiddeti ile yakın ilişkilidir. Ciddi derecede hipop-

plazi ve pulmoner hipertansiyonu olan olgular doğum sırasında klinik bulgu verirken, diğer olgular doğum sonrası değişik dönemlerde kliniğe yansır. Bu bebeklerde küçük karın ve simetrik olmayan göğüs tipiktir. Yutulmuş gaz ve sıvı nedeniyle göğüs, olduğundan daha şişkin görülebilir. Ağır hastalarda ek olarak mediastinal bası sonucunda venöz dönüş zorlaşır. Kan basıncı düşer; periferik dolaşım bozulur, siyanoz, sternal çekilmeler ortaya çıkar. Postnatal dönemde ise tanı P-A akciğer grafisi konur. Göğüs boşluğunda barsağa ait gaz gölgesi ya da takılan nazogastrik sondanın ucu görülür. Mediastinal açılma, kalbin karşıya itilmiş olduğu saptanabilir. Bununla birlikte pulmoner hipoplazinin şiddetinin belirlenmesinde göğüs grafisine güvenilemez. Nadiren üst gastrointestinal sistem pasajı ya da kolon grafisi gerekebilir. Tanı sonrası olası ek anomalileri belirlemek için ileri radyolojik çalışmalar yapılmalıdır. Bunlar arasında ekokardiografi ve renal/kranial USG sayılabilir. DDH'li olguların %80'i USG, radyolojik ve klinik bulgular yardımı ile ilk 24 saatte tanımlanabilirse de, hastaların %10-20'sinde tanı gecikmektedir (21). Bu tür olgular tekrarlayan solunum sıkıntısı, pnömoni, ampiyem, mide volvulusu ile başvurabilirler. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar diyafragma eventrasyonu, morgagni hernisi, doğumsal özofageal hiatal herni, akciğerin doğumsal kistik hastalığı ve akciğer agenezisidir.

Tedavi

Anne, prenatal tanının yaygınlaştığı günümüz koşullarında, yoğun bakım yöntemlerinin olduğu, perinatalojinin de bulunduğu tam donanımlı merkezlere gönderilmeli, bir obstetrik neden yoksa vaginal doğum tercih edilmeli sezeryan düşünülmemelidir. Doğum, mümkün olduğunca miada yakın dönemde gerçekleştirilmeli, aile hastalık hakkında bilgilendirilmelidir.

Doğum sonrası tanı doğrulandıktan sonra tedaviden kaynaklanabilecek olumsuzluklardan kaçınılmalıdır. Bir çalışmada Langham (22) bu olgulardaki en önemli mortalite nedenini pulmoner hipertansiyondan çok hipoplazik akciğerler için uygulanan tedaviden kaynaklanan iyatrojenik

zedelenmeyi sorumlu tutmaktadır. Bebeğin solunum ve dolaşım sisteminin dengelenmesine önem verilmelidir. Nazogastrik sonda takılmalı, gerekirse uygulanmalı, maskeli ventilasyondan kaçınılmalıdır. Umbilikal arter kan basıncı ve postduktal arteriyel kan gazı örneklemesine izin veren bir girişim yolu olabilir. Sağ radial arter kateterizasyonu veya daha az girişimsel olan cilt satürasyon probu ile preduktal pozisyonda arteriyel oksijen satürasyonu izlenmelidir.

Uygun ısı regülasyonu, glikoz homeostazisi, yeterli doku oksijenlenmesi için volüm durumu ayarlanmalıdır. Herhangi bir stres faktörü zaten artmış olan pulmoner arter basıncını daha da yükselterek sağdan sola "shunt"ın artmasına, genel desatürasyonun derinleşmesine neden olacağından sedasyona önem verilmelidir. Kullanılan ventilatör yöntemine bağlı olarak kas paralizisi tartışmalı da olsa kullanılabilir. Genel hipotansiyon ve yetersiz periferik dolaşım kristaloid, kan ürünleri ve kolloidlerle düzeltilmelidir.

Bu olgulardaki metabolik asid-baz bozuklukları, azalmış periferik dolaşımı ile ilişkilidir. Sıvı tedavisi ya da bikarbonat verilmesi ile düzelebilir. Ciddi hiperkapni ($PCO_2 >70$ Torr) ventilatör yönteminin değiştirilmesi ile düzeltilmelidir.

Tedavide değişik seçenekler mevcuttur:

1. Yüksek hızda (100/dk), ılımlı hava yolu basıncı (18-22 cm H₂O), PEEP=0
2. Düşük hızda (20-40/dk), yüksek PAP (22-35 cm H₂O), PEEP=3-5 cm H₂O

Bu klasik ventilatör tedavilerine ek olarak günümüzde alternatif ventilatör uygulama yöntemleri bildirilmeye başlanmıştır. İlk kez Wung ve ark. (23) tarafından önerilen bu tedavi rejiminde, barotravma en aza indirgenirken, ılımlı hiperkapniye izin verilerek PIP'in 25 cm H₂O üzerine çıkartılmaması sağlanmıştır. Bu yaklaşımın bir avantajı da alkaloz/hiperventilasyon tedavisi sonrasında gözlenebilen nörolojik bozukluklar ve nörosensoryel işitme kaybının önlenmesidir. Bu çalışmada spontan solunumu olan 63 DDH olgusunda uygulanan ventilatör rejimi, preduktal O₂ satürasyonunun %90'nın üzerinde tutulması temeline dayandırılmıştır. Çalışmada akciğer

kompliyansında olası azalmadan kaçınmak için ameliyat ortalama 100. saatte uygulanmıştır. Sonuçta önerilen bu yaklaşımla %45 olan sağ kalım oranı %69'a çıkmıştır. Ek anomalili olgular dışladığında da bu oran %84 olmuştur.

Doğumsal diyafragma hernili olgularda gözlenen pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılacak ideal farmakolojik ajan seçiminde pulmoner vasküler dilatasyon etkisi istenirken genel etkiler oluşturmaması aranır. Ancak günümüzde ilaçların hiçbiri pulmoner dolaşım için seçici özelliğe sahip değildir. Çünkü bu olgularda mevcut olan sağdan sola "shunt" nedeniyle verilen maddeler genel dolaşıma geçerek hipotansiyona yol açarlar. Ek olarak intravenöz pulmoner vazodilatatörler akciğerlerin ventile olan ve olmayan segmentlerini etkileyerek ventilasyon-perfüzyon oranını daha da bozarlar.

Tolazolin: İlk kez 1970'lerde yenidoğanlarda kullanıma giren tolazolin, pulmoner vasküler düz kasına direkt etkisini α - blokajı yoluyla sağlar (24). Genel hipotansiyon, oliguri, gastrointestinal sistem kanaması, trombositopeni ve anafloktoid reaksiyonlar gibi diğer yan etkiler nedeni ile tercih edilmemektedir. Nitroprussid, izoproterenol, nitroglicerine, kaptopril de etkili bulunmuştur.

Prostaglandinler: Prostaglandin, in vivo fetal akciğere infüze edildiğinde potent vazodilatatör etkiye sahiptir. Pulmoner hipertansiyonlu, yüksek riskli DDH olgularında prostasiklin arteriyoalveolar oksijen gradienti ve oksijenasyon indeksinde azalma oluşturmuşsa da, seyri pek değiştirmedikten sadece ECMO öncesi olgularda kullanımını önerilmektedir (25). En önemli yan etkisi uzamış kanama zamanlarıdır. Bu maddenin inhalasyon yolu ile kullanımı hala araştırılmaktadır.

PGD₂: Deneysel çalışmalarda hipoksik koyunlarda pulmoner arteriyel basıncı azaltarak pulmoner kan akımını arttırdığı bulunmuştur. Bununla birlikte klinik çalışmalarda pulmoner kan basıncını düşürerek genel oksijenlenmeyi düzelttiğine dair kanıtlar bulunamamıştır (26). Prostaglandin E₁, siklooksigenaz inhibitörü endometazin de etkili bulunmamıştır.

Sümfaktan: Bu olgularda, yetersiz kan-gaz değişim alanı, artmış ADD, anormal pulmoner vazoreaktivite, artmış vazoaaktif mediatörler yanında, sümfaktan miktarında ve bileşiminde de farklılık saptanmıştır. Tedavide ECMO gerektiren bebeklerde dışarıdan verilmesine karşın inatçı sümfaktan eksiklikleri gözlenmiştir.

Nitrik oksit (NO): Vazodilatatör etkili NO, ilk kez endotel kökenli gevşetici faktör olarak elde edilmiş ve yüksek difüzyon kabiliyeti olan bir gazdır (27). Komşu vasküler düz kasda gevşeme sağlar. Fosfodiesteraz enzim sistemi ile hızlı bir şekilde inaktive edilmektedir. NO, dolaşıma geçtiğinde hemoglobine bağlanarak inaktive olur ve böylece istenmeyen genel vazodilatatör etkilerden kaçınılmış olur. Bu nedenle mekanik ventilatör tekniklerinde uygun bir ajandır. Hayvan modellerinde pulmoner arter basınçlarını azaltmış, arteriyel oksijen saturasyonlarında da iyileşme sağlamıştır ancak DDH'deki etkisi net değildir.

ECMO (Ekstra Corporeal Membrane Oxygenation)

1980'lerde gündeme gelmesi ile sağ kalımlar üzerinde olumlu etkileri bildirilen ECMO, bir çeşit kalp-akciğer dinlendirilmesidir. Bu yöntemde, pulmoner hipertansiyon ve kompliyansda iyileşme sağlamak amacıyla bebek ve akciğerin istirahat alınması amaçlanır. Sıklıkla veno-arteriyel ya da veno-venöz yolla yapılabilir. Geniş bir çalışmada, ECMO uygulanan, %80'in üzerinde ölümü beklenen 1318 DDH olgusunun %60'ı yaşamış, bu orandaki artışın %10-20'lik bölümü ECMO'ya bağlanmıştır (28). **ECMO tedavisindeki başarılı sonuçlar DDH'li olgularda uygulanan acil cerrahi girişimlerin sorgulanmaya başlanmasına neden olmuş, gecikmiş onarım gündeme gelmiştir.** Öte yandan, son yıllarda ECMO olmaksızın uygulanan tedavi rejimlerinden benzer oranlarda sağkalım oranları da bildirilmektedir (29).

Cerrahi tedavi

Önceki yıllarda DDH, cerrahi acil olarak kabul edilir, bebeklerin doğumdan hemen sonra cerrahi tedaviye alınması öngörülürdü. Ancak yüksek

ölüm oranlarının bildirilmesi, yapılan son çalışmalarda ameliyat öncesi tıbbi tedavi ve takiben gecikmiş cerrahi onarım ile olguların solunum fonksiyonlarının ve sağ kalım oranlarının olumlu yönde etkilendiğinin gösterilmesi sonucunda, halen gecikmiş cerrahi yaklaşım tercih edilmektedir. Şöyle ki:

- Gecikmiş onarım yaklaşımı ile sağkalım üzerine olumsuz etki olmamaktadır.
- Düşük riskli olgularda (en iyi postduktal $PaO_2 > 50$) sağkalım giderek artmaktadır.
- Morbidite oranlarında azalma mevcuttur.
- Gecikmiş cerrahi onarım ile ECMO için aday olamayacak olgular belirlenebilir.

Gecikmiş onarımda, en uygun cerrahi zaman için henüz kesin veriler mevcut değildir. Pulmoner hipertansiyonun ve triküspid kaçığının düzelmesi gecikmiş cerrahi onarım için uygun zaman olarak gösterilmektedir (30-32). Bununla birlikte en uygun cerrahi zamanı, hasta özellikleri ile çok yakın ilişkilidir:

1. Grup: Bunlar tüm olgular içinde az yer tutan, bulguları hafif, çok az destek tedavisine ihtiyaç gösteren olgulardır. Onarım 48-72 saat içinde yapılabilir.

2. Grup: Bu olgular çok küçük bir gruptur ve ECMO dahil hiçbir destek tedavisine yanıt alınamayan ciddi pulmoner hipoplazili olgulardır. Cerrahi onarım endikasyonu yoktur.

3. Grup: En büyük grubu oluşturan olgulardır. Pulmoner hipertansiyon ve hipoplazi ılımlı ile çok ciddi arasında değişkenlik göstermektedir. Bu hastalarda cerrahi onarım öncesi 5-9 gün beklenebilmektedir.

Cerrahi onarımda sıklıkla subkostal insizyon tercih edilirken torakotomi de yapılabilmektedir. Anormal şekilli karaciğer ya da dalak nedeniyle redüksiyonun güç olduğu durumlarda kombine yaklaşım denenebilir. Laparatomide redüksiyon yapılarak, organlar karn dışına alınır, diyaframadaki defekt ortaya çıkarılır. Olguların %20'de parietal plevra ve peritondan oluşan herni kesesi mevcut olup eksize edilmelidir. Sıklıkla birincil onarım mümkündür ve emilmeyen dikiş materyalleri tercih edilir. Defekt

onarılmayacak kadar büyükse, komşu yapılardan yararlanılabilir. Bunlar prerenal fascia, kostalar, değişik göğüs ya da karın duvar kas flepleridir. Eğer ECMO kullanma ihtimali varsa bu sayılan teknikler aşırı diseksiyon ve kanamaya yol açacağından önerilmemektedir. Son yıllarda prostetik malzeme ile onarım giderek popüler olamaya başlamıştır (32). En sıklıkla politetrafloroetilen (PTFE) kullanılan bu yöntemde geniş fitiklarda karın basıncının çok artmadığı, gergin olmayan diyafragma elde edilebilir. Bu yaklaşımın istenmeyen yönleri arasında enfeksiyon, prostetik malzemenin ayrılması ve herninin nüks etmesi sayılabilir. Onarım sonrası aynı tarafa toraks tüpü takılması aşırı kanama ya da kontrol edilemeyen hava kaçığı dışında her zaman gerekmemektedir.

Fetal tedavi

Sağkalım oranlarındaki farklılıklar nedeniyle geniş kabul görmüş, tam bir algoritim yoktur. Bu nedenle deneysel tedavi sonuçları bu konuda önem kazanmaktadır. Bazı merkezlerde halen anne karnında DDH onarımına yönelik çalışmalar mevcuttur (20,33). Ancak prematür doğum riski, maternal morbidite, anne karnında DDH onarımındaki açık olmayan endikasyonlar, bu çalışmaları kısıtlayıcı etkenlerdir.

Fetal cerrahi verileri, koyunlarda yapılan deneysel çalışmalara dayanmaktadır (33). Teorik ve teknik olarak heyecan verici olsa da, fetal onarımın klinik sonuçları çok da yüz güldürücü olmamaktadır. Burada hasta seçimi, uygun cerrahi teknikler, ameliyat sonrası anne bakımı ve tokolitik ajanlara bağlı problemler önemli oranda kısıtlayıcı faktörlerdir.

Difiore ve ark. (34) anne karnında fetal trakeal ligasyon ile koyunlardaki DDH modelinde olduğu gibi yapısal ve fizyolojik anomalilerin geriye döndüğünü göstermiştir. Fetal trakeanın ligasyonunun fetal akciğer gelişimini hızlandırdığı, alveolar hipoplazi ve anormal pulmoner vasküler yapıya olumlu etki sağladığı görülmüştür (34). Bununla birlikte, DDH'de günümüzde sağkalım giderek arttığından bu fetal girişimin insanda uygulanması sorgulanmalıdır.

Doğumsal diyafragma hernili olgularda, izlem ve tedavi yöntemlerindeki tüm gelişmelere karşın mortalite ve morbidite halen yüksektir. Yaşayan olgularda solunum problemleri yanında gelişme geriliği, gastroözofageal reflü hastalığı, işitme kaybı, kas ve iskelet sistemi anormallikleri gözlenmektedir. Özellikle büyük defektli ve ağır ek anomalili DDH olgularında kaybedilme oranları hala yüksek düzeydedir. Kaybedilen olgularda etkili olan temel unsurlar akciğer hipoplazisi ve pulmoner hipertansiyondur. Çok merkezli, iyi standardize edilmiş, ileriye dönük çalışmalarla mortalite ve morbiditenin azaltılabileceği inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Klein MD. Congenital diaphragmatic hernia: an introduction. *Semin Pediatr Surg* 1996;5:213-5.
2. Harrison MR, de Lorimier AA. Congenital diaphragmatic hernia. *Surg Clin North Am* 1981;61: 023.
3. Lally KP. Congenital diaphragmatic hernia. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:486-90.
4. Mishalany H, Gordo J. Congenital diaphragmatic hernia in monozygotic twins. *J Pediatr Surg Int* 1986;21:372-4.
5. Hobolth N. Drugs and congenital abnormalities. *Lancet* 1962;2:1333.
6. Wenstrom KD, Weiner CP, Hensen JW. A five year statewide experience with congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:838-42.
7. Puri P, Gorman WA. Natural history of congenital diaphragmatic hernia: implication for management. *Pediatr Surg Int* 1987;2:327-30.
8. Sweed Y, Puri P. The impact of associated malformations on the survival of neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child* 1993;69:68.
9. Mir E, Karaca İ, Mutaf O. Çocuklarda diyafragma hernisi. *İzmir Çocuk Hastanesi Tıp Bülteni* 1986;II, 1:3-15.
10. Doğruyol H, Şanal M, Özkan H, Cengiz M, Özdemir İA. Diyafragma gelişim defektleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1989;1:155-61.
11. Gökçora İH, Güleç Ş, Türmen T. Doğuştan posterolateral diyafragma hernisi. *Türkiye Klinikleri* 1985; 5:21-6.
12. Harrison MR, Jester JA, Ross NA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. The model: intrathoracic balloon produces fatal pulmonary hypoplasia. *Surgery* 1980;88:174-82.
13. Iritani I. Experimental study on embryogenesis of congenital diaphragmatic hernia. *Anat Embryol* 1984; 169:133-9.
14. Nobuhara KK, Wilson JM. Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg* 1996; 5:234-242.
15. Collins DL, Pomerance JH, Travis KW, Turner SW, Pappelbaum SJ. A new approach to congenital posterolateral diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1977;12:149-56.
16. Geggel RL, Murphy JD, Langleben D, Crone RK, Vacanti JP, Reid LM. Congenital diaphragmatic hernia: Arterial structural changes and persistent pulmonary hypertension after surgical repair. *J Pediatr* 1985;107: 457-64.
17. Roberst JD, Shaul PW. Advances in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Clin North Am* 1993;40:983-99.
18. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, Nakayama OK, Manning FA, de Lorimier AA. Diaphragmatic hernia in the fetus: prenatal diagnosis and outcome in 94 cases. *J Pediatr Surg* 1985;20:357-61.
19. Sydorak RM, Harrison MR. Congenital diaphragmatic hernia: advances in prenatal therapy. *World J Surg* 2003;27:68-76.
20. Manning PB. Congenital diaphragmatic hernia presenting due to gastrointestinal complications. *J Pediatr Surg* 1992;27:1225-8.
21. Langham MR Jr, Kays DW, Beierle EA, Chen MK, Mullet TC, Rieger K, et al. Twenty years of progress in congenital diaphragmatic hernia at the University of Florida. *Am J Surg* 2003;69:45-52.
22. Wung JT, Sahni R, Moffitt ST, Lipsitz E, Stolar CJ. Congenital diaphragmatic hernia: Survival treated with very delayed surgery, spontaneous respiration and no chest tube. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 406-9.
23. Stevens DC, Schreiner RL, Bull MS, Bryson CQ, Lemons JA, Gresham EL, et al. An analysis of tolazolin therapy in the critically ill neonate. *J Pediatr Surg* 1980;15:964-70.
24. Bos AP, Tibboel D, Koot VC, Hazebroek FW, Molenaar JC. Persistent pulmonary hypertension in high-risk congenital diaphragmatic hernia patients: Incidence and vasodilator therapy. *J Pediatr Surg* 1993;28: 1463-65.
25. Ford WD, Sen S, Barker AP, Lee CM. Pulmonary hypertension in lambs with congenital diaphragmatic hernia: Vasodilator prostaglandins, isoprenaline, and tolazoline. *J Pediatr Surg* 1990;25:487-91.
26. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
27. Lally KP. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Pediatric Surgery* 1996;5:249-55.
28. Al-Shanafey S, Giacomantonio M, Henteleff H. Congenital diaphragmatic hernia: experience without extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Surg Int* 2002;18:28-31.

29. Iocono JA, Cilley RE, Mauger DT, Krummel TM, Dillon PW: Postnatal pulmonary hypertension after repair of congenital diaphragmatic hernia: predicting risk and outcome. *J Pediatr Surg* 1999;34:349-53.
30. Finer NN, Tiemey A, Etches PC, Peliowski A, Ainsworth W. Congenital diaphragmatic hernia: developing a protocolized approach. *J Pediatr Surg* 1998;33:1331-7.
31. Clark RH, Hardin WD Jr, Hirschl RB, Jaksic T, Lally KP, Langham MR Jr, et al. Current surgical management of congenital diaphragmatic hernia: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *J Pediatr Surg* 1998;33:1004-9.
32. Flake AW. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg* 1996;5:266-74.
33. DiFiore JW, Fauza DO, Slavin R. Experimental fetal tracheal ligation reverses the structural and pathophysiological effects of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1994;29:248-56.

Yazışma adresi:

Dr. Volkan ERİKÇİ
Zafer Cad. Turcanlar Apt. No: 17/6
35040 Bornova-İzmir
Tel: 0 232 388 39 90
e-mail: verikci@yahoo.com
