



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÖZOFAGUS ATREZİLİ ÇOCUKLARIN UZUN DÖNEM
SOLUNUM YOLU SORUNLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gülşah PİRİM

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Nisan, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÖZOFAGUS ATREZİLİ ÇOCUKLARIN UZUN DÖNEM
SOLUNUM YOLU SORUNLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gülşah PİRİM
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Saniye GİRİT

İSTANBUL
Nisan, 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Gülşah Pirim'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "ÖZOFAGUS ATREZİLİ ÇOCUKLARIN UZUN DÖNEM SOLUNUM YOLU SORUNLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

Tez Danışmanı:

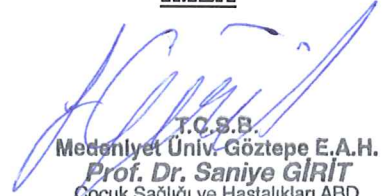
Prof. Dr. Saniye GİRİT

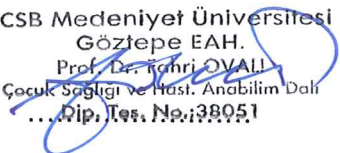
Üyeler:

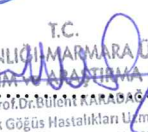
Prof. Dr. Fahri Ovalı

Prof. Dr. Bolent Keadağ

İMZA


T.C.S.B.
Medeniyet Üniv. Göztepe E.A.H.
Prof. Dr. Saniye GİRİT
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Çocuk Göğüs Hastalıkları BD
Dip. No: 2508-91-000-1540 Dip. Tes.No: 70499
.....

TCSB Medeniyet Üniversitesi
Göztepe EAH.
Prof. Dr. Fahri OVALI
Çocuk Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı
...Dip. Tes. No.: 38051


T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI MARMARA ÜNİVERSİTESİ
PENDİK EĞİTİM VE SAĞLIK HASTANESİ
Prof. Dr. Bolent KEADAĞ
Çocuk Göğüs Hastalıkları Uzmanı
Dip.No:21491/24059 Tes.No:08415


Tez Savunma Tarihi: 9/4/2019

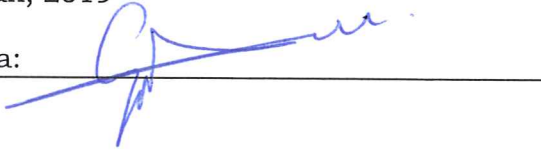
Yazar Bildirimi

“ÖZOFAGUS ATREZİLİ ÇOCUKLARIN UZUN DÖNEMLİ SOLUNUM SORUNLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Gülşah Pirim

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Nisan, 2019

İmza:



- Bu tez kabulünden önce hiçbir yerde yayınlanmamıştır.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar yazar Dr. Gülşah Pirim ve tez danışmanı Prof. Dr. Saniye Girit'tir.
- Bu teze ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Gülşah PİRİM



Uzmanlık eğitim sürecimde yoğun çalışma temposuna rağmen ilgisini ve desteğini hep hissettiğim İstanbul Medeniyet Üniversitesi Rektör Yardımcısı ve Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fahri Ovalı'ya;

MEDUTEK (Uzmanlık Temel Eğitim Kursu) düzenleyerek tez yazım sürecime değerli katkılar sağlayan başta İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Mustafa Samast'a ve kurs vesilesiyle bir araya geldiğimiz İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyelerine;

Eğitim sürecimde değerli katkı ve desteklerini esirgemeyen Avrupa Anne Sütü Bankaları Birliğinin Kurucusu ve Başkan Yardımcısı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İdari Sorumlusu ve Neonatoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Sertaç Arslanoğlu'na;

Pediyatri Uzmanlığı eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım, çalışmam sırasında yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen değerli tez danışmanım İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Saniye Girit'e;

Tez çalışmam sırasında çok değerli katkı ve desteği olan İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Çiğdem Ulukaya Durakbaşı'ya ve hocamız vesilesiyle iletişim kurduğum birbirinden değerli ve özel özofagus atrezisi olan çocuklara ve onların kıymetli ve hoşgörülü ailelerine;

Eğitim sürecim sırasında bana yapmış olduğu katkıların yanı sıra tez çalışmamda da büyük desteğini gördüğüm İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenterolojisi Yan dal Uzmanı Öğretim Üyesi Dr. Sebahat Çam'a;

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve bilgi, beceri ve tecrübelerinden faydalandığım İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde çalışmış ve halen çalışmakta olan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma;

Teşekkür

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Tez çalışmam sırasında katkısı olan Biyokimya Anabilim Dalı Asist. Dr. Eray Kılıç'a;

Tez çalışma sürecime değerli katkıları olan SFT ünitesi hemşiremiz Demet Duranoğlu Korkmaz'a;

Gülen yüzlerini ve desteklerini esirgemeyen çok değerli hemşire arkadaşlarıma;

En zor zamanlarımda yanımda olan, ilgi ve sevgisini hiç eksik etmeyen ve beni anlayışla karşılayan sevgili eşim Dr. Ahmet Pirim'e, annem Meryem Doğrusadık'a, babam Aziz Doğrusadık'a, ablam Fatma Baysal ve ailesine, ablam Semra Alpak ve ailesine, abim Ahmet Doğrusadık ve eşi Nurdan Doğrusadık'a ve son olarak kardeşim Hanefi Doğrusadık ve eşi Büşra Doğrusadık'a sonsuz teşekkürler.

Dr. Gülşah PİRİM
gulsahdogrusadik@gmail.com

Özet

ÖZOFAGUS ATREZİLİ ÇOCUKLARIN UZUN DÖNEM SOLUNUM YOLU SORUNLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

GİRİŞ. Özofagus atrezisi (ÖA)/Trakeoözofageal fistül (TÖF) çocukluk çağındaki solunumsal morbiditelerle ilişkili olabilen özofagusun en sık konjenital anomalisidir. Solunumsal komplikasyonların nedeni tam bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olduğu öne sürülmektedir.

AMAÇ. Özofagus atrezili çocukların uzun dönem solunum yolu sorunlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Risk faktörleri olabilecek nedenler ile solunumsal komplikasyonlar arasındaki ilişki irdelenmek istenmiştir.

YÖNTEM. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniğinde ameliyat olmuş ve araştırmaya katılım daveti sonrası Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğimize başvuran 33 ÖA/TÖF tanılı olgu hasta grubu, Çocuk Gastroenterolojisi polikliniği tarafından gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) nedeniyle izlenen 20 olgu kontrol grubu olarak araştırmaya dahil edilmiştir. Bu araştırma, vaka kontrol çalışması olmasının yanı sıra gözlemsel ve analitik değerlendirmeler içermektedir. Hasta ve kontrol grubuna yönelik solunumsal semptom ve bulguları irdeleyen “anamnez formları” düzenlenmiştir. Aile ile yapılan görüşme sırasında alınan bilgilerden ve sistemdeki kayıtlı verilerinden yararlanılarak form doldurulmuştur. Bu bilgilere dayanarak hastaların prenatal, natal ve postnatal özellikleri, takip ve tedavi sürecindeki gelişmeler ile solunumsal semptom ve bulguları (öksürük, hırıltı, tekrarlayan pnömoni öyküsü, solunum sıkıntısı atağı ve solunumsal nedenlerle hastaneye yatış öyküsü) arasındaki ilişkili sorgulanmıştır. Ek olarak, > 6 yaş olan hasta ve kontrol grubundaki olgulardan reversibilite ile SFT istenmiştir. Her iki grubun total IgE, ev tozu akarı (D. Farinae) spesifik IgE düzeyi ve eozinofil sayısı/yüzdesi kaydedilmiştir.

BULGULAR. Yaş medyanı 6,7 yıl (aralık 0,5 – 18 yıl) olan hastalar arasında tekrarlayan veya kronik öksürük %84,8’inde, hırıltı %51,5’inde, son bir yıl

içinde solunum sıkıntısı atağı öyküsü %63,6'sında, tekrarlayan pnömoni %24,2'sinde ve hayatları boyunca en az bir kez solunumsal nedenlerle hastaneye yatış öyküsü %63,6'sında tespit edilmiştir. Doktor tanılı astım sıklığı %33,3, aspirasyon pnömonisi öyküsü %27,2 ve trakeomalazi %18,1 oranlarında bulunmuştur. Olguların solunumsal semptom ve bulguları ile prenatal, natal ve postnatal özellikler, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YDYBÜ) kalış süresi, atrezi ve uygulanan cerrahi tipi arasındaki ilişki incelendiğinde; YDYBÜ yatış süresi uzun olanlarda solunumsal nedenlere bağlı yatış sayısının az olduğu saptanmıştır. Solunumsal semptom ve bulgular ile eşlik eden kardiyovasküler anomaliler, göğüs deformiteleri ve cerrahi komplikasyonların varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastalarda eozinofil sayısı ve yüzdesi, total IgE ve ev tozu akarı (*D. farinae*) spesifik IgE düzeyi normal tespit edilmiştir. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında solunumsal semptom ve bulguların görülme oranları karşılaştırıldığında; solunumsal nedenlere bağlı yatış ve aspirasyon pnömonisi öyküsü hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır. Spirometrik ölçümler (FVC, FEV1 ve FEF25-75) hasta grubunda belirgin olarak düşük hesaplanmıştır. Ortalama total IgE düzeyi, eozinofil yüzdesi ve ev tozu akarı (*D. farinea*) sensitizasyonu kontrol grubunda yüksek bulunmuştur.

SONUÇ. ÖA/TÖF hastaları ile kontrol grubundaki GÖRH olan olgular arasında benzer astım oranları saptanmıştır. Her iki grupta astım ile allerjik duyarlılık arasında ilişki bulunmamıştır. ÖA/TÖF olan hastalarda solunum fonksiyon testleri anlamlı olarak düşük olmasına karşın göğüs deformiteleri ile ilişkili bulunmamıştır. Uzun dönem solunumsal komplikasyonlar ile geç dönem cerrahi komplikasyonlar arasında birebir anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Önceki araştırmaları destekler nitelikte olan çalışmamız ile uzun dönem solunumsal komplikasyonların etiyojisinin multifaktöriyel olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: özofagus atrezisi; solunum fonksiyon testi; hırıltı; öksürük; pnömoni

Abstract

EVALUATION OF LONG TERM RESPIRATORY PROBLEMS IN CHILDREN WITH ESOPHAGEAL ATRESIA

INTRODUCTION. Esophageal atresia (EA)/Tracheoesophageal atresia (TEF) is the most common congenital anomaly of esophagus, which may be associated with childhood respiratory morbidities. Although the cause of respiratory complications is not well-known it is suggested to be multifactorial.

PURPOSE. Purpose of this study is evaluate long-term respiratory problems in children with esophageal atresia. It is wanted evaluate the relationship between respiratory complications and possible risk factors for causes.

METHODS. After the invitation to participate in the study, 33 patients who were operated by pediatric surgery clinic and as a control group 20 patients who were followed-up for GERD by the pediatric gastroenterology were applied to our pediatric chest diseases clinic were included in the study. This study is not only a case-control study, but also observational and analytical assessments. Anamnesis forms were prepared for examine the respiratory symptoms and findings for the patient and control groups. The form was completed by using the information obtained from the interviews with the families and the recorded data in the system. Based on this data, the prenatal, natal and postnatal characteristics of the patients, follow-up and developments in the treatment process, respiratory symptoms and symptoms (cough, wheezing, history of recurrent pneumonia, respiratory distress episode and history of hospitalization) were questioned. In addition, people with > 6 years of age control and patient group were asked reversibility and RFT. Total IgE, house dust mite specific IgE level(D. Farinae) and eosinophil count / percentage of both groups were recorded.

FINDINGS. Among the patients with a median age of 6.7 years (range 0.5 to 18 years), 84.8%had recurrent or chronic cough, 51.5%had wheezing, 63.6%had history of respiratory distress in the last year, 24.2% had

recurrent pneumonia. 63.6% of patients had a history of hospitalization for respiratory reasons at least once in their lifetime. The prevalence of physician-diagnosed asthma was found to be 33.3%, aspiration pneumonia history was 27.2% and tracheomalacia was 18.1%. When the relationship between prenatal, natal and postnatal features, duration of stay in the neonatal intensive care unit (ICU), atresia and the type of surgery performed were evaluated, hospital admissions due to respiratory causes were found to be low in patients with long ICU stay. There was no statistically significant difference between respiratory symptoms and findings, accompanying cardiovascular anomalies, chest deformities and surgical complications. Eosinophil count and percentage, total IgE and house dust mite specific IgE (*D. farinae*) levels were found to be normal in patients. When the prevalence of respiratory symptoms and findings were compared between the patient group and the control group; The history of hospitalization and aspiration pneumonia due to respiratory causes was higher in the patient group. Spirometric measurements (FVC, FEV1 and FEF25-75) were significantly lower in the patient group. The mean total IgE level, eosinophil percentage and house dust mite (*D. farinae*) sensitization were high in the control group.

RESULTS. Similar asthma rates were found between the patients who has GERD with EA/TEF and control group patients. Although pulmonary function tests were significantly lower in EA/TEF patients, it was found that it is not associated with chest deformities. No significant correlation was found between long-term respiratory complications and long-term surgical complications.

Our study supports the previous studies, the etiology of long-term respiratory complications was considered to be multifactorial.

Key Words: esophageal atresia; respiratory function test; wheezing; cough; pneumonia

İçindekiler

Şekil Listesi	xii
Tablo Listesi	xiii
Kısaltmalar	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 TANIM	3
2.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3. TARİHÇE	3
2.4 ANATOMİK SINIFLANDIRMA	4
2.4.1 Distal Trakeoözofageal Fistüllü Özofagus Atrezisi.....	5
2.4.2 İzole Özofagus Atrezisi.....	5
2.4.3 Atrezisiz Trakeoözofageal Fistül.....	5
2.4.4 Proksimal ve Distal Trakeoözofageal Fistüllü Özofagus Atrezisi.....	6
2.4.5 Proksimal Trakeoözofageal Fistüllü Özofagus Atrezisi.....	6
2.5 KLİNİK ve TANI.....	6
2.6 EŞLİK EDEN ANOMALİLER	8
2.6.1 VACTERL Assosasyonu	8
2.6.2 Diğer	9
2.7 ETİYOLOJİ	9
2.7.1 Embriyoloji.....	9
2.7.2 Genetik	10
2.8 TEDAVİ VE TAKİP.....	12
2.8.1 Preoperatif Yönetim	12
2.8.2 Risk Kategorizasyonu ve Prognoz	13
2.8.3 ÖA/TÖF Onarımı	14
2.8.4 Postoperatif Yönetim	15
2.8.5 Cerrahi Komplikasyonlar.....	15
2.8.5.1 Anastomotik Kaçak.....	15
2.8.5.2 Striktür	16
2.8.5.3 Refistülizasyon	16
2.8.6 Solunumsal Komplikasyonlar.....	16
2.8.6.1 Üst Solunum Yolu ile İlişkili Morbiditeler.....	18
2.8.6.1.1 Trakeomalazi	18
2.8.6.1.2 Vokal Kord Disfonksiyonu.....	19
2.8.6.1.3 Laringeal Kleft.....	20
2.8.6.1.4 Trakeal Divertikül	20
2.8.6.2 Gastrointestinal Sistem Problemleri (GÖRH ve Özofageal Dismotilite)	20
2.8.6.3 Yutma Disfonksiyonu ve Aspirasyon.....	23

2.8.6.4	Alt Solunum Sistemi Patolojileri	24
2.8.6.4.1	Göğüs Duvarı Deformiteleri.....	24
2.8.6.4.2	Alt Solunum Yolu Yapısal Anomalileri	25
2.8.6.4.3	Solunum Fonksiyonları.....	26
2.8.6.4.4	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	26
2.8.6.4.5	Bronşektazi.....	27
2.8.6.4.6	Astım İlişkisi	28
2.8.7	ÖA/TÖF Onarımı Olan Hastaların Yaşam Kalitesi	30
2.8.8	Büyüme ve Gelişme Geriliği.....	30
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	32
3.1	ETİK KURUL ONAYI.....	32
3.2	ÇALIŞMANIN KURGUSU.....	32
3.3	HASTA GRUBU.....	33
3.4	KONTROL GRUBU.....	34
3.5	GÖRÜŞME FORMU VE ANAMNEZ BİLGİLERİ	36
3.6	SPIROMETRİ VE ERKEN REVERSİBİLİTE TESTİ.....	37
3.7	EOZİNOFİL SAYISI VE YÜZDESİ	38
3.8	SERUM TOTAL IgE DÜZEYİ.....	38
3.9	EV TOZU SPESİFİK IgE DÜZEYİ.....	39
3.10	İSTATİSTİK	40
4.	BULGULAR	41
5.	TARTIŞMA ve SONUÇ	56
5.1	TARTIŞMA	56
5.2	TEZİN KISITLILIKLARI	65
5.3	SONUÇ	66
	Kaynaklar	68
	EK A. Etik Kurul Onay Formu	86
	EK B. Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Onam Formu	88
	EK C. Anket	89
	EK D. Anket - Kontrol Grubu	94

Şekil Listesi

2.1:	Özofagus atrezisi Gross sınıflandırması	5
4.1:	ÖA tipleri görülme oranları	44
4.2:	Anne gebelik yaşı ile yılda ortalama geçirilen solunum sıkıntısı atağı sayısı arasındaki negatif yönlü korelasyonu gösteren dağılım grafisi	48
4.3:	YDYBÜ yatış süresi ile solunumsal nedenlere bağlı yatış sayısı arasındaki negatif yönlü korelasyonu gösteren dağılım grafisi	49
4.4:	Hasta ve kontrol grubu SFT sonuç grafiği	54
4.5:	Hasta ve kontrol grubunda görülen solunum fonksiyon bozuklukları	54

Tablo Listesi

2.1:	ÖA/TÖF'ünün eşlik ettiği, gen mutasyonu ile birlikte görülen sendromlar ve ayırt edici klinik özellikleri	11
2.2:	Waterston risk sınıflandırması.....	13
2.3:	Spitz risk sınıflandırması.....	14
3.1:	Standart sınıflandırma sistemine göre kesme değerleri	39
4.1:	Demografik veriler ve BKİ persentilleri	41
4.2:	Prenatal, natal ve postnatal özellikler	42
4.3:	Cerrahi ve YDYBÜ'si yatış dönemi	43
4.4:	ÖA operasyon tipleri, cerrahi komplikasyonları ve endoskopi bulguları.....	44
4.5:	Eşlik eden konjenital anomaliler ve görülme oranları.....	45
4.6:	Solunumsal komplikasyonların sıklığı ve allerjik hastalıkların varlığı	46
4.7:	Yaş gruplarına göre solunumsal semptom ve bulguların görülme oranları.....	47
4.8:	Hastaların solunumsal semptom ve bulgularıyla prenatal, natal ve postnatal, yoğun bakımda kalış özellikleri ile ilgili faktörler, atrezi ve uygulanan cerrahi tipi arasındaki ilişki.....	48
4.9:	Eşlik eden anomali ve/veya cerrahi komplikasyonların varlığı ile solunumsal semptom ve bulguların görülme oranı arasındaki farkın anlamlılığı	50
4.10:	Göğüs deformitesi varlığına göre FEV1, FVC ve FEV1/FVC değerleri	52
4.11:	Hasta ve kontrol grupları arasında solunumsal semptom ve bulguların görülme oranları ve karşılaştırılması	53
4.12:	Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yılda ortalama geçirilen solunum sıkıntısı atağı sayısı, solunumsal nedenlere bağlı yatış sayısı, FVC, FEV1, Δ FEV1 \geq 12, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerlerinin karşılaştırılması	53
4.13:	Gruplar arasında ortalama total IgE düzeylerinin, eozinofil sayısının ve eozinofil yüzdesinin karşılaştırılması	55
4.14:	Gruplar arasında ev tozu akarı (D. farinae)	55

Barx-1	BarH-like homeobox 1
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BMP4.....	Bone Morphogenetic Protein 4
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
CDX2.....	Caudal-type homeodomain protein 2 transcription factor
CHARGE.....	Coloboma, Heart malformation, choanal Atresia, Retardation of growth and/or development, Genital anomalies and Ear anomalies
CHD7.....	Chromodomain Helicase DNA-binding domain member 7
D. farinae.....	Dermatophagoides farinae
ESPGHAN	the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
FANCB.....	Fanconi Anemia Nuclear Core B protein
FEF 25-75	Forced Mid-expiratory Flow
FEV1	Forced Expiratory Volume in one second
FGF10	Fibroblast Growth Factor 10
FGF4	Fibroblast Growth Factor 4
FOXA2	Foxa protein 2 transcription factor
FVC	Forced Vital Capacity
GH.....	Gestasyon Haftası
GIS	Gastrointestinal Sistem
GÖR.....	Gastroözofageal Reflü
GÖRH	Gastroözofageal Reflü Hastalığı
Gr	Gram
HEX.....	Hexosaminidase enzyme transcription factor
IgE.....	İmmunglobulin E
IU/ml.....	International Unit/milliliter
kU/l.....	kilo Unit/liter
KVS	Kardiyovasküler Sistem
Maks.....	Maksimum
Min	Minimum
MV.....	Mekanik Ventilatör
NASPGHAN	the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
NKX2.1	NK-related homeobox transcription factor

Kısaltmalar

N-MYC	Myc N gene
NODAL	Nodal Growth Differentiation Factor
NOG.....	Human noggin gene
OD.....	Otozomal Dominant
OMIM 300515.....	Online Mendelian Inheritance in Man 300515
OR.....	Otozomal Resesif
ÖA.....	Özofagus Atrezisi
PA.....	Posterior Anterior
PEFR	Peak Expiratory Flow Rate
SFT.....	Solunum Fonksiyon Testi
Shh.....	Sonic Hedgehog gene
SOX2	Sry-related high-mobility-group box 2 transcription factor
TÖF	Trakeoözofageal fistül
USG.....	Ultrasonografi
VACTERL.....	Vertebral anomalies, Anal Atresia, Congenital Heart Disease, Tracheoesophageal fistula or Esophageal atresia, Reno-urinary anomalies, Radial limb defect
VACTERL-H.....	Vertebral anomalies, Anal Atresia, Congenital Heart Disease, Tracheoesophageal fistula or Esophageal atresia, Reno-urinary anomalies, Radial limb defect – Hydrocephalus
Wnt2.....	Wg (wingless) ve Int birleşimi 2
Wnt2b.....	Wg (wingless) ve Int birleşimi 2b
YDYBÜ.....	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

GİRİŞ ve AMAÇ

Özofagus atrezisi (ÖA) / Trakeoözofageal fistül (TÖF), özofagusun en sık görülen doğumsal yapısal anomalisidir. Uzun dönemde en sık görülen komplikasyonları arasında özofagus motilite bozukluğu, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ve azalmış solunum fonksiyonları yer almaktadır (1, 2). Yaşam kalitesi ve fiziksel performans sıklıkla etkilenmektedir (2, 3). Solunum fonksiyonlarının olumsuz yönde etkilenmesine sebep olabilecek mekanizmalar halen net anlaşılamamıştır (4). Trakeomalazinin, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonlarının, GÖRH'nin ve atopinin solunum fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyen faktörler arasında yer aldığı düşünülmektedir (5-7).

Kısa dönem solunumsal komplikasyonların gelişmesinde, anastomotik kaçak, özofageal stenoz, refistülizasyon, striktür gibi cerrahi nedenlerin rol oynadığı düşünülmektedir (8-11). Uzun dönem solunumsal komplikasyonların ise üst solunum yolu (aspirasyon ve yutma güçlüğü), gastrointestinal sistem (GIS) ve alt solunum yolu morbiditeleri ile ilişkili olabileceği bilinmektedir (8-12). Bu nedenle, hastaların multidisipliner bir yaklaşım ile takibi önerilmektedir (13).

ÖA/TÖF onarımı olan hastalarda solunumsal fonksiyonların sıklıkla obstrüktif ve restriktif paternde bozulduğu izlenmiştir (1, 7, 14). Solunum fonksiyonlarındaki gerilemenin astımı da taklit ettiği görülmüş ancak yapılan bronşiyal biyopsi incelemeleri tam olarak astım fizyopatolojisini göstermemiştir (14).

Bu çalışma ile ÖA/TÖF onarımı olan çocukların uzun dönem solunumsal komplikasyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Solunum

semptomlarının sıklığı ve belirlenen risk faktörlerine göre korelasyonu, spirometrik solunum fonksiyonlarının ölçülmesi ve reversibilite testi ve astım açısından destekleyici faktörler olan total immunglobulin E (IgE) düzeyi, eozinofili ve ev tozu akarı (*Dermatophagoides farinae*-*D. farinae*) spesifik IgE düzeyi tespit edilmesi planlanmıştır. Bu çalışma, çocuklarda uzun dönem solunumsal komplikasyonların risk faktörlerinin ve komorbid durumlarının tespit edilmesine yönelik bir vaka kontrol çalışmasıdır.



GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM

ÖA/TÖF, özofagusun alt ve üst kısımlarının yapısal olarak bozulduğu trakea ilişkili veya ilişkili olmayan bir grup doğumsal anomalidir. TÖF'ün %90 oranında eşlik ettiği bilinsede yapılan son prevalans çalışmalarına göre bu oran %72,2 olarak belirlenmiştir (15, 16). Kesin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, ilerlemiş anne yaşı, maternal diyabet, obezite, düşük sosyoekonomik durum ve sigara ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (17-19). Prematürite, düşük doğum ağırlığı, sepsis, respiratuar komplikasyonlar, kromozomal bozukluklar ve diğer konjenital anomaliler mortalite açısından risk faktörleri arasında tanımlanmıştır (17).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

ÖA/TÖF, en son yapılan prevalans çalışmalarına göre 3500-4500 doğumda bir oranında görülmektedir (15, 20, 21). Özofagusun en sık görülen konjenital anomalisidir. Vakaların büyük çoğunluğu sporadiktir. Ancak, ailesel olmayan bu grubun içinde çok az sayıda vakanın kromozomal anomalileri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Erkeklerde kızlara göre daha çok görülmektedir (15, 21, 22). İkiz kardeşlerde görülmesi 2-3 kat daha sıklıdır (23).

2.3. TARİHÇE

İlk vaka, 1697 yılında Thomas Gibson tarafından postmortem dönemde yapılan inceleme sonucunda rapor edilmiştir (24). Daha sonra ikinci vaka

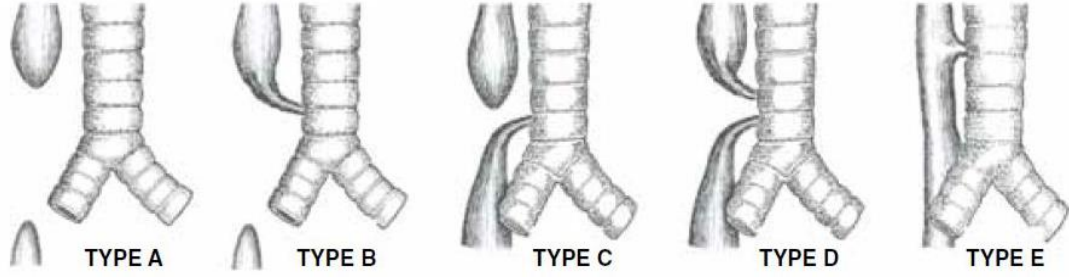
yaklaşık olarak 150 yıl sonra 1840 yılında Thomas Hill tarafından kaydedilmiştir (25). Aynı zamanda, Thomas Hill bu vakaların ameliyat edilebileceğini belirtmiştir.

1913'te Richter tarafından ekstraplevral trakeoözofageal ligasyon ve özofagusun her iki ucunun anastomoz yapılarak ameliyat edilebileceği öne sürülmüştür (26). İlk operasyon 1936'da Lanman tarafından yapılmıştır. İlk vaka ameliyat sonrası 3 saat kadar yaşamıştır. Daha sonra Lanman 1940'a kadar 30 ameliyat edilen vaka bildirmiş, fakat bu vakaların hepsi ölümle sonuçlanmıştır (25).

Waterston 1950'lerin başında 113 hasta ile yaptığı çalışmasında hayatta kalma oranının %57,6 olduğunu belirtmiştir (27). 1980'lerin ortalarında mortalite oranı %15'in altında iken, son yapılan araştırmalara göre erken tanı, gelişen cerrahi pratikler ve uygun yenidoğan yoğun bakım koşulları ile sağ kalımın %90'ın üzerinde olduğu görülmüştür (28). Gelişen cerrahi teknikler ile mortalite oranlarının gerilediği hatta torakoskopiyle ameliyat edilen vakalar arasında mortalite hızı %2,9 olarak saptanmıştır (29). Teknolojideki tüm olumlu gelişmelere rağmen, proksimal solunum yollarındaki ve özofagustaki yapısal sorunlar hala ciddi morbiditeye yol açmaktadır (30).

2.4 ANATOMİK SINIFLANDIRMA

Orijinal sınıflandırma Vogt tarafından 1929'da oluşturulmuş ve halen kullanılmaktadır (31). 1944'te Ladd ve 1953'te Gross tarafından modifiye edilmiştir (32). 1976'da Kluth tarafından 'Atlas of Esophageal Atresia' yayınlanmıştır. Atlasta Vogt sınıflandırmasını temel alan 10 farklı grup tanımlanmıştır (33). Bunlardan %85-90 oranla en sık görüleni, proksimal atrezinin ve distal TÖF'ün birlikte görüldüğü Gross sınıflandırmasına göre tip C'dir.



Şekil 2.1: Özofagus atrezisi gross sınıflandırması

2.4.1 Distal Trakeoözofageal Fistüllü Özofagus Atrezisi (%86 Gross Tip C)

En sık görülen tiptir. Bu tipte özofagus proksimal ucu, üst mediastende 3. ve 4. vertebra hizasında sonlanmaktadır. Kör olan uç kısmı kalın kas tabakası ile çevrilidir. Trakea ile herhangi bir bağlantısı yoktur. Distal özofagus ise ince ve dar bir kanal ile karina hizasında ve 1-2 cm yakınında trakeanın arka duvarına açılır. Proksimal ve distal özofagus arasındaki mesafe değişiklik göstermekle beraber üst üste de olabilir (16).

2.4.2 İzole Özofagus Atrezisi (%8 Gross Tip A)

Proksimal ve distal özofagus, trakea ile herhangi bir fistülizasyon olmadan kör uç şeklinde sonlanır. Proksimal özofagus segmenti genişlemiş ve kalın duvarlı yapı halinde genellikle ikinci torasik vertebra hizasında arka mediasten üst kısmında yer alır. Distal özofagus kısadır ve diyafram üst kısmında değişiklik gösteren mesafelerde olabilir. Her iki ucun arasındaki mesafeye göre cerrahi müdahale değişir. Mesafe kısa olursa primer onarım ile düzetilebilirken uzun olması halinde özofagus replasmanı gerekebilmektedir. Öte yandan, bu hasta grubunda proksimal TÖF'ün dışlanması önem taşımaktadır (16).

2.4.3 Atrezisiz Trakeoözofageal Fistül (%4 Gross Tip E)

Anatomik olarak tamamlanmış yapıdaki özofagus fistül aracılığı ile trakeayla bağlantılıdır. Fistül çoğunlukla alt servikal hizadadır. Fistül hattı, çok dar veya 3-5 mm çapında olabilir. Genellikle tektir, fakat nadiren iki veya üç fistül beraber görülebilmektedir (16).

2.4.4 Proksimal ve Distal Trakeoözofageal Fistüllü Özofagus Atrezisi (%3 Gross Tip D)

Bu gruptaki hastaların çoğu ilk tanı döneminde distal fistüllü ÖA şeklinde tedavi edildiği fakat tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları açısından tetkik edildiğinde proksimal fistülün de eşlik ettiği bilinmektedir. Preoperatif endoskopik ve bronkoskopik çalışmaların artmasıyla çift fistüllü anomaliler, erken tanınarak başlangıç sürecinde düzeltilebilmektedir (16).

2.4.5 Proksimal Trakeoözofageal Fistüllü Özofagus Atrezisi (%1 Gross Tip B)

İzole formdan ayırt edilmesi gereken nadir tiptir. Proksimal uç trakeaya fistülizedir. Proksimal fistül, kör ucun 1-2 cm üzerinde özofagusun ön duvarına lokalizedir (16).

2.5 KLİNİK ve TANI

ÖA/TÖF olan yenidoğanların ağız ve burunlarında bol sekresyon biriktiği, kusma, öksürme, siyanoz ve solunum sıkıntısı olduğu görülür (8). Beslenme sonrası aspirasyon ve regürjitasyonla bu semptom ve bulguların arttığı izlenir. Fistüllü ÖA'nde pozitif basınçlı ventilasyon uygulaması sonrası belirginleşen batın distansiyonu izlenirken, izole ÖA'nde, mide ve bağırsaklarda içerik olmaması nedeniyle batının düz veya içe çökük olduğu görülür (8).

Prenatal olarak, 18. gestasyon haftasından (GH) sonra yapılan ultrasonografide (USG) fetusun mide içeriğinin az olması veya olmaması, midede 'bubble' görüntüsünün izlenmemesi, özofagus üst poşunun dilate olması ve maternal polihidramnioz durumunda ÖA/TÖF'den şüphelenilmelidir (34-37). Mide içeriğinin az olması veya olmaması ve polihidramnioz birlikteliği prenatal tanı açısından oldukça yararlıdır (38). Fakat bu bulguların olmaması ÖA/TÖF'ü dışlamamaktadır. Çünkü TÖF'ün eşlik ettiği durumlarda fistül aracılığıyla amnionun fetal mideye geçişi sağlanabileceğinden polihidramnioz olmayabilir ve mide normal görüntüsünde izlenebilir (39). Yapılan araştırmalarda, USG'nin sensitivitesi merkezlere ve uzman tecrübesine göre değişmekle beraber %26 ile %57

arasındadır (34, 35). Polihidramnioz ile USG bulgularının pozitif prediktif değeri %39-56 olarak izlenmektedir (35, 36, 38). Son yapılan çalışmalara göre, USG bulguları ve amnion sıvısında bakılan alfa-fetoprotein ve gamaglutamil transpeptidaz düzeyi ile belirlenen "amniotik sıvı ÖA indeksi" de kullanılan prenatal tanı yöntemleri arasındadır (40).

Tüm gebeliklerin %10'unda polihidramnioz bulunmaktadır. ÖA/TÖF'ün doğrulandığı vakaların %33'ünde antenatal dönemde polihidramnioz tespit edilmiştir (34). Polihidramniozu olan anneden doğan tüm bebeklerde, ÖA'sini dışlamak için doğum sonrası nazogastrik katater kullanılmalıdır (38). İlk beslenmeden önce sert ve geniş (10-12 french) nazogastrik katater ağızdan özofagusu geçerek mideye rahatça ilerletilebilmelidir. Fakat, ÖA/TÖF olanlarda katater 9-10 cm'den fazla ilerletilemez. ÖA/TÖF olan bebekler sekresyonlarını yutamaz ve yoğun sekresyonları nedeniyle sık aspirasyona ihtiyaç duyarlar. Çekilen PA akciğer grafisinde kataterin üst mediastende T2-4 seviyesinde durduğu ve kıvrıldığı görülür. Bunun yanında, batin grafisinde proksimal özofagusun hava ile distandü görülmesi proksimal fistüllü atreziyi, mide ve bağırsakta hava görülmesi distal fistüllü atreziyi ve hava olmaması izole atreziyi gösterir. İnce kataterlerin özofagus içerisinde kendiliğinden kıvrılarak yanlış tanı konulabileceğinden veya fistüller arasından geçerek tanının gecikmesine neden olabileceğinden kullanılması önerilmemektedir.

Tanının kesinleştirilemediği veya proksimal TÖF'ten şüphelenilen durumlarda özofagusa suda çözünen kontrast madde verilerek yapılan floroskopik inceleme, tanıyı doğrulamak amacıyla kullanılabilir (8). Baryumlu özofagogram, aspirasyona bağlı pnömoni yapabileceğinden önerilmemektedir. Operasyon öncesi veya sırasında endoskopik ve bronkoskopik incelemeler gerekebilmektedir. Trakeaya verilen az miktarda metilen mavisinin özofagusta görülmesi ile yapılan değerlendirme de tanıda yardımcı olabilir (41).

2.6 EŞLİK EDEN ANOMALİLER

ÖA/TÖF'üne eşlik eden konjenital malformasyonun varlığına göre oluşturulmuş sınıflandırmada diğer anomalilerinin bulunmaması durumuna "izole ÖA/TÖF" denirken, bulunmasına "izole olmayan ÖA/TÖF" denilmektedir (22, 42). Pedersen tarafından 2012'de 23 Avrupa bölgesine yönelik geniş çaplı prevalans, prenatal tanı ve eşlik eden anomalilerle ilgili veriler dokümente edilmiştir (15). Bu çalışmaya göre, vakaların %44,7'sinde eşlik eden anomali tespit edilmezken %31,6'sında konjenital anomaliler saptanmış ve %23,7'sinde assosiasyon veya sendrom olarak tanımlanmıştır. Sendromik veya eşlik eden multipl anomalileri olan vakalar altı grupta değerlendirildiğinde; %9,6'sı VACTERL assosiasyonu, %1,0'ında CHARGE sendromu, %4,6'sında kromozomal olmayan diğer sendromlar, %1,9'unda Down sendromu, %5,9'unda Edward sendromu ve %0,8'inde diğer kromozomal sendromlar tespit edilmiştir.

En sık eşlik eden konjenital malformasyon "kardiyovasküler yapısal anomali"ler olup %29,4 oranında görülür (15). Üriner sistem anomalileri %16,4, gastrointestinal anomaliler %15,5 ve vertebra/ekstremitte anomalileri %13,1 oranında izlenmektedir (15). En sık eşlik eden konjenital kalp hastalıkları; atrial septal defekt, ventriküler septal defekt, Fallot tetralojisi ve büyük arterlerin transpozisyonudur (15). Gastrointestinal anomaliler arasında en sık anorektal malformasyonlar izlenmektedir (21). Duodenal atrezi, malrotasyon ve pilor stenozu GIS'de görülebilen diğer anomalilerdir. Vertebral anomaliler genellikle toraks seviyesindeki vertebralarda görülür. Toraks seviyesindeki tutulum geç dönemde gelişen skolyozdan sorumludur. Ek olarak, yarık damak ve dudak, omfalosel, akciğer patolojileri, koanal atrezi ve hipospadias eşlik edebilir (16).

2.6.1 VACTERL Assosiasyonu

VATER assosiasyonu ilk olarak Quan ve Smith tarafından 1973'te tanımlanmıştır (43). VATER, anomalilerin baş harflerinden oluşmuştur. **V**ertebral, **A**norektal, **T**rakeoözofageal, **R**enal ve **R**adyal anomaliler şeklindedir. VACTERL assosiasyonu ise, kardiyak ve ekstremitte anomalileri eklenerek tanımlanmıştır. Tanı için mevcut genetik bozukluk ve sendrom

olmadan üç veya daha fazla anomalinin birlikte görülmesi gerekmektedir (44). Tanı kriterleri merkezlere göre değişmekle beraber insidansı 10.000-40.000'de bir olarak ifade edilmektedir (44, 45). İzole olmayan ÖA/TÖF vakalarının yaklaşık olarak %10'unda tanımlanmaktadır (15, 21).

Multipl konjenital anomalilerin bir arada oluş nedeni gelişimsel olarak açıklanamamaktadır. Anomalilerin embriyolojik dönemde oluşum zamanları birbirinden farklıdır (46). Multipl organ sistemlerinin etkilendiği assosiasyonun nedenlerine yönelik birçok teori mevcuttur. Bunlar arasında organogenez sırasında veya öncesinde gelişen çevresel nedenler, epigenetik faktörler, hemodinamik instabilite, notokord gelişimindeki bozukluklarla ilişkili malformasyonlar ve gelişimsel süreçte rol alan regülatuar genler ve yolaklarda bozukluklar yer almaktadır (46, 47).

2.6.2 Diğer

CHARGE sendromu (**C**oloboma, **H**ear defects, **A**tresia choanal, **R**etarded growth and development, **G**enital hipoplasia and **E**ar deformities), Feingold sendromu, Fanconi anemisi POTTER's sendromu (renal agenezi, pulmoner hipoplazi, tipik dismorfik yüz görünümü) ve SCHISIS assosiasyonu (omfalosel, yarık damak ve dudak, genital hipoplazi) ÖA/TÖF'ünün görüldüğü diğer hastalıklar grubudur. Trizomi 21 ve 18'de ve 13q delesyonunda ÖA/TÖF'ünün görülebildiği genetik hastalıklardır.

2.7 ETİYOLOJİ

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, sendromik olmayan ÖA/TÖF'ünün çevresel ve genetik nedenlerin sonucunda oluşmuş multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir (19, 39, 47). Vakaların yaklaşık yarısına diğer konjenital defektler eşlik etmektedir (15, 21, 39).

2.7.1 Embriyoloji

Embriyolojik dönemde ÖA/TÖF'üne sebep olabilecek durumlar tam olarak tespit edilememiş olmasına rağmen organogenez sırasında sorun olabileceği düşünülmektedir. Özofagus ve solunumsal yapılar ön bağırsak denilen ortak yapıdan gelişmektedir. 3. GH'sının sonunda endoderm tabakası katlanarak primitif gut tüpü oluşturur. Primitif gut zaman içerisinde

büyüme faktörlerinin (NODAL, FGF4), transkripsiyon faktörlerinin (HEX, SOX2, FOXA2 ve CDX2) ve moleküler yolakların etkisiyle spesifik organ yapılarına dönüşür (48). Eksprese olan HEX, SOX2 ve FOXA2 aracılığıyla orta bağırsak ve ön bağırsak birleşerek anatomik yapılar mevcut şeklini alır (39). Gestasyon 4. haftasının içinde, ön bağırsaktan ventral kısımdan solunumsal yapılar NKX2.1 transkripsiyon faktör varlığında ve SOX2 ekspresyonu yokluğunda gelişmeye başlar. Ön bağırsak dorsal kısmında ise tam tersi oranda transkripsiyon faktörleri etkisi altında gastrointestinal yapılar oluşur. SOX2 ve NKX2.1 transkripsiyon faktörleri normal ön bağırsak morfogenezi için özeldir (49-51). Mezenkimde eksprese edilen Barx-1 transkripsiyon faktörü ile ön bağırsağın ventral ve dorsal şeklinde ayrılacağı yer belirlenir (52). Daha sonra ön bağırsak ikiye ayrılarak; ventral kısımdan akciğerler ve dorsal kısımdan özofagus gelişir. Bu ayrılma epitelyuma, mezenkimden (Wnt2, Wnt2b, FGF10 ve BMP4) ve notokord'tan (NOG, Shh) gelen sinyaller ile regüle edilmektedir (51). Anormal ön bağırsak morfogenezinde, ekspresyon paterninin ve anahtar regülatuar sinyallerin zamanlaması bozuktur (51, 53). Bu zamanlama kusuruna BMP, Wnt ve Shh sinyal faktörlerindeki bozuklukların neden olduğu gösterilmiştir (50, 53, 54).

2.7.2 Genetik

İzole olmayan ÖA/TÖF'ünün yaklaşık %10'unda diğer konjenital anomaliler eşlik eder, moleküler veya özgül genetik testlerle tanı konulabilir. ÖA/TÖF'ünün eşlik ettiği sendromik vakalarda ise, tek gen mutasyonu veya kromozom anomalileri saptanmıştır (55).

Tablo 2.1: ÖA/TÖF'ünün eşlik ettiği, gen mutasyonu ile birlikte görülen sendromlar ve ayırt edici klinik özellikleri

Sendrom	Gen	Genetik Geçiş	Klinik Özellikler
Anoftalmi-Özofageal-Genital Sendrom	SOX2	OR	*Anoftalmi/Mikroftalmi *ÖA/TÖF *Ürogenital anomaliler
CHARGE sendromu	CHD7	OR	*Kolobom *Kardiyak anomaliler *Koanal atrezi *Mental retardasyon *Büyüme geriliği *Genital anomaliler *Kulak anomalileri *İşitme Kaybı *ÖA/TÖF
Feingold Sendromu	N-myc	OR	*Özofageal ve duodenal atrezi *Mikrosefali *Öğrenme güçlüğü *Sindaktili *Kardiyak defekt
Fanconi Anemisi	>20 gen	OR/OD	*Kemik iliği yetmezliği *Maligniteler *Kısa boy *Cilt pigmentasyonu *Radyal defektler *Göz anomalileri *Renal anomaliler *Kardiyak defekt *Anormal kulak yapısı *İşitme kaybı *Gelişim geriliği *Gastrointestinal anomaliler (ÖA/TÖF)
VACTERL-H (OMIM 300515)	FANCB	X'e bağlı	*Vertebral anomali *Anal atrezi *Kardiyak malformasyon *TÖF *Renal anomaliler *Ekstremitte anomalileri *Hidrocefali

ÖA/TÖF olanların yaklaşık %6 - %10'unda kromozom anomalisi görüldüğü tespit edilmiştir (15, 21, 39, 56). Bunlar sıklık sırasına göre:

- Trizomi 18 (~%25)

- Trizomi 21 (~%0,5-1)
- Trizomi 13 (nadir)
- Trizomi X

Anöploidide sendromlarının yanı sıra, tanımlanan gen bölgelerinde rekürren duplikasyonlar ve delesyonlar, de novo mutasyonları, haploid eksikliği veya azalmış gen ekspresyonu ÖA/TÖF için risk faktörü veya nedeni olabileceği yapılan araştırmalarca gösterilmiştir (55, 56). 22q11 ve 13q34-qter rekürren delesyonları tipik olarak VACTERL assosiasyonu bulguları ile uyumludur (56, 57).

2.8 TEDAVİ VE TAKİP

2.8.1 Preoperatif Yönetim

ÖA/TÖF tanısı konulduğunda mümkünse postnatal 1. gün içinde çocuk cerrahisi olan merkeze transfer edilmelidir. Havayolunun korunması gereklidir. Özellikle preterm yenidoğanlarda solunum sıkıntısı olması halinde endotrakeal entübasyon gerekebilir. Ancak fistül aracılığıyla, özellikle artmış pulmoner direnç varlığında GIS'e yoğun hava geçişi olabileceğinden ciddi gastrik distansiyon ve perforasyon riski vardır. Bu nedenle, gerekmedikçe transfer için entübe edilmemelidir. Entübe edilmesi durumunda, entübasyon tüpü mümkün oldukça distale yerleştirilmeli ve yüksek basınçla ventilasyondan kaçınılmalıdır. Transfer sırasında sekresyonun aspirasyonunu engellemek için çift lümenli aspirasyon katateri (Replogle katateri) ile sürekli aspirasyona alınması önerilmektedir (25).

Cerrahi merkezde ÖA/TÖF tanısı mutlaka doğrulanmalıdır. Tanı alan tüm hastaların ameliyat öncesi, ekokardiyografik inceleme ile yapısal kardiyak anomali ve kardiyak fonksiyon açısından çocuk kardiyoloğu tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir. Siyanotik kalp hastalığı tespit edilen ve özellikle Fallot Tetralojisi olan bebeklerde ÖA/TÖF onarım ameliyat öncesi pulmoner vasküler yatağa geçişini sağlamak amacıyla şant takılması gerekebilir (25, 58). Kardiyak yetmezliği olanlarda ise ameliyat öncesi medikal tedavi fayda sağlayabilir. Renal anomalilerin tespiti amacıyla USG

ve vertebral anomaliler için tarama amaçlı direk grafi incelemeleri önerilmektedir.

2.8.2 Risk Kategorizasyonu ve Prognoz

Waterston tarafından 1962'de, ÖA/TÖF ile doğan bebeklerin doğum ağırlığına, eşlik eden anomalilere ve pnömoni varlığına dayanan risk sınıflandırması yapılmıştır (Tablo 2.2). Bu sınıflandırmanın yapıldığı 1951 - 1959'daki çalışmaya göre, vakaların sağ kalım oranı grup A'da %95, grup B'de %68 ve grup C'de %6 olarak belirlenmiştir (27). Takip eden yıllar boyunca tıbbi olanakların belirgin olarak gelişmesi neticesinde, 1980 - 1992 tarihleri arasında aynı merkezde yapılan çalışmaya göre sağ kalım oranları, grup A'da %99, grup B'de %95 ve grup C'de %71 olarak tespit edilmiştir. Bu nedenle yeni risk sınıflandırması çalışmaları yapılmıştır.

Tablo 2.2: Waterston risk sınıflandırması

Grup	Sınıflandırma
A	Doğum ağırlığı > 2500 gr ve genel durumu iyi
B	Doğum ağırlığı 2000 – 2500 gr ve genel durumu iyi veya Daha yüksek doğum ağırlığı, orta dereceli pnömoni ve doğumsal anomali
C	Doğum ağırlığı < 2000 gr veya Daha yüksek doğum ağırlığı ve ağır pnömoni ve ağır doğumsal anomali

Yeni risk sınıflandırması çalışmaları 1993'te Montreal'deki çocuk cerrahi ekibi ve ardından 1994'te Spitz tarafından yapılmıştır. Montreal sınıflandırmasında, preoperatif ventilasyon ihtiyacı ve eşlik eden majör anomaliler mortalite açısından risk faktörleri olarak belirlenmişken, Spitz sınıflandırmasında, doğum ağırlığı ve kardiyak malformasyon varlığı kriter olarak alınmıştır (16). Takip eden yıllarda, Spitz risk sınıflandırmasına yönelik modifikasyon çalışmaları çeşitli merkezler tarafından yapılmıştır (59-63). Yamoto ve arkadaşlarının yaptığı kromozomal bozuklukların dışlandığı bir çalışmada, Spitz sınıflandırmasına göre (Tablo 2.2) grup 1'deki vakalar arasındaki sağ kalım %97,7, grup 2'deki sağ kalım %82,4 ve grup 3'teki %50 olarak saptanmıştır (59). Torakoskopik cerrahi tekniklerinin gelişmesi ile ilerleyen zamanlarda prognostik faktörlerin değişebileceği görüşü mevcuttur. Sonuç olarak, düşük doğum ağırlığı, majör kardiyak

anomaliler ve kromozomal bozuklukların prognoz üzerine etkili olduğu görülmüştür.

Tablo 2.3: Spitz risk sınıflandırması

Grup	Sınıflandırma
I	Doğum ağırlığı ≥ 1500 gr ve majör kardiyak anomalisi yok
II	Doğum ağırlığı < 1500 gr veya majör kardiyak anomalisi var
III	Doğum ağırlığı < 1500 gr ve majör kardiyak anomalisi var

2.8.3 ÖA/TÖF Onarımı

ÖA/TÖF onarım ameliyatı acil bir durum değildir. Fakat tek istisnai durum olarak, mekanik ventilatörde izlenen endotrakeal entübe pretermelerde, distal TÖF varlığında GIS'e hava geçişi nedeniyle ciddi mide distansiyonu ve perforasyonu gelişebileceğinden acil olarak kabul edilmelidir (64). Bu vakalarda primer onarım yapılmasına klinik durumun uygun olmadığı durumlarda, gastrostomi açılması önerilmektedir. Diğer önerilen uygulama ise, bronkoskopi ile Fogarty kataterinin fistüle yerleştirilmesi ve geçici olarak kapatılmasıdır.

Primer onarım, TÖF eşlik ediyorsa ilk ligasyonu ve ardından serbestleştirilmiş uçların birbiri ile uç uca anastomozu şeklinde yapılmaktadır. Ameliyatın başında yapılan bronkoskopik ve endoskopik inceleme ile TÖF'ün varlığı tetkik edilmektedir. Ek olarak, bronkoskopik incelemede trakeomalazi varlığı araştırılabilmektedir. Pretermelerde ve komplike vakalarda, klinik olarak stabil olmaması nedeniyle erken dönemde primer onarım yapılamadığı durumda, geçici olarak fistülün ligasyonu ve gastrostomi açılarak takibi önerilmektedir.

İzole ÖA olan vakalarda, distal ve proksimal uçlar arasındaki mesafenin geniş olması durumunda onarım geciktirilebilmektedir. Her iki uç arasındaki mesafe, proksimal uca radyo-opak madde içeren katater ve gastrostomiden verilen radyo-opak madde ile distal uç tespit edilerek aradaki mesafe hesaplanır. Uçlar arasındaki mesafe bebeğin 2 vertebra ölçümünden az ise primer onarım yapılabilirken, 3-6 vertebra kadar olduğunun saptanması durumunda primer onarım 12 hafta kadar geciktirilebilir. Bu süre içinde uçların arasındaki mesafenin daralması

beklenmektedir. Mesafenin azalmaması ve primer anastomoza imkân sağlamaması durumunda gastrik, jejunal veya kolonik segmentler ile transpozisyon yapılabilir. Bu operasyon özofageal replasman cerrahisi olarak adlandırılmaktadır.

Torakotomi veya son 15 yıldır yeni cerrahi yaklaşım olarak kabul edilen torakoskopi yöntemleri ile ameliyat edilmektedir. Torakoskopik cerrahi girişim güvenilirliği ve uzun dönem sonuçları için çok merkezli çalışmaların yapılması önerilmektedir. Yapılan karşılaştırmalı araştırmalara göre torakoskopik cerrahinin mortalitesinin daha düşük olduğu izlenmiş olup uzun dönem morbiditeye etkisi için çalışmaların yapılması öngörülmektedir (29, 30, 65, 66).

2.8.4 Postoperatif Yönetim

Postoperatif dönemde bebeğin yoğun bakım şartlarında yakın izlemi gerekmektedir. Anastomoz hattında gerilimin artmaması amacıyla bebeğin elektif olarak sedasyonu ve kürarizasyonu sağlanarak 5 gün entübe mekanik ventilatörde izlenmesi öneriler arasındadır. Anastomoz hattında majör bozulma olmadan az miktarda sızıntıların kendiliğinden iyileşebileceği yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (25).

2.8.5 Cerrahi Komplikasyonlar

Erken dönem cerrahi komplikasyonlar, anastomotik kaçak, anastomotik striktür ve rekürren fistülizasyon, geç cerrahi komplikasyonların arasında ise GÖR, trakeomalazi, dismotilite ve solunumsal problemler olduğu bilinmektedir.

2.8.5.1 Anastomotik Kaçak

Anastomotik kaçak, postoperatif dönemde yaklaşık %10-20 civarında izlenmektedir (25, 67-69). Anastomotik bölgede ciddi bozulmanın erken postoperatif dönemde (<48 saat) meydana geldiği belirtilmiştir. Bu durum hayatı tehdit eden tansiyon pnömotoraksa neden olabilmektedir. Acil tüp torakostomi ile müdahale edilip anastomotik bölge için iyileşme olanağı sağlanabilir. Fakat anastomoz hattında ciddi bozulma mevcut ise, torakotomi ile onarım yapılması gerekebilir. Anastomozun sağlanamaması

durumunda servikal özofagostomi ve özofageal replasman cerrahisi uygulanır. Postoperatif 5.-7. günlerde kontrast madde ile yapılan incelemelerde saptanan minör kaçaklar kendiliğinden iyileşmeye bırakılabilir.

2.8.5.2 Striktür

Anastomoz hattında oluşan diğer bir komplikasyon olan striktür, vakaların %6-40'ında görülmektedir (16, 69). Striktür gelişmesine bağlı olarak anastomoz hattında gerilme, sızıntı ve GÖR izlenebilir. Yutma güçlüğü ve reflü semptomları olan hastalarda yapılan endoskopik incelemelerde saptanan striktür, floroskopik inceleme altında tekrarlayan endoskopik balon dilatasyonlar ile tedavi edilmektedir. Nadir olarak, dilatasyondan fayda görmeyen vakalara striktür rezeksiyonu yapılmaktadır.

2.8.5.3 Refistülizasyon

Rekürren TÖF insidansı %5-14 arasında değişmektedir (69, 70). Primer onarım sonrası beslenme ile artan öksürük, apne ve siyanotik ataklar yanında tekrarlayan pnömoni kliniği olması halinde refistülizasyondan şüphelenmelidir. Bu semptomların olması yanında akciğer direk grafi incelemesinde özofagusta hava olması tanıyı destekleyici bir bulgudur. Tanı amaçlı kontrastlı özofagogram, endoskopik ve bronkoskopik inceleme kullanılabilir.

2.8.6 Solunumsal Komplikasyonlar

Gelişen yenidoğan yoğun bakım ve cerrahi koşullar ile sağ kalım oranlarının artması sonucunda uzun dönemde görülen komplikasyonlar arasında özellikle solunumsal problemlerin prevalansında artış izlenmektedir (71, 72). Persistan solunumsal semptomlar adolesan ve yetişkin çağıdaki vakalarda en sık karşılaşılan komplikasyonlar arasındadır (5, 10, 28). Bu nedenle, ÖA/TÖF olan vakaların solunumsal komplikasyonlar açısından izlemi akciğer hasarını minimize etmek ve engellemek için önem taşımaktadır (8).

Yapılan klinik araştırmalara göre solunumsal komplikasyonların etiyolojisi multifaktöriyeldir (7, 71-73). Doğuma kadar olan süreçte artmış

prematürite, trakeomalazi, laringeal kleft gibi solunum sistemi malformasyonları ve akciğer hipoplazisi solunumsal morbiditeler açısından risk teşkil ettiği görülmüştür (74). Solunum yollarındaki yapısal bozuklukların dışında solunum fonksiyonlarının zayıf olmasının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır (10).

Erken dönemde görülen solunumsal problemler anastomotik kaçak, striktür ve refistülizasyon gibi cerrahi komplikasyonlarla ilişkilidir. Anastomotik kaçak, ciddi sistemik enfeksiyonlara, pnömoniye, atelektaziye, plevral efüzyona ve tansiyon pnömotoraksa yol açarak ölümlerle sonuçlanabilir (75). Anastomotik striktürlere bağlı regürjitasyon ve aspirasyon sonrası tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları gelişebilir. Refistülizasyonların çoğu erken dönemde adezyonlara bağlı olarak meydana gelir fakat bazen tanı konulması gecikebilir. Refistülizasyon; kronik öksürük, persistan hırıltı, beslenirken siyanoz gelişmesi, dispne ve rekürren pnömoni şeklinde kliniğe yol açmaktadır (76). Klinik şüphe durumunda, özofagoskopi ve bronkoskopi ile tetkik edilmesi gerekmektedir. Kendiliğinden kapanması nadir olması nedeniyle cerrahi müdahale ile kapatılır (77).

Uzun dönem solunumsal morbiditeler arasında rekürren solunum yolu enfeksiyonları, kronik öksürük, kalıcı olarak solunum fonksiyonlarında bozulma ve astım yer almaktadır (72). Bu hasta grubunda solunumsal morbiditelere yol açabilecek birçok potansiyel neden mevcuttur. GÖR ve özofageal dismotilite gibi GIS komplikasyonlarının hırıltı, aspirasyon pnömonisi, astım gibi solunumsal problemler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (7, 14, 78, 79). Regürjitasyona bağlı tekrarlayan aspirasyonlar ile bronşiyal inflamasyon ve tekrarlayan pnömoniler sonucunda akciğer hasarı geliştiği belirtilmektedir (80). Regürjitasyonun yanı sıra laringeal kleft ve tek/çit taraflı vokal kord paralizisi gibi yapısal problemler bu hasta grubunda sık görülmekle beraber aspirasyona neden olabileceği bilinmektedir (81, 82). Vokal kord paralizisi cerrahi komplikasyon olarak da vakaların bazılarında görülebilmektedir (83). Aberan sağ subklavyan arter gibi büyük damarsal anomaliler normal popülasyona göre ÖA/TÖF vakalarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir (84). Bu damarsal patolojiler trakeal ve özofageal yapılara bası sonucu

disfaji, dispne ve aspirasyon gibi klinik durumlara yol açabilir. Atopinin solunumsal komplikasyonlarla ilişkili olabileceğine yönelik yapılan çalışmalar tartışmalı olsa da ÖA/TÖF onarımı geçirmiş vakalarda değişmiş gastrointestinal mukozal immunitenin bu duruma yol açabileceği düşünülmektedir (72, 80).

Primer onarım sonrası göğüs duvarına yapılan işlemlerin solunumsal semptomların varlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Torakotomi sonrası göğüs duvarı asimetrisi, kanat skapula ve kostalar arası füzyona bağlı skolyoz izlenen vakalar bildirilmiştir (85). Gelişen cerrahi teknikler ile solunumsal ve kozmetik sorunlara yol açan göğüs duvarı deformitelerinde azalma bildirilmiştir (65, 86, 87). Öte yandan, cerrahiden bağımsız olarak eşlik eden vertebral anomaliler ve bunun göğüs duvarı ekspansasyonuna etkisi sonucu solunum fonksiyonlarında bozulma olabilmektedir.

Yapılan etiyolojik incelemelere göre, uzun dönem solunumsal morbiditeler anatomik ve fonksiyonel olarak dört kategoride incelenmektedir (8) :

- 1) Üst solunum yolu fonksiyonel ve yapısal anomalileri,
- 2) GIS problemleri,
- 3) Disfaji ve aspirasyon,
- 4) Alt solunum yolu patolojileri,

Aşağıdaki metinde uzun dönem solunumsal morbiditelere yönelik etiyolojik nedenler ayrıntılı olarak irdelenmiştir.

2.8.6.1 Üst Solunum Yolu ile İlişkili Morbiditeler

2.8.6.1.1 Trakeomalazi

Yapılan çalışmalara göre, ÖA/TÖF nedeniyle ameliyat olmuş vakalar içinde trakeomalazi prevalansı klinik durumun ciddiyetiyle de ilişki olarak %37-75 arasında değişiklik göstermektedir (72, 81). Ciddi klinik trakeomalazinin %5-15 arasında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Geniş çaplı yapılan bir çalışmada ÖA/TÖF nedeniyle ameliyat olmuş vakaların %15'inde ciddi trakeomalazi izlendiği ve bunlarında %87'sinin büyük çoğunluğu trakeostomi olmak üzere aortopeksi gibi nadir cerrahi müdahaleler gerektirdiği belirtilmiştir (88).

Trakeomalazi, trakeal kartilaj dokuda zayıflık olmasına bağlı olarak özellikle ekspiryum ve öksürme sırasında ön ve arka duvarının çökmesi ile oluşan klinik durumdur. Klinik durum tutulan segment ve çökmenin derecesine göre farklılık gösterebilir. Havlar tarzda öksürük ve ekspiratuvar stridorla karakterizedir. Beslenme sırasında özofagusun dilate olarak trakea üzerinde bası uygulamasıyla ilişkili olarak semptomlar kötüleşebilmektedir. Ciddi trakeomalazinin olması durumunda ağlama ve beslenme sırasında havayolundaki obstrüksiyonun artışına bağlı olarak hayatı tehdit eden apne atakları gelişebilmektedir. Solunum yollarındaki sekresyonların atılmasında da sorun yaşanabilmektedir. Bu durum tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır (8). Tanı amaçlı bronkoskopik inceleme gerekmektedir. Çoğu vakada hayatın ilk yılları içinde kendini sınırlayarak iyileşebilmektedir (89). Apne atakları olan vakalarda non invazif pozitif basınçlı ventilasyonun yanı sıra ciddi vakalarda yaşla iyileşmenin olabileceği düşünülerek geçici olarak trakeostomi açılması gerekebilir (90). Solunum yetmezliği ile karakterize olan ve çok sık apneik atakların görüldüğü vakalarda cerrahi bir müdahale olan aortopeksi önerilmektedir (91).

2.8.6.1.2 Vokal Kord Disfonksiyonu

ÖA/TÖF onarımını takiben nadir de olsa bazı vakalarda tek veya çift taraflı olarak vokal kord parezisi (hipomobilité) veya paralizisi (immobilité) görülebilmektedir. Prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan araştırmalarda %3-20 arasında değişmektedir (83, 92-94). Klinik semptomları afoni, disfoni, zayıf veya kaba sesle ağlama şeklindedir. Yutma disfonksiyonuna yol açması durumunda beslenme ile öksürük veya boğulma izlenebilir. Bilateral olması halinde hayatı tehdit eden üst solunum yolu obstrüksiyonuna yol açmaktadır. Ameliyat sonrası ventilatörden ayrılamama da klinik bulgular arasındadır. Cerrahi girişim sırasında rekürren laringeal sinir ve vagus sinir hasarına veya postoperatif dönemde entübe kalma süresinin uzamasına bağlı olarak gelişebilmektedir. Torakoskopik yöntemle yapılan onarım sonrası daha sık görüldüğü belirtilen çalışmalar mevcuttur (95). Cerrahiden bağımsız olarak çoğu vakanın eşlik eden bir malformasyon olduğu düşünülmektedir (92). Bu nedenle, bazı otörler onarım öncesi laringoskopik yöntemle vokal kordların

incelenmesini önermektedir (94). Tek taraflı vokal kord disfonksiyonu zaman içerisinde kendi kendine düzelebilirken, çift taraflı vokal kord paralizilerinde trakeostomi açılması gerekmektedir (92-94).

2.8.6.1.3 Laringeal Kleft

ÖA/TÖF olan hastalar arasında laringeal kleft görülebileceğini belirten vaka çalışmaları mevcuttur. Tam olarak prevalansı bilinmemekle birlikte yapılan retrospektif bir çalışmada TÖF olan vakalarda %12 oranında izlendiği belirtilmiştir (82). Aynı çalışmada, laringeal kleft saptanan vakaların yarısında aspirasyonla uyumlu olan klinik bulgular tespit edilmiştir. Tekrarlayan hırıltı, pnömoni, aspirasyon ve disfaji durumunda akla gelmelidir. Tanı amaçlı, endoskopik inceleme önerilmektedir. Ek olarak, primer onarım sırasında endoskopi ile laringeal kleft varlığının incelenmesi önerilmektedir. Tespit edilmesi halinde erken dönemde cerrahi düzeltmeyle uzun dönemde ilişkili solunumsal sorunların engellenebileceği belirtilmektedir (82).

2.8.6.1.4 Trakeal Divertikül

ÖA/TÖF onarımı geçirmiş ve persistan solunumsal problemleri olan hastaların trakea arka duvarında divertikül izlendiği bildirilmiştir. Postoperatif dönemde geliştiği düşünülmeyle birlikte zamanla divertikülün genişleyerek semptomatik olduğu kanısı vardır. Trakea ve larinkste saptanan divertiküllerin içerisinde biriken oral sekresyonlar nedeniyle tekrarlayan pnömoniler gelişmektedir. Zaman içerisinde düzelme olmakla birlikte bazı vakalarda cerrahi müdahale gerekebilmektedir (96, 97).

2.8.6.2 Gastrointestinal Sistem Problemleri (GÖRH ve Özofageal Dismotilite)

GÖRH, ÖA/TÖF onarımı olan hastalarda görülen en sık komplikasyonlardan biridir. Prevalansı çalışmalara göre farklılık göstermekle birlikte %22 - %55 aralığında olduğu bildirilmiştir (98, 99). Yapılan bir çalışmada, solunumsal komplikasyonları olan hastaların %74'ünde eşlik eden GÖRH bulunduğu bildirilmiştir (100). Çoklu çalışmalara göre, GÖRH ile obstrüktif ventilasyon paterni, bebeklik döneminde geçirilen apneik ataklar ve 4 yaş altı geçirilmiş pnömoni

arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (1, 5, 101). GÖRH tanısının subjektif değerlendirilmesi çalışma verilerinin anlamlılığı açısından sınırlılık getirmektedir. Peetsold ve arkadaşları anti reflü cerrahi öyküsü olan hastaların restriktif ventilasyon paterninde solunum fonksiyonlarında bozulma saptamıştır (79). Öte yandan, anti reflü cerrahinin özofagus motilitesine olumsuz yönde etkisi nedeniyle sekresyonların ve gıdaların özofagusta kalma sürelerinin artması sonucu aspirasyon riskinin olabileceği belirtilmektedir (8).

Kusma, sternal yanma, regürjitasyon ve büyüme geriliği yanında bebeklerde hayatı tehdit eden aspirasyona ve apneik ataklara yol açabilir. Tekrarlayan kusma ve solunumsal semptomlar reflü kliniğine bağlı olarak gelişebilmektedir. Ayrıca, tekrarlayan kusmalar mukozal irritasyona bağlı anastomoz hattında striktür formasyonuna zemin hazırlamaktadır. ÖA/TÖF nedeniyle ameliyat olmuş hastalarda GÖRH kliniği açısından hayat boyu risk altındadır. ÖA/TÖF nedeniyle ameliyat olan hastalarda GÖRH ve solunumsal komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalara daha çok ihtiyaç olmasının yanında, GÖRH ile izlenen hastalarda solunumsal komplikasyonların görülme sıklığı açısından yapılan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalara göre GÖRH hastalarına eşlik eden solunumsal semptom ve bulguların sıklığı, persistan öksürük %8-75, hırıltı %14-40, bronşit %14-74, rekürren pnömoni %5-50, atelektazi >%90, bronşiektazi %17 ve havayolu hiperreaktivitesi %33-65 şeklindedir (98, 102). GÖRH solunum fonksiyonları üzerinde negatif etkiye rol açabilir. Bir çalışmada ÖA/TÖF nedeniyle izlenen ve GÖRH tespit edilen hastalarda FEV1, ciddi GÖRH olmayan hastalara göre daha düşük izlenmiştir (103).

ÖA/TÖF onarımı geçiren hastalarda görülen GÖRH patogenezinde, özofagusun motor fonksiyonlarında konjenital veya kalıcı zayıflık dışında birçok ek yapısal ve fonksiyonel faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir. ÖA/TÖF nedeniyle ameliyat olmuş tüm bebeklerde anormal peristaltik hareketleri olan özofagus izlenir ve bu durum dismotilite açısından risk teşkil eder (104). Özofagusun innervasyonunda olan kusur nedeniyle peristaltik hareketlerinde ve sfinkter fonksiyonlarında bozukluk olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (102, 105). Öte yandan geçirilen operasyona bağlı batın içi özofagusun kısa kalmasının, His açısının artmasının ve

sfinkterlerin yerinin değişmesinin de rol aldığı düşünölmektedir (56,57). GÖRH semptom ve bulguları operasyonun hemen sonrasına izlenebileceği gibi daha sonra da ortaya çıkabilir. Koivusalo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ÖA/TÖF nedeniyle ameliyat edilmiş hastaların ilk bir yaş içerisinde ve takip eden dönemde 3,5 ve 10 yaşlarında GÖRH açısından tetkik edilmek üzere endoskopi ve 18 saatlik PH monitorizasyonu yapılmış. Ve çalışmanın sonucunda 6 aylık %16,3, 1 yaşta %39,3, 5 yaşta %51,2 ve 10 yaşta %44,4 oranında GÖRH saptanmıştır (12). Aynı çalışmada, anti reflü cerrahi gerektiren, özofagoskopik incelemede orta ve ağır özofajit saptanan ve PH monitorizasyonunda reflü izlenen ciddi GÖRH sıklığı %46,1 olarak belirlenmiştir. Yaşla solunumsal semptomlar azalırken GÖRH'na bağlı semptomlarda artış izlendiği başka çalışmalar da mevcuttur (106). Hastalarda özellikle yutma güçlüğü ve sternal yanma şikayetlerinin olduğu görölmüştür (107-109). Persistan GÖRH nedeniyle ileri yaş grubunda yapılan endoskopik incelemelerde kronik asit maruziyetine bağlı olarak kolumnar metaplazi izlendiği ve bu durumun özofagus kanseri açısından risk teşkil ettiği belirtilmektedir (110, 111). Endoskopi sonrası yapılan biyopsi incelemelerinde ise Barret özofagus prevalansı %1,1-11,3 olarak belirtilmektedir (111). PH monitorizasyonu asidik karakterde olan reflüyü saptanmaya yönelikken, PH impedans testi alkali reflü tespit etmek amacıyla kullanılmaktadır. Reflü semptomları olan fakat PH monitorizasyonu ve impedans çalışmalarında GÖRH saptanamamış hastalarda baryumlu grafi ve gastroözofagoskopik incelemeler gerekebilir.

GÖRH tespit edilen hastalar için uygun uyku pozisyonunun önerilmesi yanında ilk basamak tedavi olarak gastrik asit supresyonu yaparak etki gösteren proton pompa inhibitörleri veya antiasit ilaçlar kullanılmaktadır. Bu hasta grubuna yönelik ilaç seçimi, doz düzenlemesi ve tedavi süresi tam olarak tanımlanmamıştır (9). Tedavi başarısı ve tedavinin bu hasta grubu üzerindeki olumsuz etkileri için çalışmalar yetersizdir. Asidik reflü tedavisine yönelik bahsi geçen ilaçlar alkali reflü kliniği üzerine etkisizdir. İlaç tedavisinin başarısız olduğu, alkali reflü tespit edilen ve özellikle tekrarlayan striktür gelişimi ve geniş aralıklı izole ÖA/TÖF olan vakalarda

reflü cerrahisi Nissen fundoplikasyonunun fayda sağladığı bildirilmektedir (108). Öte yandan, bu cerrahi müdahale distal özofageal motiliteyi bozarak solunumsal komplikasyonların artışına sebep olabilmektedir (99).

2.8.6.3 Yutma Disfonksiyonu ve Aspirasyon

ÖA/TÖF tanısıyla ameliyat olmuş bebeklerde ve çocuklarda solunumsal semptomların nedenlerden biri de yutma disfonksiyonu veya disfajidir. Bu hasta grubunda, yutma güçlüğü insidansı çeşitli çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte %21-84 aralığında değişmektedir (108, 110, 112). Yutma güçlüğü'nün etiolojisinde GÖRH, konjenital özofageal dismotilite ve özofajit gibi birçok durumun rol oynadığı düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, mevcut klinik durum ve cerrahi nedeniyle özofagusun innervasyon kusurunun ve düz kas yapısının bozuk olmasının da yutma güçlüğü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (105, 108). Tüm bunlar göz önüne alınarak değerlendirildiğinde yutma disfonksiyonuna eşlik eden aspirasyona yol açabilecek ek klinik patolojiler mevcuttur. Vokal kord parezisi veya paralizisi olan hastalarda eşlik eden yutma disfonksiyonunun varlığı, GÖR ve özofageal dismotilite, striktür veya trakeal divertikülü olanlarda üst solunum yolu sekresyonlarının birikmesi aspirasyon açısından risk faktörleridir (8, 70, 106). Yutma güçlüğü sonucunda gelişen aspirasyon nedeniyle tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları gelişebilmektedir. Tüm bu eşlik edebilecek etiolojik nedenler değerlendirilirken yutma güçlüğü'nün yanında reflü semptomlarının ve striktür ilişkili olabilecek takılma veya erken doygunluk hissi sorgulanmalıdır (9).

Yutma güçlüğü olan çocuklarının birçoğunun yavaş beslendikleri, katı gıdaları tercih etmedikleri, takılma hissini engellemek amacıyla yemekle su içtikleri veya beslenmeyi reddettikleri saptanmıştır (112, 113). Yutma güçlüğü ilişkili mevcut klinik durum nutrisyonel problemlere yol açarak büyüme geriliğine yol açmaktadır. Eşlik eden özofageal dismotilite ve striktür olması halinde yutma güçlüğü daha da belirgin olmakla birlikte yiyeceklerin özofagusta takılmasıyla sonuçlanabilir. Bu durum özellikle bebeklerde ve trakeomalazisi olanlarda ciddi solunum sıkıntısına yol açabilir (114).

Yutma güçlüğünden şüphelenilmesi durumunda divertikül, striktür gibi anatomik anomalilerin ve özofajitin varlığını araştırmak amacıyla endoskopik inceleme yapılmalıdır. Özellikle normal endoskopik incelemesi olanlarda manometrik inceleme ile özofageal dismotilite varlığı araştırılması önerilmektedir (102). Yutma sırasında aspirasyonun varlığını değerlendirmede, fonksiyonel ve morfoloik patolojilerin ayrımı için videofloroskopik yutma çalışmasının yardımcı olabileceği belirtilmektedir (113).

Ağızdan beslenmeye geçilmeden önce yutma fonksiyonları açısından hastaların değerlendirilmesi önerilmektedir (8). Tedavi altta yatan nedene bağlı olarak farklılık göstermektedir (12). Ağızdan yeteri kadar beslenemeyen ve büyüme geriliği izlenen hastalarda gastrostomi tüpü açılarak izlemi gerekebilmektedir (112). Genel olarak yutma güçlüğü zaman içerisinde regrese olmaktadır. Özofagustaki dismotilite devam etse de, artan yaşla birlikte yutma güçlüğüne sıklığının ve ciddiyetinin azaldığı saptanmıştır (114, 115). Yapılan retrospektif bir çalışmada, 1 yaş altı yutma güçlüğü %55, 5-11 yaş aralığında %17'ye kadar gerilerken adolesan dönemde benzer oranda stabil seyrettiği görülmüştür (14).

2.8.6.4 Alt Solunum Sistemi Patolojileri

2.8.6.4.1 Göğüs Duvarı Deformiteleri

ÖA/TÖF onarımında yaygın olarak uygulanan cerrahi teknik açık posterolateral torakotomidir. Bu cerrahi yaklaşım için nadiren kas ve kosta rezeksiyonu gerekmele birlikte uzun dönemde skolyoz, göğüs deformiteleri, omuz kaslarında zayıflık ve kanat skapula gibi toraks duvarına ait patolojiler gelişebilmektedir (85, 116, 117). Torakotomi ile ameliyat olan vakaların 5 yaş sonrası izleminde %6-50 aralığında değişen sıklıkta ciddi skolyoz görülebildiği bildirilmiştir (116-118). Göğüs deformiteleri akciğer gelişimini olumsuz yönde etkileyerek uzun dönemde restriktif akciğer hastalığına yol açabildiği bildirilmektedir. Bu durum, ilerleyen zamanlarda kronik akciğer yetmezliğine sebep olabileceği belirtilmiştir (118).

Son yıllarda gelişen torakoskopik cerrahi yaklaşımıyla toraks duvarına yapılan müdahale minimale indirildiğinden uzun dönem takiplerde göğüs

duvarı deformitelerinin görülme sıklığının azalacağı düşünülmektedir (119). Vertebral anomaliler sendromik bir durumun parçası olabileceği gibi cerrahi sonucu ortaya çıkan torakal vertebralin etkilenmesine bağlı olarak izlenebilmektedir. Erişkin vakalar arasında yapılan geniş çaplı bir çalışmada %45'inde vertebral anomali olduğu ve bunlarında %38'inin servikal vertebra tutulumu ile izlendiği belirtilmiştir (120).

2.8.6.4.2 Alt Solunum Yolu Yapısal Anomalileri

ÖA/TÖF nedeniyle ameliyat olmuş bebeklerde ve çocuklarda yapısal ve fonksiyonel havayolu anomalileri oldukça sıktır. Trakeomalazi ve bronkomalazi sıklıkla, ektopik veya atrezik bronş ve konjenital bronşiyal stenoz gibi anatomik anormallikler nadir olmak üzere görülebilir (6). Onarım öncesi tarama veya onarım sonrası persistan solunumsal semptomları olanlarda tanı amaçlı fleksibl bronkoskopi ile havayollarının değerlendirilmesi yapısal anormalliklerin saptanmasında yardımcı olabilmektedir. Trakeomalazi ve bronkomalazi reflü semptomlarını arttırabilir ve sekresyon atılımını zayıflatabilir. Bu durum küçük havayollarında tıkaça sebep olarak atelektazilerin gelişimine yol açabilir (8).

Ciddi trakeo-bronkomalazisi olan hastalarda inspiriyum ve ekspiriyum sırasında havayollarında kollaps olması nedeniyle solunumsal semptomlar ortaya çıkar. Havayollarındaki bu zayıflık, öksürmeyi zorlaştırarak sekresyonların atılımını zorlaştırır. Sekresyonların atılmaması solunum iş yükünü arttırarak solunum sıkıntısına neden olur (121). Trakeo-bronkomalazisi olan hastalara bronkodilatasyon amacıyla uygulanan beta agonist tedavisi paradoksik olarak stridor ve hırıltıyı arttırabilmektedir (122). Bu hastalara bronkodilatör tedavi verilirken ters etki göz önüne alınmalıdır. Ciddi havayolu kollapsı olan hastaların invazif olmayan pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi olabilir. Bu tedavi yaklaşımıyla oksijenizasyon sağlanabilir ve atelektazinin gelişmesi engellenebilmektedir. Sekresyonların atılmamasına bağlı olarak gelişen tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları gelişebileceği bilinmektedir (8).

2.8.6.4.3 Solunum Fonksiyonları

ÖA/TÖF nedeniyle ameliyat olmuş hastalarda çocukluk çağında ve erişkin dönemde solunum fonksiyonlarında bozulma yaygın olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, hastalara solunum fonksiyon testi (SFT) yapılmış FVC (Forced Vital Capacity), FEV1 (Forced Expiratory Volume in one second) ve FEF%25-75 (Forced Mid-expiratory Flow) değerleri anlamlı düşük olarak saptanmıştır (10, 14, 123, 124). Solunum fonksiyonlarındaki bozukluğun paterni yaş gruplarına göre de değişmektedir. Yaş ortalaması 13,7 olan hastalarda %35 restriktif ve %30 obstrüktif paternde bozukluk saptanırken (14), ortalama 10 yaşındaki hastalarda bu oran %17,3 restriktif ve %28,8 obstrüktif bulunmuştur (10).

Obstrüktif paternin eşlik eden yapısal anormallikler, bronşiyal reaktivite, atopi, astım ve GÖRH ile ilişkili olduğuna dair çoklu araştırmalar mevcuttur. Çalışmalara göre, prediktif faktörler ile aralarındaki korelasyonlar anlamlılık açısından farklılık göstermektedir (14).

Restriktif ventilasyon paterninin normal popülasyona göre çoklu potansiyel risk faktörleri tespit edilmiştir. Risk faktörlerinden biri skolyoz ve postoperatif kostal füzyon gibi konjenital veya kazanılmış vertebra ve göğüs duvarı deformiteleridir (125). Torakotomi sonrası akciğer gelişiminin olumsuz yönde olmasıyla ilişkilendirilmiştir (10). Ayrıca, aspirasyon ve tekrarlayan alt solunum yolları enfeksiyonları sonrası akciğer kalıcı şekillere yol açtığı düşünülmektedir (90, 125).

2.8.6.4.4 Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

Solunumsal komplikasyonlar arasında en yaygın olarak görülen klinik durumlardan biri de pnömonidir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarının prevalansı çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Yapılan bir meta analizde, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları prevalansının %9,5 ve %51,5 arasında olduğu izlenmiştir (72). Malstrom ve arkadaşları ile yapılan bir çalışmada, onarım sonrası en az bir kez alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme oranı %52 olarak tespit edilmiştir (14). Fransa'da yapılan çoklu merkezli bir çalışmada, onarım sonrası ilk 1 yıl içinde solunumsal nedenlerle yatış öyküsü olan hasta oranı %48 olarak tespit edilmiştir. (126). Pedersen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu oran %54,2 olarak

tespit edilmiştir (10). Kovesi ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, bronşit ve pnömoni prevalansının yaşla birlikte azaldığı tespit edilmiştir (80). Chetcuti ve arkadaşları, 18 yaşından sonrası pnömoni sıklığını %6 olarak saptanmıştır (5).

Pulmoner enfeksiyonların, eşlik eden primer solunum sistemi anomalileri, özofagus dismotilitesi, striktür, refistülizasyon gibi post operatif komplikasyonlar ve GÖR ile ilişkisini değerlendirmeye yönelik birçok hipotez ve hipotezler üzerine yapılan çalışmalar mevcuttur. Yapılan iki farklı çalışmanın verilerinin meta analizinde, ÖA/TÖF nedeniyle ameliyat olmuş hastalarda tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları için rölatif risk kontrol grubuna göre 2,2 tespit edilmiştir (14, 127). Artmış rölatif risk nedenleri multifaktöriyeldir. Eşlik eden trakeo-bronkomalazi, laringeal kleft gibi yapısal anomalilere bağlı sekresyonların etkili olarak atılamadığı ve bu durumun enfeksiyona zemin hazırladığı belirtilmektedir. Ek olarak, anatomik yapıların anormal olması nedeniyle aspirasyon riskinin arttığı öngörülmektedir. Postoperatif komplikasyonlarla ve özofagus yapısal bozukluğuyla ilişkili olarak gelişen alt solunum yolu enfeksiyonlarına ait patofizyolojik durum irdelendiğinde;

- 1) Özofagus dismotilitesine bağlı olarak sekresyonların yutulamayarak trakeadan aspirasyonunun,
- 2) GÖRH'nın varlığında hipofaringeal regürjitasyon kliniğinin ve yine GÖRH ile ilişkili olarak asit irritasyonuna bağlı gelişen striktürün,
- 3) Postoperatif takipler sırasında operasyon skarından komşu anatomik dokulara olan adezyonlar sonrası gelişen refistülizasyonun rol oynadığı düşünülmektedir (10, 14, 80, 128, 129).

Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların uygun takip, tanı ve tedavileri uzun dönem akciğer fonksiyonlarının korunması ve bronşiektazi gibi sekellerin engellenmesi açısından önem taşımaktadır (129).

2.8.6.4.5 Bronşiektazi

Bronşiektazi, ÖA/TÖF vakalarında hayatı olumsuz yöne etkileyen uzun dönemdeki takiplerde ciddi morbiditeye yol açan bir durumdur. Akciğer

fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyerek obstrüktif ve restriktif paternde ventilasyona sebep olabilmektedir. Prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte De Boer ve arkadaşlarının yaptığı ve yaş ortalamasının 3,8 olduğu bir çalışmada, 29 hastadan 4'ünün BT incelemesinde bronşektazi tespit edilmiştir (130). Cartabuke ve arkadaşlarının yaptığı ve yaş ortalaması 8 olan bir çalışmada, 43 hastanın 15'ine çekilen toraks BT incelemesinin 4'ünde bronşektazi ile uyumlu bulgular saptandığı bildirilmiştir (131). Alta yatan patolojilerle ilişkili olarak gelişen masif aspirasyonlara bağlı alt solunum yolu enfeksiyonları etiolojide suçlanmaktadır (130, 131).

2.8.6.4.6 Astım İlişkisi

ÖA/TÖF nedeniyle ameliyat olmuş hastalarda doktor tanımlı astım oldukça yaygındır. Yapılan bir meta analizde hastaların yaklaşık olarak %25'inin astım tanısı olduğu belirtilmiştir (72). Malstrom ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ÖA/TÖF onarımı olmuş adolesanların %22'sinde astım tanısı olduğu tespit edilmiş ve bu oran, ülke popülasyonlarındaki astım prevalansının iki katından daha fazla bulunmuştur (14). Yine aynı çalışmada, astım için prediktif risk faktörleri arasında olan alerjik rinit ve atopik dermatit sıklığı sırasıyla %15 ve %33 olarak tespit edilmiştir. Bu hasta grubunda normal popülasyona göre persistan öksürük, hırıltı, bronşiyal reaktivite, atopi ve obstrüktif ventilasyon paterninin görüldüğü çoklu çalışmalarla irdelenmiştir. Benzer klinik semptom ve bulguların astımda da izlendiği bilinmektedir. Solunumsal komplikasyonların etiolojisinde rol alan diğer nedenlerin bu semptomların oluşmasına yol açabildiği göz önüne alındığında astım ve ÖA/TÖF ilişkisinin değerlendirilmesi zorlaşmaktadır.

ÖA/TÖF nedeniyle ameliyat olan hastalar arasında artmış alerjik sensitizasyon hipotezi halen tartışmalıdır. Bu hipotezin öne sürülmesindeki neden, havayolu epitelinin bariyer fonksiyonun diğer mekanizmalarla zarar görerek yabancı inhalan maddelerin sensitizasyona yol açıp immüniteyi değiştirdiği yönündedir (129). Sistonen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ÖA onarımı geçirmiş erişkin hasta popülasyonunda, randomize seçilmiş kontrol grubuna göre anlamlı şekilde astım tanısı sıklığının yüksek olduğu belirtilmiştir (123). Aynı çalışmada, alerjik sensitizasyonun hasta

grubunda daha sık olduğu belirtilmiş ve deri prik test pozitif olanlar ile solunum semptomları ve yüksek total IgE düzeyinde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Öte yandan, Malstrom ve arkadaşları ile yapılan diğer bir çalışmada, bronşiyal reaktivite, solunum fonksiyon testleri ve deri prik testi arasında anlamlı korelasyon elde edilememiştir (14). Retrospektif olarak endobronşiyal biyopsi örnekleri, retiküler bazal membran kalınlığı ve dokudaki hücre hakimiyeti açısından değerlendirilmiş, astım ile uyumlu olabilecek remodeling paterni veya kronik inflamasyon gibi patohistolojik bulgulara rastlanmamıştır. İncelenen örneklerin %79'unda hafif ve orta bronşiyal inflamasyon bulguları tespit edildiği belirtilmiştir. Patohistolojik bulgular ile doktor tanı astım, solunum fonksiyon testleri, deri prik testi ve bronşiyal reaktivite arasında ilişki saptanmamıştır (14). Pedersen ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında, total IgE düzeyi ve deri prik test sonuçlarında anlamlı fark izlenmemiştir (10). Allerjik sensitizasyonun ve bronşiyal reaktivitenin uzun dönemli solunumsal komplikasyonları açısından risk faktörü olarak tespit edilmediği belirtilmiştir (10).

ÖA/TÖF nedeniyle ameliyat olmuş hastalarda en sık görülen gastrointestinal komplikasyon olan GÖRH'nın astımla olan ilişkisine yönelik 1500'ün üzerinde yayın mevcuttur. Astım tanı hastalar arasında GÖRH prevalansı çalışmalara göre %30 - %90 arasında değişmektedir. Astım ile GÖRH arasındaki ilişki potansiyel olarak iki yönlü olarak değerlendirilip, GÖRH'nın astım semptomlarını artmasının yanında astım varlığının da GÖRH semptomlarını arttığına yönelik korelasyon çalışmaları yapıldığı bilinmektedir (132, 133). Patofizyolojik olarak, GÖRH nedeniyle gelişen asidik regürjitasyonun özofagustaki vagal sinirleri uyararak komşu anatomik yapılar olan havayollarında konstriksiyona yol açtığı düşünülmektedir (133). Diğer bir neden ise, GÖRH nedeniyle olan mikro aspirasyonlar sonucunda bronkokonstriksiyonun ve bronşiyal inflamasyonun gelişmesi olarak görülmektedir (134). Yapılan deneysel çalışmalarda, regürjitasyon ve gece astım semptomları olan hastalara ampirik olarak reflü tedavisi başlanmış ve yaşam tarzlarında reflü semptomlarını azaltmaya yönelik tavsiyelere bulunulmuştur (135-137). Anti reflü tedavinin astım kliniğinin iyiye gitmesine yol açtığı tespit edilmiştir. Bu

hastaların astım semptomlarının ve pik ekspiratuar akım hızının %20 oranında düzeldiği ve oral steroid kullanımının yine %20 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Yarar sağlanan hastalarda anti reflü tedavisinin devam edilmesi önerilmektedir. Ampirik olarak başlanan anti reflü tedavisinden fayda görmeyen hastalarda sonlandırılmalıdır.

2.8.7 ÖA/TÖF Onarımı Olan Hastaların Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesi, Dünya Sağlık Örgütü tarafından kişilerin yaşadığı kültür ve değer yargıları çerçevesinde kendini gördüğü pozisyon ve bu durumun kendi amaçlarını, beklentilerini, standartlarını ve ilgilerini karşılayabilme durumudur. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ise bir hastalığın kişi ya da toplumlar üzerinde oluşturduğu algı ile ilgilidir. Bir hastalığa sahip kişilerin sosyal, fiziksel ve psikolojik açıdan sağlıklı olup olmadığıyla ilişkilidir. ÖA/TÖF onarımı olmuş hastalarda yaşam kalitesini fiziksel, psikolojik ve sosyal açıdan değerlendirmek üzere yapılan çoklu çalışmalar mevcuttur. Birkaç çalışmada, bu hasta grubunda fiziksel ve mental sağlık ve psikososyal gelişim açısından sağlıklı kontrol gruplarından farklı olmadığı bulunmuştur (138, 139). Fakat, yaşam kalitesini düşük olarak değerlendiren, fiziksel kısıtlamaların, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik problemlerin olduğunu belirten çalışmalar da vardır (140). Erişkinlerde yapılan başka bir çalışmada, ilerleyen yaşla birlikte bazı semptomların artmasıyla ilişkili olarak hastaların 1/3'ünün yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği belirtilmiştir (3, 138). Çocuklarda ise yutma güçlüğü'nün ve solunumsal semptomların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen en sık nedenler olduğu belirtilmiştir (99, 123).

2.8.8 Büyüme ve Gelişme Geriliği

ÖA/TÖF nedeniyle ameliyat olmuş hastalarda gelişimsel komplikasyonlara yönelik çalışmaların çoğu yaşamın ilk birkaç yılına yöneliktir. Bebeklerde büyüme ve gelişiminin olumsuz yönde etkilenmesi durumunda yaşam boyu nutrisyonel ve fiziksel zorluklar yaşayabileceği belirtilmiştir (30). Büyümede gecikmenin özellikle bebeklerde geliştiği belirtilmiş, ÖA/TÖF onarımı geçirmiş olan bebekler sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında büyüme ve psikomotor gelişim açısından anlamlı farklar izlenmiştir (11, 141). Büyüme ve gelişimdeki gerilik çocukluk çağında da devam edebilmektedir. Öte

yandan, yaşla birlikte yaşlılarını yakalama durumu söz konusudur. Bu durum, yutma güçlüğü gibi gastrointestinal komplikasyonların zaman içerisinde düzelmesiyle ilişkili olabilir. Bir çalışmada, 1 yaş altı hastaların kilolarının %70'inin 25 persentil altında iken 10 yaşında bu oranın %41'e gerilediği tespit edilmiştir. Hastaların sağlıklı kontrollerden oluşan gruba göre nörokognitif fonksiyonları belirgin düşük izlenmiştir (30). Otörler, bu hastaların erken dönemde büyüme ve gelişme açısından takip edilmesinin uzun dönem komplikasyonların sonuçları açısından yarar sağlayacağı kanaatinde dirler. 5 persentilin altında ağırlığı olan 1 yaş altı bebeklerde ve düşük sosyoekonomik durumda ailelerin çocuklarında sırasıyla kognitif ve motor puanlamada anlamlı düşüklük tespit edilmiştir (142). Faugli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hasta bebeklerin %31'inde mental sağlık problemi saptanmıştır (143). 21 adolesan vakanın değerlendirildiği bir çalışmada hepsinin nörogelişimsel olarak normal bulunmuştur (139). Fakat, bu yönde çok daha geniş çaplı ve yaş dağılımının uygun olduğu çalışmalar yapılması görüşü hakimdir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı öncülüğüyle Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı ve Çocuk Gastroenteroloji Bölümünün katkılarıyla 01.09.2018 - 31.12.2018 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.1 ETİK KURUL ONAYI

Bu araştırmanın etik kurul onayı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'na başvurularak, 15/08/2018 tarihinde 2018/0318 karar numarası ile alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm çocukların anne veya babalarına Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (Ek-B) imzalatılarak onayları sonrası araştırma sürecine başlanmıştır.

3.2 ÇALIŞMANIN KURGUSU

Hasta grubunu ÖA/TÖF nedeniyle ameliyat olmuş çocuklar ile kontrol grubunu GÖRH tanılı çocukların oluşturduğu gözlemsel ve analitik bir vaka kontrol çalışmasıdır. Genel olarak ÖA/TÖF nedeniyle ameliyat olmuş çocukların uzun dönem solunum yolu etkileniminin, solunum problemlerinin ve solunum fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. ÖA/TÖF nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle power analizi yapılamamış ve ulaşılabilen en az 30 olgunun araştırmaya dahil edilmesi planlanmıştır. Kontrol grubundaki olgu sayısı ise 20 olarak belirlenmiştir. ÖA/TÖF onarımı geçirmiş ve GÖRH tanı öyküsü olan hasta

grubu ile ÖA/TÖF ilişkisiz GÖRH tanısı olan kontrol grubunun solunum semptomları ve solunum fonksiyon testleri açısından karşılaştırılması planlanmıştır. Aynı zamanda, ÖA/TÖF onarımı geçirmiş vakalar retrospektif olarak değerlendirilerek solunum sistemi bulgularını etkileyen risk faktörlerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

3.3 HASTA GRUBU

Çalışmanın hasta grubu ÖA/TÖF nedeniyle hastanemiz çocuk cerrahisi kliniği tarafından ameliyat yapılmış olan ve çalışma amaçlı değerlendirilme tarihinde 6 ay ile 18 yaş arasındaki olgulardan oluşmaktadır. Çocuk Cerrahisi Kliniği son 13 yıllık kayıtları aracılığıyla 107 hasta ismine ve hastane sistemi kayıtlarından bu hastaların dosyalarına ve iletişim bilgilerine ulaşılmıştır. Hastalara telefon aracılığı ile ulaşılarak bilgilendirilmeleri amaçlanmıştır.

107 ÖA/TÖF tanılı hastanın hastane kayıtları incelendiğinde 14 hastanın öldüğü belirlenmiştir. 93 hastanın 21'inin sisteme kayıtlı telefon numarası bulunamamış ve 17'sinin sisteme kayıtlı olan telefon numaralarının geçerli olmadığı öğrenilmiştir. 12 olgunun sistemdeki telefon numaraları farklı günlerde ve günün farklı uygun saatlerinde toplamda üç kez aranmış fakat yanıt alınamamıştır. 8 olgunun görüşülen aile üyeleri şehir dışında yaşadıklarından dolayı araştırmaya katılamayacaklarını bildirmişlerdir. 5 olgu kontrole geldikleri zaman geri dönüş yapacaklarını bildirseler de tarafımıza başvuruları olmamıştır. 30 olgu araştırmaya dâhil edilmek üzere çocuk göğüs hastalıkları polikliniğine başvurmuştur. Olguların bir kısmı çocuk cerrahisi polikliniklerine kontrol amaçlı geldikleri gün tarafımıza yönlendirilmiştir. Hastaların 3'ü ise dış merkezlerde ameliyat yapılmış olup Göğüs Hastalıkları polikliniğine takip amaçlı başvuran hastalardan oluşmaktaydı. Sonuç olarak, ÖA/TÖF nedeniyle ameliyat olmuş ve takip edilen toplam 33 olgu hasta grubunu oluşturmaktadır.

Dâhil olma kriterleri

- 1) ÖA/TÖF onarımı olmuş hasta veya yakınlarına ulaşılarak 01.09.2018 – 31.12.2018 tarihleri arasında Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğimize başvuran

- 2) 6 ay ve 18 yaş arası hastalar
- 3) Araştırma konusunda anne ve/veya babalarından Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (Ek-B) alınmış olanlar

Dışlanma kriterleri

- 1) Mental retardasyonu olanlar
- 2) Nöromusküler hastalık olanlar
- 3) < 6 aylık ve > 18 yaş
- 4) Aileleri tarafından araştırmaya katılımı istenmeyerek Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formunu (Ek-B) imzalamayanlar

3.4 KONTROL GRUBU

Kontrol grubu, hastanemiz Çocuk Gastroenterolojisi Kliniğince ESPGHAN/NASPGHAN (the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) kılavuzlarına göre GÖRH tanısı almış, ÖA/TÖF tanısı olmayan ve tarafımıza araştırma amaçlı yönlendirilmiş olgulardan oluşmaktadır.

ESPGHAN/NASPGHAN kılavuzlarına göre (144);

Gastroözofageal reflü (GÖR) tanımı: Regürjitasyon ve kusmayla birlikte veya birlikte olmadan gastrik içeriğin özofagusa geçişi

GÖRH: GÖR'nün semptom ve komplikasyonlara yol açması şeklinde tanımlanmıştır. *Regüjitasyon:* Reflü ile özofagusa geçen içeriğin farinks veya ağıza gelmesidir.

GÖR'ye bağlı bebeklerde ve okul öncesi çocuklarda büyüme geriliği, beslenmeyi reddetme, irritabilite, distonik boyun postürü (Sandifer sendromu), tekrarlayan regürjitasyon ve kusma, yutma güçlüğü ve çocuklarda ve adolesanlarda bunlara ek olarak görülen epigastrik ağrı, göğüste yanma hissi ve ağrı, hematemez gibi genel ve gastrointestinal semptom ve bulguların varlığında GÖRH'ndan şüphelenilmesi önerilmektedir. Hırıltı, stridor, kronik öksürük ve seste kabalaşma havayolları ilişki diğer semptom ve bulgular arasındadır. Tanıya tedavi

yoluyla gidilmektedir. Beslenme ve hayat tarzı değişiklikleri ile düzelmenin görülmediği olgularda 4-8 hafta asit supresyon tedavisi önerilmektedir. Tedavi sonrası iyileşmenin olduğu olgular için GÖRH tanısı koyulabilmektedir. Tanıda altın standart inceleme yöntemi yoktur. Klinik ile tanı konulmaktadır. Asit supresyon tedavisi ile başarı sağlanamayan hastalarda endoskopik inceleme, PH 24 saatlik monitorizasyonu ve PH impedans testi önerilmektedir (144). Sintigrafi ve baryumlu grafi yapısal bozukluktan şüphelenilen vakalar için yapılması uygun görülmektedir. Kılavuzlara göre belirlenen bu tanısal yaklaşım doğrultusunda GÖRH tanısı almış vakalar kontrol grubunu oluşturmuştur.

Kontrol grubundaki vakaların, 6'sına klinik bulgular, 11'ine klinik bulgular ve endoskopi ve 3'üne klinik ve PH monitorizasyonu doğrultusunda tanı konulmuştur. Bunun yanı sıra, ayırıcı tanı amaçlı iki hastaya sintigrafi ve bir hastaya baryumlu özofagografi incelemelerinin yapıldığı öğrenilmiştir. Fakat, bu hastalarda yapısal bozukluklara veya dismotiliteye rastlanmamıştır.

Tarafımıza yönlendirilen olguların anne ve/veya babaları ile görüşülerek araştırma konusunda bilgi verilmiştir. Dahil olma kriterlerini karşılayan 20 olgu araştırmanın kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

Dahil olma kriterleri

- 1) Çocuk Gastroenterolojisi uzmanı tarafından ESPGHAN/NASPGHAN kılavuzlarına göre GÖRH tanısı konmuş, 6 ay ve 18 yaş aralığındaki hastalar
- 2) Araştırma konusunda anne ve/veya babalarından Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (Ek-B) alınanlar

Dışlanma kriterleri

- 1) Mental retardasyonu olanlar
- 2) Nöromusküler hastalık olanlar
- 3) <6 aylık ve >18 yaş olan olgular
- 4) Aileleri tarafından araştırmaya katılımı istenmeyerek Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formunu (Ek-B) imzalamayanlar

3.5 GÖRÜŞME FORMU VE ANAMNEZ BİLGİLERİ

Hasta grubuna yönelik, şimdiye kadar yapılan çalışmalara göre ÖA/TÖF onarımı olmuş hastalarda görülen solunumsal komplikasyonlar ve ilişkili olabilecek morbiditeler belirlenmiş ve görüşme formu (Ek-C) düzenlenmiştir. Anketin içeriği, prenatal, natal ve postnatal anamnez bilgileri, ÖA/TÖF tipi, operasyon zamanı ve şekli, eşlik eden anomaliler, cerrahi ve diğer komplikasyonlar, GÖRH öyküsü, öncesinde doktor tanılı allerjik hastalıkların varlığı ve solunumsal semptom ve bulgulara yönelik hazırlanmıştır.

Başvuruları sırasında kilo ve boyları ölçülmüş ve persentil ve beden kitle indeksi (BKI) hesaplanarak kaydedilmiştir. BKI, <5 persentil olanlar malnutre ve >95 persentil olanlar obezite olarak değerlendirilmiştir (145). Fizik muayeneleri de yapılmış fakat subjektif bir değerlendirme olacağından araştırmaya dahil edilmemiştir.

Prenatal ve natal anamnezde annenin gebelik yaşı, gebelik süresince bilinen hastalık ve ilaç kullanımının sorgulanması, antenatal ön tanı ve polihidramnioz varlığı, gebelik haftası, doğum şekli ve bebeğin doğum tartısı sorgulanmıştır. Postnatal anamnezde, yatış öyküsü ve tanı süreci ayrıntılı olarak araştırılmıştır. ÖA/TÖF tipi, operasyon zamanı, öncesinde ve sonrasında mekanik ventilasyon ihtiyacının olup olmadığı ve ek cerrahi girişimlerin varlığı sorgulanmıştır. Ulaşılamayan verilere çocuk cerrahisi kliniği tarafından ulaşılmaya çalışılmışsa da bir kısmının net verileri elde edilememiştir.

Solunumsal etkilenime yönelik olarak öksürük şikayetinin varlığı, sıklığı, karakteri ve tetikleyen faktörleri açısından ayrıntılı sorgulama yapılmıştır. Hırıltının eşlik edip etmediği klinik durum detaylandırılarak sorulmuştur. Öksürük, nefes darlığı ve hırıltı gibi solunumsal şikayetlerle acile başvurmalarını gerektirecek solunum sıkıntısı atağı ve bronkodilatör ve/veya inhale/sistemik steroid alma öyküsünün olup olmadığı ve olduysa, yılda ortalama kaç kez olduğu sorgulanmıştır. Trakeomalazi öyküsü, yol açabileceği inspiratuar stridor ve metalik öksürük kriter alınarak sorgulanmıştır ve/veya takiplerinde yapılan bronkoskopik inceleme ile tanısal bulguların varlığında mevcut olarak kabul edilmiştir.

Solunumsal nedenlerden dolayı kaç kez yatarak takip edildikleri ve son bir yıl içinde 3 veya 3'ten fazla pnömoni nedeniyle tedavi öyküsü olup olmadığı sorgulanmıştır. Takipleri sırasında bronkoskopik inceleme yapıp yapılmadığı, zamanı, endikasyonu, bulguları ve bronkoalveolar lavaj yapıldıysa sonuçları sistemde kayıtlı anamnez ve sonuç raporlarından öğrenilerek araştırmaya dahil edilmiştir. Hasta klinik bilgileri, ailenin ifadesi ve gözleminin yanı sıra hastane kayıt ve raporlarının ayrıntılı olarak incelenmesiyle düzenlenmiştir. İlgili sonuçlar veri tabanına kaydedilmiştir.

Kontrol grubuna yönelik olarak, kilo ve boy ölçümlerine ek olarak persentil ve BKİ hesaplamaları, GÖRH tanı yaşı, tanı yöntemi ve ilaç kullanımı sorgulanmıştır. Solunumsal semptom ve bulgulara ait veriler ailenin gözlemine ve sistemdeki anamnez kayıtlarına göre düzenlenmiştir (EK-D).

3.6 SPIROMETRİ VE ERKEN REVERSİBİLİTE TESTİ

Hasta ve kontrol grubundaki 6 yaş ve üzerindeki çocuklara Spirolab III Colour LCD cihazı ile spirometrik inceleme yapılmıştır. Bilgisayarda cihaza uyumlu olan WinspiroPRO 6,8 programı ile veriler kaydedilmiştir. Spirometri, Avrupa Solunum Derneği ve Amerika Toraks Derneği'nin önerilerine göre, SFT ünitesinde eğitilmiş ve deneyimli hastane personelimiz (hemşire) tarafından uygulanmıştır (146, 147). Ekshalasyonun birinci saniyesinde ölçülen zorlu ekspiryum hacmi FEV1, zorlu vital kapasite FVC ve ekshalasyonun %25-%75 volüm kapasitesinin ölçülerek değerlendirildiği FEF25-75% kaydedilmiştir. FEV1/FVC oranı dokümente edilmiştir. Spirometrik ölçümler değerlendirilerek bahsi geçen derneklerin kılavuzlarına göre yorumlanmıştır (148, 149).

Spirometri ile SFT, çocuklarda solunumsal hastalıkların değerlendirilmesinde önemlidir. Konvansiyonel değerler havayolu obstrüksiyonu, restriktif akciğer hastalıkları, göğüs duvarı deformiteleri ve solunumsal kaslarda zayıflık açısından tanı ve takip açısından kullanılmaktadır. Obstrüktif ventilasyon paterninde, FEV1, FEF25-75% ve PEFR azalmaktadır (148, 149). FEV1'in beklenen değer %80'den ve FEV1/FVC'in 85'ten az olması havayolu obstrüksiyonunu göstermektedir. FEF25-75% küçük havayollarındaki hava geçişini ifade etmektedir. Normal

fizik muayene bulguları ve FEV1'in normal olduğu durumlarda FEF25-75%, 65'ten düşük tespit edilebilmesi küçük havayollarında obstrüksiyonu göstermektedir. Restriktif ventilasyon paterninde ise FVC'nin %80'in altında ve FEV1/FVC oranının 85'ten fazla olduğu görülmektedir. Obstrüktif ve restriktif ventilasyon paterninin birlikte olduğu miks tipte azalmış FVC ve FEV1/FVC oranı görülmektedir.

Akciğer bazal fonksiyonlarına bakılmaksızın hasta ve kontrol grubundan bronşiyal reaktivitenin değerlendirilmesi amacıyla erken reversibilite testi istenmiştir. İlk spirometrik inceleme sonrası hastalar hastanemiz çocuk acil servisine yönlendirilmiştir. Bir doz salbutamol 2,5mg/2,5ml nebülizatör ile inhalasyon yoluyla verildikten 15-20 dakika sonra spirometrik inceleme tekrarlanmıştır. FEV1'deki %12 ve üzerindeki artış "reversibilite pozitif" olarak kabul edilmiştir.

3.7 EOZİNOFİL SAYISI VE YÜZDESİ

Hasta ve kontrol grubundaki olguların tam kan sayımında bakılan eozinofil sayısı ve yüzdesi araştırma kapsamına alınmıştır. Eozinofil ortalama değerleri her iki grupta hesaplanmıştır. Hastanemiz laboratuvarında, eozinofil sayısının 500/mm³'ten ve yüzdesinin %5'ten fazla olması eozinofili açısından anlamlı kabul edilmiştir.

3.8 SERUM TOTAL IgE DÜZEYİ

Hasta ve kontrol grubundaki olguların serum total IgE düzeyine, Abbot Architect Biyokimya Oto analizör cihazla in vitro immunoturbidometrik metod kullanılarak bakılmıştır. Mevcut yöntemle belirlenen yaşa göre referans üst limit değeri verilerin değerlendirilmesinde kullanılmıştır.

Normal Aralığın Üst Limiti (%95'lik dilim) (150)

Yenidoğan: 1,5 IU/mL

1 yaşa kadar: 15.0 IU/mL

1 – 5 yaş arası çocuklar: 60.0 IU/mL

6 – 9 yaş arası çocuklar: 90.0 IU/mL

10 – 15 yaş arası çocuklar: 200.0 IU/mL

Yetişkinler: 100.0 IU/mL

Hasta ve kontrol grubunda ortalama total IgE düzeyi hesaplanmış ve yaşa göre referans üst limit değerine göre normal ve yüksek olarak değerlendirilmiştir. Solunumsal semptom ve bulgular ile korelasyonun incelemesi de yapılmıştır.

3.9 EV TOZU SPESİFİK IgE DÜZEYİ

Hasta ve kontrol grubundaki tüm olguların, ev tozu akarı olan *D. farinae*'ya karşı spesifik IgE düzeylerine bakılmıştır. IMMULATE 2000 3g Allergy Sistem analizörlerine uygun spesifik IgE kiti kullanılarak serumda in vitro kantitatif ölçümleri ile sonuçlar elde edilmiştir. Bu yöntemle bakılan spesifik IgE düzeyinin <0,10 kU/l olduğu değerlerde kesin sayısal sonuç vermediği bilinmektedir. Kantitatif değerlerin yorumlanmasına yönelik iki farklı skorlama sistemi bulunmaktadır: Standart ve Uzatılmış Sınıflandırma Sistemi (150). Araştırmamızda ev tozu akarına karşı spesifik IgE düzeyi standart sınıflandırmaya göre değerlendirilmiştir (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Standart sınıflandırma sistemine göre kesme değerleri

Sınıf	kU/l	Tek Tek/Panel Alerjen(ler) İçin Reaktivite
0	<0,10	Yok veya ND*
0	0,10 – 0,34	Çok Düşük
I	0,35 -0,69	Düşük
II	0,70 – 3,49	Orta
III	3,50 – 17,49	Yüksek
IV	17,5 – 52,49	Çok Yüksek
V	52,5 – 99,99	Çok Yüksek
VI	≥ 100	Çok Yüksek

*ND: IMMUNALITE 2000 3gAllergy ile saptanamaz.

Allerjik hastalık semptomları ile allerjenlere yönelik bakılan spesifik IgE düzeyleri arasında anlamlı korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Spesifik IgE düzeylerinin düşük olması allerjik hastalık olmadığı anlamına gelmemekle birlikte tek başına yüksekliği de tanı koydurucu değildir. Allerjik

hastalıklara bağlı semptom ve bulguları olan hastalarda yüksek spesifik IgE düzeyleri tanı açısından destekleyicidir. Alt solunum yolu semptomları olan hastalarda spesifik aeroallerjenlere karşı IgE düzeyinin saptanması astım ve solunum fonksiyonlarındaki bozulma ile korelasyonun olduğu görülmüştür (151). Bu nedenle araştırmamızda destekleyici bulgu niteliğinde değerlendirmeye alınmıştır.

3.10 İSTATİSTİK

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma (s.s) , ortanca (medyan) ve minimum (min) – maksimum (maks) değerler kullanılmıştır. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında karşılaştırılırken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

ÖA onarımı geçirmiş 33 hasta araştırmaya katılmıştır. Yaş medyanı 6,7 yıl ve ortalaması 7,2 yıl (aralık 0,5 – 18 yıl) saptanmıştır. Hastaların 17'si erkek ve 16'sı kızdır. BKİ, hastaların 8'inde (%24,4) 5 persentilin altındadır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Demografik veriler ve BKİ persentilleri

	Hasta Grubu	
	n	%
Yaş medyanı (Aralık)	6,7 (0,5-18)	
Cinsiyet		
Kız	16	48
Erkek	17	52
BKİ		
< 5 persentil	8	24,4
5 – 95 persentil	23	69,6
>95 persentil	2	6

Hastaların 23'ünde (%69,7) antenatal dönemde polihidramniosis olduğu öğrenilmiştir (Tablo 4.2). Prenatal dönemde tanı alan tüm hastaların polihidramniosis olduğu bulunmuş ve polihidramniosis bulunanların da %43,4'ününün (10/23) prenatal tanı aldığı saptanmıştır. Hastaların 14'ünde (%42,5) erken doğum tespit edilmiş fakat ciddi prematüritesi olan hastaya rastlanmamıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Prenatal, natal ve postnatal özellikler

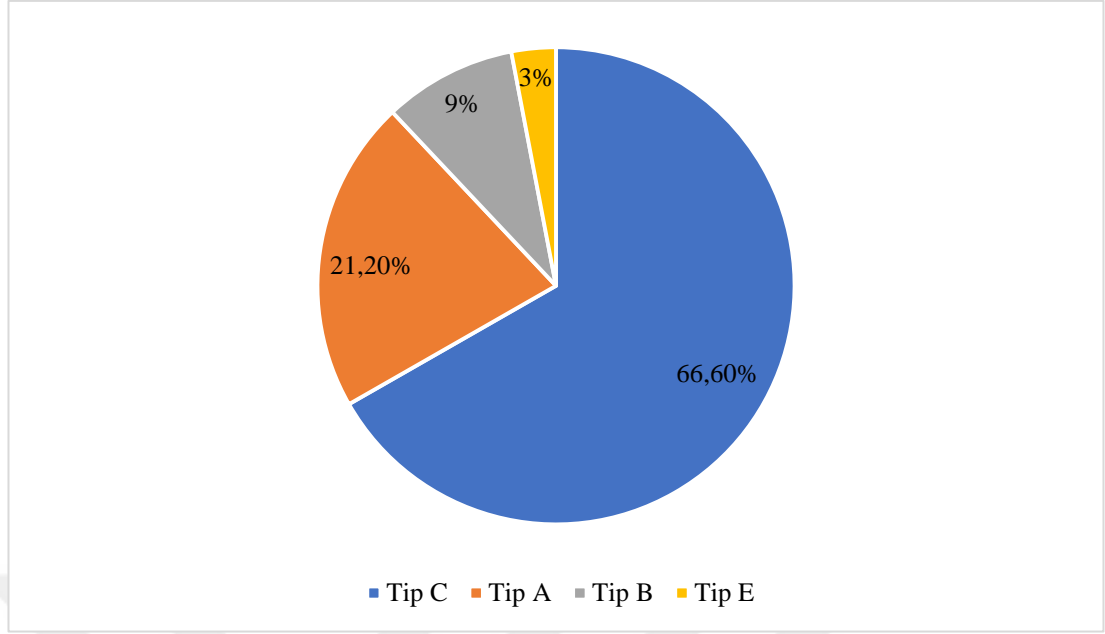
	Hasta Grubu	
	n	%
Anne Gebelik Yaşı (yıl)		
<18	2	6,2
18-35	25	75
>35	6	18,7
Polihidramnion	23	69,7
Prenatal Tanı	10	30,3
Doğum Zamanı		
<i>Term</i>	19	57,5
<i>Preterm (GH)</i>	14	42,4
-Geç Preterm (34 – 37)	8	24
-Orta Preterm (32 -33+6)	4	12
-Çok Preterm (28 – 31+6)	2	6
-Ciddi Preterm (<28)	-	-
Doğum Şekli		
Normal Spontan Doğum	8	24,2
Sezaryan Doğum	25	75,4
Doğum Tartısı Ortalaması (gr) (standart sapma/ aralık)	2403 (\pm 867,8/ 1240 – 5000)	
1500 - 2500 gr	14	42,4
1000 - 1499 gr	6	18,1
<1000 gr	-	-

Yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) yatış süresi medyanı 30 gün (aralık 10-200 gün) olarak bulunmuştur. Hastaların %85,7'sinin (24/28) postoperatif dönemde entübe izlendiği belirlenmiştir. Entübe kalış süresi medyanı 10 gün (aralık 1 – 48 gün) saptanmıştır (Tablo 4.3). Entübe olan hastaların %83,3'ünün (20/24) 5 günden fazla mekanik ventilatör (MV) ihtiyacının olduğu öğrenilmiştir.

Tablo 4.3: Cerrahi ve YDYBÜ'si yatış dönemi

	Hasta Grubu	
	n	%
YDYBÜ Yatış Süresi (gün)	30 (10-200)	
-Medyan (min-maks)		
Operasyon Dönemi		
Yenidoğan (< 28 gün)	23	69,7
Bebeklik (< 2 yaş)	8	24,2
Çocukluk (2 - 12 yaş)	1	3,0
Ergenlik (> 12 yaş)	1	3,0
İnvazif Mekanik Ventilator İhtiyacı		
Onarım Öncesi	12/28	42,8
Onarım Sonrası	24/28	85,7
Entübe Kalış Süresi (gün)	14,86±13,37	
(medyan/aralık)	(10/1-48)	
≤ 5 gün	4/24	16,6
> 5 gün	20/24	83,3

Gross sınıflandırmasına göre, hastaların %66,6'sı (22/33) tip C, %21,1'i (7/33) tip A, %9'u (3/33) tip B ve %3'ü (1/33) tip E olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.1). Hastaların %66,6'sının (22/33) erken primer onarım, %12,2'sinin (4/33) geç primer onarım ve %21,1'sinin (7/33) özofagus replasman cerrahisi geçirdikleri saptanmıştır (Tablo 4.4). Kısa dönem solunumsal semptom ve bulgularla ilişkili olan erken cerrahi komplikasyonlardan hastaların %54,5'inde (18/33) striktür, %6'sında (2/33) anastomotik kaçak ve %3'ünde (1/33) refistülizasyon gelişmiştir. Hastaların %72,7'sinde (24/33) GÖRH saptanmış ve bunların da %29,1'ine (7/24) anti reflü ameliyatı uygulanmıştır. GÖRH'nın striktürün etiolojisinde rol oynadığı bilindiğinden, GÖRH olanlar arasında striktür komplikasyon varlığı araştırılmıştır. GÖRH olanların (24/33) %66,6'sında (16/24) striktür geliştiği tespit edilmiştir. Postoperatif takip döneminde hastaların %75,7'sine (25/33) özofagogastroskopik inceleme yapılmış ve %20'sinde (5/25) özofajit saptanmıştır (Tablo 4.4).



Şekil 4.1: ÖA tipleri görülme oranları

Tablo 4.4: ÖA operasyon tipleri, cerrahi komplikasyonları ve endoskopi bulguları

	Hasta Grubu	
	n	%
Operasyon Tipi		
Erken primer onarım	22	66,6
Geç primer onarım	4	12,2
Özofagus replasman cerrahisi	7	21,1
Cerrahi Komplikasyonlar		
Striktür	18	54,5
Anastomotik kaçak	2	6
Refistülizasyon	1	3
Disfaji	24	72,7
GÖRH	24	72,7
Özofagogastroskopik Bulgular		
Normal	6/25	24
Striktür	12/25	48
Özofajit	3/25	12
Striktür + Özofajit	2/25	8
Striktür + Sliding Herni	1/25	4
TÖF	1/25	4

Hastalarımızın %57,5'inde (19/33) eşlik eden doğumsal anomali vardı. En sık kardiyovasküler sistem (KVS) anomalilerinin eşlik ettiği görülmüştür (12/33, %36,3). Eşlik eden diğer sistem anomalileri sırasıyla vertebra anomalileri %24,2, ekstremitte anomalileri %21,2, Üriner sistem anomalileri %18,1, GIS anomalileri %15,1 ve diğerleri %15 olarak bulunmuştur (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Eşlik eden konjenital anomaliler ve görülme oranları

Eşlik Eden Konjenital Anomaliler (n=19/33, %57,5)
Kardiyovasküler sistem anomalileri (n:12, %36,3)
<ul style="list-style-type: none">• Atriyal septal defekt (%50)• Ventriküler septal defekt (%6,6)• Patent duktus arteriosus (%25)• Patent foramen ovale (%16,6)• Vasküler anomaliler (%50)
Üriner sistem anomalileri (n:6, %18,1)
<ul style="list-style-type: none">• Tek taraflı renal agenezi• Vezikoüretal reflü• At nalı böbrek• Üretral darlık• Hipospadias
GIS anomalileri (n:5, %15,1)
<ul style="list-style-type: none">• Anal atrezi• Duodenal atrezi
Ekstremitte anomalileri (n:7, %21,2)
<ul style="list-style-type: none">• Polidaktili• Radyal agenezi• Baş parmak yokluğu• Parmaklarda şekil bozuklukları• Displastik kalça çıkığı
Vertebral anomaliler (n:8, %24,2)
<ul style="list-style-type: none">• Skolyoz• Sakral agenezi• Gergin omurilik sendromu• Orta hat füzyon defekti
Diğer (n:5, %15,1)
<ul style="list-style-type: none">• Hidrosefali• Aksesuar dalak• Tek umbilikal arter• Annüler pankreas• Kulak deformitesi

Solunumsal komplikasyonlar, sıklığı, eşlik eden diğer durumlar ve allerjik hastalık öyküsü oranları tablo 4.6'da verilmiştir. Hastaların %84,8'inde

(28/33) öksürük şikayeti vardı. Tüm hastalar arasında %21,2'inde (7/33) 4 haftayı geçen kronik öksürük şeklindeydi. Hırıltının da %51,5'inde (17/33) olduğu belirlenmiştir. Son bir yıl içinde 21 hasta (%63,6) öksürük, hırıltı ve solunum sıkıntısı nedeniyle çocuk acil servisine başvurmuş ve bu hastaların ortalama atak sayısı 3,8/yıl olarak bulunmuştur. Yine son bir yılda hastaların %24,2'si (8/33) 3 veya 3'ten fazla alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmişti. Hastaların %63,6'sında (21/33) hayatlarının herhangi bir döneminde solunumsal nedenlerle en az bir kez hastaneye yatış öyküsü vardı ve yatış sayısı ortalaması 3,76 olarak saptanmıştır.

Tablo 4.6: Solunumsal komplikasyonların sıklığı ve allerjik hastalıkların varlığı

	Hasta Grubu n	%
Öksürük	28/33	84,8
Kronik öksürük (>4 hafta)	7/28	25
Tekrarlayan öksürük	21/28	75
Hırıltı	17/33	51,5
Solunum Sıkıntısı	21/33	63,6
Atağı		
Solunumsal Nedenlere	21/33	63,6
Bağlı Hastaneye Yatış		
Tekrarlayan pnömoni	8/33	24,2
(Yılda ≥ 3 defa)		
Doktor tanılı		
Astım	11/33	33,3
Allerjik rinit	4/33	12,1
Atopik dermatit	1/33	3
Göğüs Deformitesi	7/33	21,2
Skolyoz	4/33	12,1
Pektus karinatum	2/33	6
Pektus ekskavatum	1/33	3
Aspirasyon pnömonisi	9/33	27,2
Trakeomalazi	6/33	18,1

Hastalar arasında son bir yıl içinde solunum sıkıntısı atağı geçirme öyküsü olanların yaş ortalaması 5,1 yıl ve tekrarlayan pnömoni öyküsü olanların

yaş ortalaması 4,9 yıl olarak tespit edilmiştir. Solunumsal semptom ve bulgular 5 yıl altı ve üstü yaş grupları arasında karşılaştırılmış ve yaş grupları arasında görülme sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Yaş gruplarına göre solunumsal semptom ve bulguların görülme oranları

	≤5 yaş Toplam n=18 n (%)	>5 yaş Toplam n=15 n (%)	p
Öksürük	14 (%77,7)	14 (%93,3)	0,215
Hırıltı	10 (%58,8)	7 (%46,6)	0,492
Tekrarlayan Pnömoni	4 (%22,2)	4 (%26,6)	0,767
Solunum Sıkıntısı Atağı (Ortalaması ± Standart sapma)	2,9 ± 2,3	4,8 ± 5,9	0,515
Yatış Sayısı (Ortalaması ± Standart sapma)	3,36 ± 2,5	4,2 ± 3,3	0,747

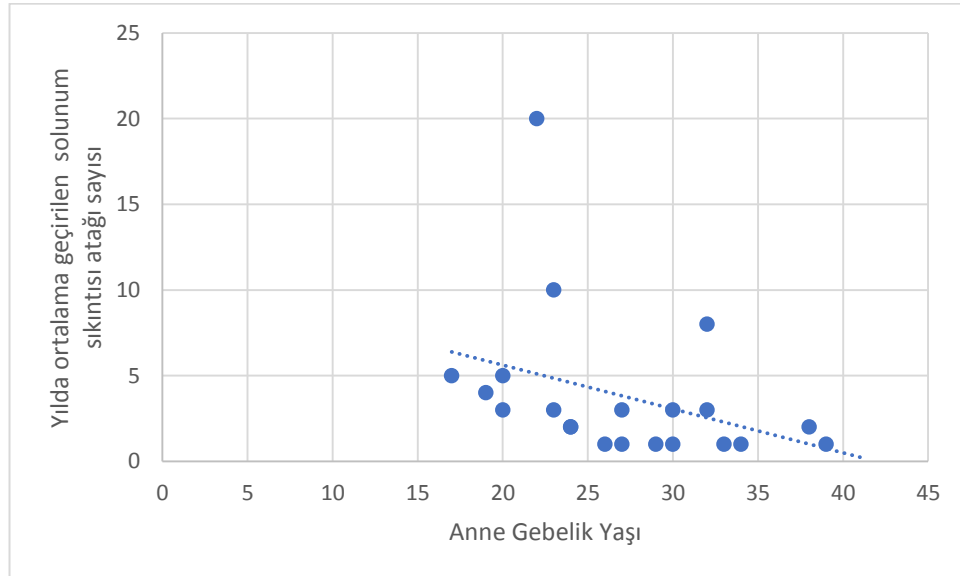
Hastaların takiplerinde tekrarlayan hırıltı ve solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle %33,3'üne (11/33) bronkoskopik inceleme yapılmıştı. Rekürren pnömoni nedeniyle yapılan bronkoskopik inceleme bulguları, 4 hastada trakeomalazi ve bir hastada refistül şeklindeydi.

Hastalarımızın prenatal, natal ve postnatal özellikleri ile solunumsal semptom ve bulgular arasında ilişki olup olmadığı incelendi. GH, doğum tartısı, postoperatif MV ihtiyacı ve entübe kalış süreleri ile öksürük, hırıltı, tekrarlayan pnömoni, yılda ortalama geçirilen solunum sıkıntısı atağı sayısı ve solunumsal nedenlere bağlı yatış öyküsü arasında anlamlı sonuçlar bulunamamıştır. Benzer şekilde gebelik yaşı ve YDYBÜ yatış süresi ile öksürük, hırıltı ve tekrarlayan pnömoni açısından anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Hastaların solunumsal semptom ve bulgularıyla prenatal, natal ve postnatal, yoğun bakımda kalış özellikleri ile ilgili faktörler ve atrezi tipi arasındaki ilişki

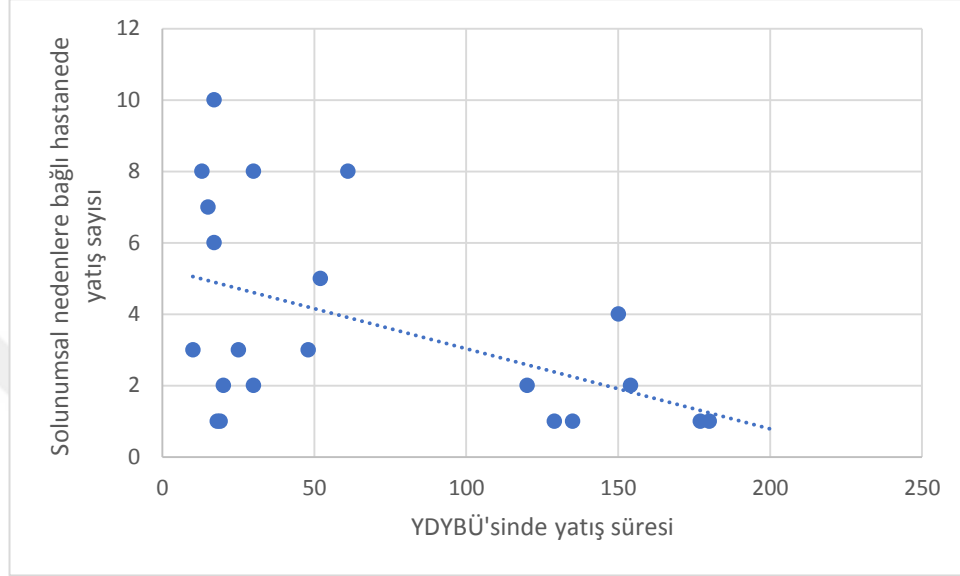
p	Öksürük	Hırıltı	Tekrarlayan Pnömoni	Atak Sayısı	Yatış Sayısı
Anne Gebelik Yaşı	0,827	0,478	0,254	0,005	0,323
GH	0,905	0,946	0,746	0,930	0,493
Doğum Ağırlığı	0,698	0,704	0,810	0,841	0,409
YDYBÜ Yatış Süresi	0,546	0,664	0,333	0,621	0,030
Postop. MV İhtiyacı	0,508	0,809	0,212	0,655	0,201
Entübe Kalış Süresi	0,296	0,292	0,950	0,128	0,500
ÖA Tipi	0,072	0,078	0,242	0,156	0,495

Anne gebelik yaşı ile yılda ortalama geçirilen solunum sıkıntısı atağı sayısı arasındaki ilişkiye bakıldığında negatif yönlü orta derecede ($r=-0,586$) anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür ($p=0,005$). Anne yaşı arttıkça hastaların bir yılda geçirdikleri ortalama solunum sıkıntısı atağı sayısı azalmaktadır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Anne gebelik yaşı ile yılda ortalama geçirilen solunum sıkıntısı atağı sayısı arasındaki negatif yönlü korelasyonu gösteren dağılım grafisi

Hastalarımızın YDYBÜ'nde yatış süresi ile solunumsal nedenlerle hastaneye yatış sayıları arasında negatif yönde orta derecede ($r:-0,474$) anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır ($p:0,030$). YDYBÜ'ndeki yatış süresi arttıkça solunumsal nedenlere bağlı yatış sayısının azaldığı saptandı (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: YDYBÜ yatış süresi ile solunumsal nedenlere bağlı yatış sayısı arasındaki negatif yönlü korelasyonu gösteren dağılım grafisi

ÖA tipleri ile öksürük, hırıltı, tekrarlayan pnömoni, yılda ortalama geçirilen solunum sıkıntısı atağı sayısı ve solunumsal nedenlere bağlı yatış sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.8). Operasyon tiplerine göre öksürük, hırıltı ve tekrarlayan pnömoni oranları karşılaştırılmıştır. Buna göre; erken primer onarım yapılan hastalarda hırıltının görülme oranı (%71,4) diğer operasyon tiplerine göre daha yüksektir ($p=0,015$).

Eşlik eden konjenital anomaliler ile solunumsal semptom ve bulgular karşılaştırıldığında KVS anomalisi olan hastalarda öksürük, hırıltı ve tekrarlayan pnömoni açısından oranlarında bir artış saptanmamıştır. Ancak, yılda geçirilen ortalama solunum sıkıntısı atağı sayısı ve hastaneye yatış sayısı arasındaki korelasyon incelendiğinde; kardiyovasküler anomalisi olanların, solunumsal nedenlere bağlı yatış sayısı ($2,20\pm 1,40$) olmayanlara ($5,18\pm 3,25$) göre daha düşük bulunmuştur ($p=0,035$) (Tablo 4.9).

Hastaların 24'ünde (%72,4) disfaji ve 18'inde (%54,5) striktür öyküsü mevcuttur. Disfajisi olanların %87,5'inde (21/24) öksürük, %54,1'inde (13/24) hırıltı, %25'inde (6/24) tekrarlayan pnömoni, %70,8'inde (17/24) solunum sıkıntısı atağı ve %62,5'inde (15/24) solunumsal nedenlerle yatış öyküsü vardı. Striktürü olanların ise %88,2'sinde (16/18) öksürük, %58,8'inde (11/18) hırıltı, %23,5'inde (4/18) tekrarlayan pnömoni, %70,5'inde (13/18) solunum sıkıntısı atağı ve %58,8'inde (10/18) solunumsal nedenlerle yatış öyküsü vardı. Disfajiye ve striktüre sahip olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında solunumsal semptom ve bulguların (öksürük, hırıltı, tekrarlayan pnömoni, yılda ortalama geçirilen solunum sıkıntısı atağı sayısı ve yatış sayısı) görülme oranı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Eşlik eden anomali ve/veya cerrahi komplikasyonların varlığı ile solunumsal semptom ve bulguların görülme oranı arasındaki farkın anlamlılığı

p	Öksürük	Hırıltı	Rekürren Pnömoni	Atak Sayısı	Yatış Sayısı
KVS* Anomalisi	0,854	0,314	0,939	0,157	0,035
Striktür	0,478	0,162	0,767	0,399	0,099
Disfaji	0,488	0,538	0,868	0,712	0,154
GÖRH*	0,778	0,380	0,456	0,492	0,263
Trakeomalazi	0,943	0,100	0,793	0,283	0,452
Göğüs Deformitesi	0,208	0,810	0,763	0,270	0,387

* KVS : Kardiyovasküler sistem

* GÖRH : Gastroözophageal reflü hastalığı

Striktürü olanlar arasında yılda ortalama geçirilen atak sayısı ve yatış sayısı (sırasıyla $4,36 \pm 5,11$ ve $4,82 \pm 3,28$) olmayanlara göre (sırasıyla $2,71 \pm 2,50$ ve $2,60 \pm 2,01$) rakamsal olarak daha yüksek bulunmuştur fakat istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,399$, $p=0,099$).

Hastaların 4'üne klinik; 3'üne sadece endoskopik inceleme; 1'ine sadece PH monitorizasyonu; 1'ine sadece mide özofagus grafisi; 2'sine PH monitorizasyonu ve sintigrafi; 5'ine PH monitorizasyonu, sintigrafi ve endoskopi; 4'üne mide özofagus grafisi ve endoskopi ve 3'üne PH monitorizasyonu, sintigrafi ve endoskopi ile GÖRH tanısı konulduğu tespit

edildi. Hastaların toplamda %72,7'sinde (24/33) GÖRH ile uyumlu semptom ve bulgular izlenmiştir. Bu hastalarında %29,1'inde (7/24) anti reflü cerrahisi uygulanmıştır. GÖRH olanların %87,5'inde (21/24) öksürük, %54,1'inde (13/24) hırıltı, %20,8'inde (5/24) tekrarlayan pnömoni, %70,8'inde (17/24) solunum sıkıntısı atağı ve %62,5'inde (15/24) solunumsal nedenlerle yatış öyküsü vardı. GÖRH olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında solunumsal semptom ve bulguların (öksürük, hırıltı, tekrarlayan pnömoni, yılda ortalama geçirilen solunum sıkıntısı atağı sayısı ve yatış sayısı) görülme oranı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.9).

Hastaların 2'sine klinik ve 4'üne bronkoskopik incelemeler sonucunda toplamda 6'sına (%18,1) trakeomalazi tanısı konulduğu belirlenmiştir. Trakeomalazi saptanan hastalarla trakeomalazi saptanmayan hastalar arasında solunumsal semptomların ve bulguların (öksürük, hırıltı, tekrarlayan pnömoni, yılda ortalama geçirilen solunum sıkıntısı atağı sayısı ve yatış sayısı) görülme oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.9).

Hastaların 7'sinde (%21,2) göğüs deformitesi bulunmaktadır. Göğüs deformitesi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığına solunumsal semptom ve bulguların (öksürük, hırıltı, tekrarlayan pnömoni, yılda ortalama geçirilen solunum sıkıntısı atağı sayısı ve yatış sayısı) görülmesi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.9).

Göğüs deformitesi olan (n=6) ve olmayan (n=9) hastaların SFT sonuçları (FEV1, FVC, FEV1/FVC) arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Göğüs deformitesi varlığına göre FEV1, FVC ve FEV1/FVC değerleri

		Göğüs deformitesi					p
		Ort	s.s.	Medyan	Min	Maks	
FEV1	Var	64,17	±25,02	53,50	46,00	113,00	0,479
	Yok	66,67	±15,11	65,00	43,00	88,00	
FVC	Var	61,33	±23,24	49,00	48,00	106,00	0,637
	Yok	61,44	±14,28	60,00	38,00	83,00	
FEV1/FVC	Var	102,50	±5,54	103,50	93,00	109,00	0,074
	Yok	106,11	±7,87	110,00	87,00	112,00	

Hastalarımızın ortalama eozinofil sayısı 266,6 /mm³, ortalama total IgE düzeyi ise 14,6 IU/mL bulunmuştur. Sadece iki hastada yaşa göre total IgE düzeyi yüksek saptanmıştır. Ev tozu akarı (*D. farinae*) spesifik IgE düzeylerine bakıldığında hiçbir hastada yüksek saptanmamıştır.

GÖRH tanısı olan hastalarımız (n=24) ile GÖRH olan kontrol grubu (n=20) arasında solunumsal semptom ve bulgular açısından karşılaştırmalı değerlendirme yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında öksürük ve hırıltı şikayetlerinin varlığı karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 4.11). Hasta ve kontrol grupları arasında öksürük semptomunun başlama yaşı karşılaştırıldığında, hasta grubunda (15,24±15,23 ay) kontrol grubuna göre (42,60±38,90 ay) daha küçük yaşta başladığı saptanmıştır (p=0,022).

Gruplar arasında yılda ortalama geçirilen solunum sıkıntısı atağı ve solunumsal nedenlere bağlı yatış öyküsü karşılaştırılmıştır (Tablo 4.11). Buna göre hasta grubunda solunumsal nedenlere bağlı yatış öyküsü oranı (%62,50) kontrol grubuna göre (%25) daha yüksektir (p=0,013).

Aspirasyon pnömonisi öyküsü oranları karşılaştırıldığında; hasta grubunda (%27,27) kontrol grubuna göre (%5) daha yüksektir (p=0,045) (Tablo 4.11).

Hasta grubunda doktor tanılı astım olan 9 (%37,5) hasta ve kontrol grubunda 8 (%40) olgu bulunmaktadır. Hasta ve kontrol grubu arasında yılda ortalama geçirilen solunum sıkıntısı atağı sayısı ve solunumsal nedenlere bağlı yatış sayısı arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.11).

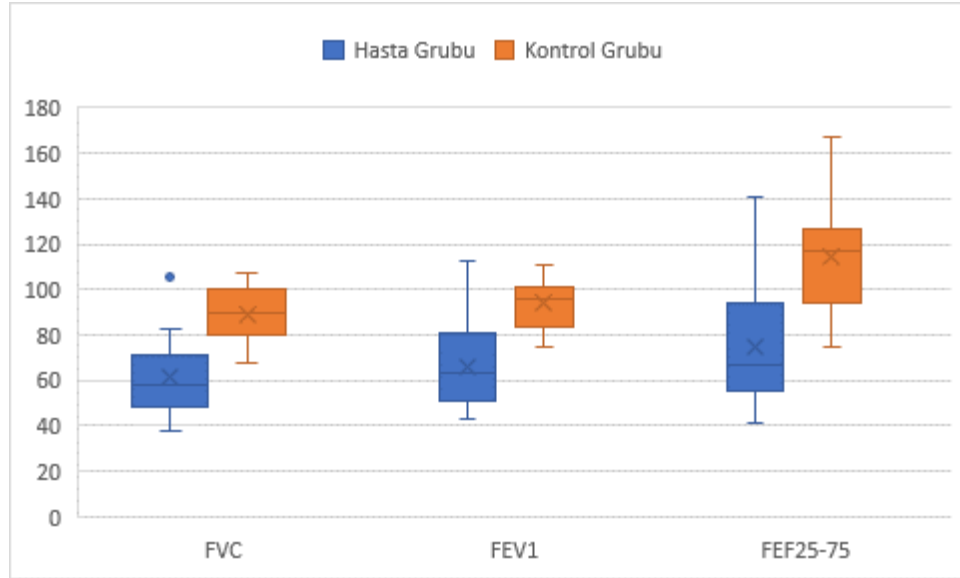
Tablo 4.11: Hasta ve kontrol grupları arasında solunumsal semptom ve bulguların görülme oranları ve karşılaştırılması

	Hasta Grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)	p
Öksürük	21 (87,5)	15 (75)	0,284
Hırıltı	13 (54,1)	10 (66,6)	0,532
Solunum Sıkıntısı Atağı Öyküsü	17 (70,8)	10 (66,6)	0,784
Solunumsal Nedenlerle Yatış Öyküsü	15 (62,5)	5 (25)	0,013
Aspirasyon Öyküsü	9 (27,2)	1 (5)	0,045

Hasta grubunda 15 ve kontrol grubunda 18 olguya SFT aracılığıyla reversibilite yapılmıştır ve gruplar arasında elde edilen spirometrik değerler (FEV1, FVC, FEV1/FVC ve FEF 25-75) karşılaştırılmıştır. SFT yapılan yaş ortalaması hasta grubunda 9,5 yıl ve kontrol grubunda 10,7 yıl olarak saptanmıştır (p:0,120). Spirometrik incelemeye göre, FVC, FEV1 ve FEF25-75 prediktif yüzdeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p<0,001) (Şekil 4.4). Hasta grubunda 15 olgunun 9'unda (%60), kontrol grubunda 17 olgunun 6'sında (%35) reversibilite testi pozitif (Δ FEV1 \geq 12,%) bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,065) (Tablo 4.12).

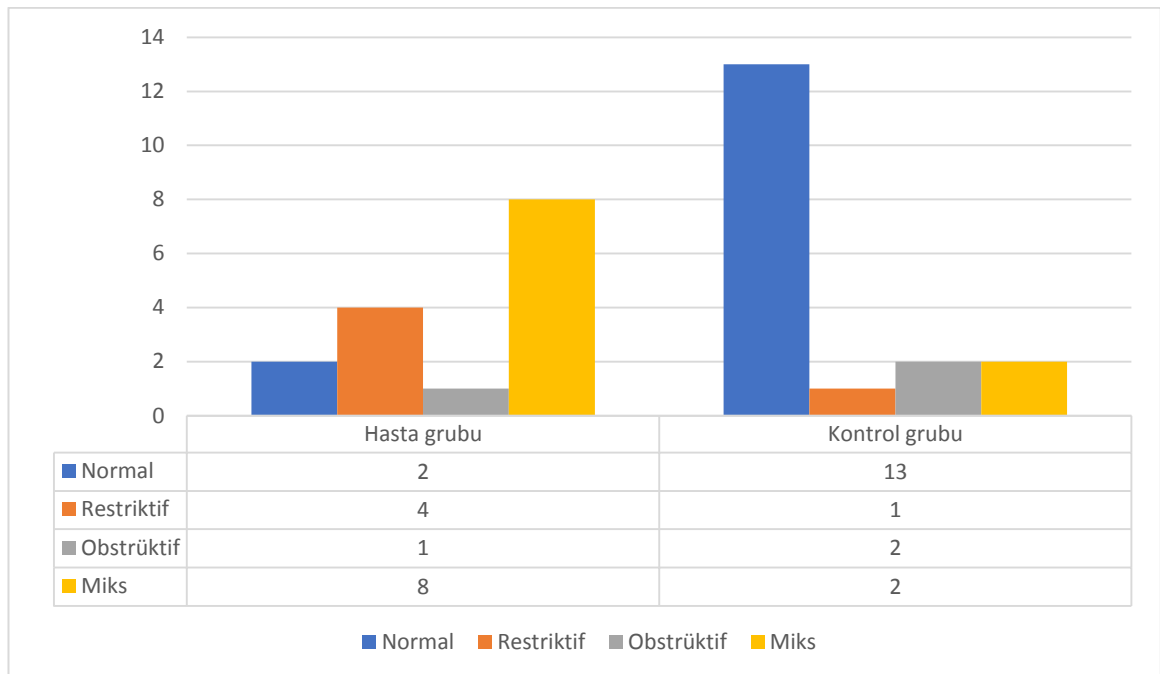
Tablo 4.12: Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yılda ortalama geçirilen solunum sıkıntısı atağı sayısı, solunumsal nedenlere bağlı yatış sayısı, FVC, FEV1, Δ FEV1 \geq 12, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Yılda Geçirilen Ortalama Atak Sayısı	4,0 \pm 4,6	2,4 \pm 1,3	0,491
Solunumsal Nedenlerle Yatış Sayısı	4,2 \pm 2,9	2,6 \pm 1,6	0,330
FVC, prediktif %	62,3 \pm 17,84	89,0 \pm 12,39	<0,001
FEV1, prediktif %	66,57 \pm 19,23	93,82 \pm 10,88	<0,001
ΔFEV1 \geq 12, n (%)	9 (60)	6 (35,2)	0,065
FEV1/FVC, % (min – maks)	104,36 (87,0 – 112,0)	103,7 (82,0 – 115,0)	0,826
FEF 25-75, prediktif %	75,1 \pm 28,3	114,1 \pm 25,7	<0,001



Şekil 4.4: Hasta ve kontrol grubu SFT sonuç grafiği ($p < 0,001$)

Gruplar arası ventilasyon paternleri karşılaştırıldığında hasta grubunda SFT yapılan olguların %53,3'ünde mikst tip, %26,6'sında restriktif tip ve %6,67'sinde obstrüktif tipte olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda normal ventilasyon paterni anlamlı olarak sayıca daha fazla izlenmiştir ($p = 0,001$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: Hasta ve kontrol grubunda görülen solunum fonksiyon bozuklukları

Bulgular

Kontrol grubunda ortalama total IgE düzeyinin (105,28±192,16) hasta grubuna göre (12,56±16,11) daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,004). Gruplar arasında eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi ile karşılaştırıldığında; kontrol grubunda eozinofil yüzdesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,023) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Gruplar arasında ortalama total IgE düzeylerinin, eozinofil sayısının ve eozinofil yüzdesinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Total IgE Düzeyi (IU/mL)	12,56 ± 16,11	105,8 ± 192,16	0,004
Eozinofil sayısı (K/mm ³)	217,08 ± 174,82	309,50 ± 241,80	0,147
Eozinofil yüzdesi	2,30 ± 1,81	3,70 ± 2,61	0,023

Hasta ve kontrol grupları arasında ev tozu akarı (*D. farinae*) spesifik IgE değerleri karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda hasta grubuna göre ev tozu akarı (*D. farinae*) spesifik IgE ölçümleri daha yüksek saptanmıştır (p=0,030) (Tablo 4.14). Ev tozu akarı (*D. farinae*) spesifik IgE ölçümleri ile öksürük, hırıltı ve yılda ortalama geçirilen solunum sıkıntısı atağı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,946, p=0,763, p=0,083).

Tablo 4.14: Gruplar arasında ev tozu akarı (*D. farinae*)

Ev tozu akarı Spesifik IgE	Hasta Grubu (n)	Kontrol Grubu (n)	p
Çok düşük	2	0	
Düşük	2	1	
Orta	0	5	
Yüksek	0	3	
Çok yüksek	0	1	0,03

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

ÖA/TÖF, özofagusun en sık görülen ve cerrahi tedavi gerektiren konjenital yapısal anomalisidir. Gelişen cerrahi teknikler ve YDYBÜ koşulları ile sağ kalımın arttığı ve bunun sonucunda uzun dönem gastrointestinal ve solunumsal komplikasyonların görüldüğü bilinmektedir. Çalışmamızda ÖA/TÖF onarımı sonrası bebek ve çocuklarda görülen uzun dönem solunumsal komplikasyonlar ile ilişkili morbiditeler ve sonuçları değerlendirilmiştir.

Solunumsal komplikasyonların etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte multifaktöriyel etkenlere bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (8, 9, 11, 16, 28, 70, 125, 152). Erken dönem solunumsal morbiditelerin çoğunlukla cerrahi komplikasyonlar sonucunda geliştiği belirtilmektedir. Uzun dönem solunumsal komplikasyonların gelişmesinde cerrahi ilişkili patolojiler ve eşlik eden yapısal ve/veya fonksiyonel bozuklukların rol oynadığı düşünülmektedir. Bu doğrultuda solunumsal komplikasyonların; üst solunum yolu anomalileri, gastrointestinal problemler (GÖRH, özofagus motilite bozukluğu, özofageal striktür), yutma güçlüğü ve aspirasyon ve son olarak da alt solunum yolları patolojilerinin varlığı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (8, 9, 16, 73).

Solunumsal semptomlar ÖA/TÖF onarımı olanlarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (1, 5, 72, 125). Solunumsal semptomlar arasında en sık öksürük ve hırıltının olduğu bilinmektedir. Pedersen ve ark.'nın yaptığı ve yaş ortalamasının 10,2 olduğu bir vaka kontrol çalışmasında solunumsal semptomların sıklığını %55,9 tespit etmiştir (10).

Yapılan bir meta-analizde, 6 farklı çalışmadan elde edilen verilere göre kronik öksürük prevalansının %3,8 ile %30,7 arasında (hesaplanan tahmini total prevalans %14,6) olduğu bildirilmiştir (72). Yine aynı çalışmada, hırıltı prevalansının %22,2 ve %40,8 arasında (hesaplanan tahmini prevalans %34,7) değiştiği belirtilmiştir. Cartabuke ve ark.'nın 43 olgu ile yaptığı ve yaş medyanının 8 olduğu kohort çalışmada, öksürük ve hırıltı şikayetleri olan olguların oranı sırasıyla %72,1 ve %53,5 olarak görülmüştür (131). Çalışmamızda ise olguların yaş medyanı 6,7 yıl olup %84,8'inde tekrarlayan ve/veya kronik öksürük ve %51,5'inde hırıltı semptomlarının olduğu saptanmıştır. Kronik öksürük olguların %21,2'sinde görülmüştür. Diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında çalışmamızda öksürük prevalansının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kronik öksürük ve hırıltı prevalansının ise benzer oranlarda olduğu izlenmiştir.

Chetcuti ve ark. tarafından ÖA onarımı geçirmiş 1-37 yaş arasındaki 334 olgu ile yapılan bir çalışmada, yaş ilerledikçe kronik öksürüğün gerilediği fakat hırıltının görülme sıklığının benzer oranlarda olduğu saptanmıştır (5). Little ve ark.'nın 69 hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada, yaşla birlikte solunum yolu enfeksiyonlarının azaldığı izlenmiştir (11). Diğer çalışmaların (5, 11) aksine, yaş gruplarına göre solunumsal semptom ve bulguların görülme sıklığı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak; çalışmamıza davet edilen hastalardan özellikle solunumsal şikayetleri olanların katılmayı kabul ettikleri, solunumsal şikayetleri olmayanların ise çalışmaya katılmayı kabul etmedikleri düşünülmüştür. Yapılan telefon görüşmelerinde ailelerin ifadesi de bu yöndedir.

ÖA onarımı geçiren hastaların takiplerinde solunum sıkıntısı atağı ve astım tanısı sıklığı oldukça yaygın olarak görülmektedir. Malström ve ark.'nın yaptığı ve yaş ortalamasının 13,8 olduğu bir çalışmada, hırıltının eşlik ettiği solunum sıkıntısı atağının ve doktor tanılı astım sıklığının %22 oranında görüldüğü belirtilmiştir (14). Ancak, yapılan bronkoskopik incelemeler ile elde edilen biyopsi örneklerinde astım uyumlu histopatolojik özelliklere rastlanmamış, kronik bronşiyal inflamasyon bulgularının olduğu belirtilmiştir. Bu durum ÖA hastalar arasında astım benzeri klinik bulguların astım histopatolojik özelliklerini yansıtmadığı ile ilişkilendirilmiştir (14). Gatzinsky ve ark.'nın erişkin hastalar arasında

yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında, son bir yıl içinde geçirilen hırıltı atağı %44,4 ve tüm hastalar arasında astım tanısı %30 oranında izlenmiştir (153). Sistonen ve ark.'nın ÖA onarım geçirmiş hastalarda solunumsal komplikasyonlara yönelik yaptığı sistematik derlemede, çocukluk ve adolesan çağında doktor tanılı astım prevalansının %12 ile %29 arasında olduğu belirtilmiştir (125). Cartabuke ve ark.'nın yaptığı kohort çalışmada doktor tanılı astım oranı %25,6 saptanmıştır (131). Çalışmamızda, son bir yıl içinde geçirilen solunum sıkıntısı atağı %63,6 ve doktor tanılı astım varlığı %33,3 oranında tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki solunum sıkıntısı atağı prevalansının diğer çalışmalara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum, yukarıda belirtildiği gibi şikayetleri olan hastaların tarafımıza başvurma eğilimi olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızdaki doktor tanılı astım oranı diğer benzer yaş gruplarında yapılan çalışmalardaki prevalanslarla yakın değerlerde izlenmiştir.

ÖA/TÖF nedeniyle ameliyat olmuş hastalara tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu sık görülen diğer solunumsal komplikasyonlar arasındadır. Etiyolojisinde eşlik eden fonksiyonel ve yapısal bozuklukların sonucunda sekresyonların atılamaması veya solunum yollarında birikmesi, GÖRH ilişkili mikroaspirasyonlar ve refistülizasyonun olduğu düşünülmektedir. Connor ve ark. tarafından yapılan meta analizde ÖA/TÖF onarımı geçirmiş olan farklı yaş grupları arasındaki tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu prevalansı %9,5 ile %51,5 arasında (hesaplanan tahmini prevalans %24,1) değiştiği belirtilmektedir (72). Yapılan iki farklı çalışmada, yaşla birlikte alt solunum yollarındaki enfeksiyonların azaldığı görülmüştür (5, 11). Pedersen ve ark.'nın yaptığı ve yaş ortalamasının 10,2 olduğu vaka kontrol çalışmasında, üç veya üçten fazla pnömoni geçirme öyküsü olanların oranı %54,2 tespit edilmiştir. Cartabuke ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ÖA/TÖF onarımı geçirmiş olanlarda tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarının görülme oranı %44,2 saptanmıştır (131). DeBoer ve ark.'nın 29 olgu ile yaptığı ve yaş ortalamasının 3,8 olduğu kohort çalışmada, tekrarlayan pnömonisi olan hastaların oranı %34 bulunmuştur (130). Çalışmamızda yaş ortalaması 4,9 yıl (aralık 6 ay - 10,8 yıl) olan hastalarımızda son bir yıl içinde üç veya daha fazla geçirilmiş pnömoni öyküsü olanların oranı %24,2 saptanmıştır. Genel olarak tekrarlayan

pnömoni prevalansının diğer çalışmalarla benzer oranlarda olduğu Pedersen ve ark. ve Cartabuke ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda olduğu gibi prevalansın yüksek olması çalışma yöntemiyle (kriter olarak son bir yılın değil de hayatları boyunca yaşadıkları tüm alt veya tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının alınması) ilişkilendirilmiştir.

ÖA/TÖF onarımı geçirmiş olanlarda takipler sırasında solunumsal nedenlere bağlı hastaneye yatış oranları da diğer solunumsal bulgularda olduğu gibi artış göstermektedir. ÖA onarım sonrası hastaların takiplerinde görülebilmektedir. Sulkowski ve ark.'nın yaptığı çok merkezli bir çalışmada, ÖA/TÖF nedeniyle ameliyat olmuş 2887 olgunun postoperatif ilk 2 yılı içinde pnömoni tanısıyla hastaneye yatış oranı %12,7 ve bu hastaların devam eden takiplerinde üç veya daha fazla yatış yapılanların oranı %25,7 saptanmıştır (17). Schneider ve ark. tarafından çoklu merkezli 307 olgudan oluşan bir çalışmada, ilk 1 yıl içindeki takipler sırasında hastaneye yatışı gerektiren nedenlerin %48'inin solunumsal kaynaklı (bronşiyolit, solunum yolu enfeksiyonu ve trakeomalazi gibi) olduğu tespit edilmiştir (126). Chetcuti ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 5 yaş altı solunumsal nedenlerle hastaneye yatış öyküsü olanların oranı %73 ve 5 yaş üstü olanlarda ise bu oran yaklaşık olarak %28 bulunmuştur. Çalışmamızda ise hayatlarının herhangi bir döneminde solunumsal nedenlere bağlı yatış öyküsü olan olguların (medyan yaş 6,7) oranı %63,6 tespit edilmiştir. Dolayısıyla, Sulkowski ve Schneider'in çalışmalarında postoperatif dönemdeki ilk 2 ve 1 yıllık sonuçları alınmış. Fakat, bizim çalışmamızda daha geniş bir süredeki yatış sayısı irdelendiğinden oranımız daha yüksek saptanmıştır.

Prematüritenin, neonatal pulmoner morbiditelere yol açtığı bilinmektedir. ÖA/TÖF hastalarında erken ve düşük doğum ağırlıklı doğumlar normal popülasyona göre daha sık izlenmektedir. Sulkowski ve ark.'nın 43 farklı çocuk hastanesinde ÖA/TÖF tanısı almış olan 3479 olgu ile yaptığı çalışmada, hastaların %37'sinde prematür doğum öyküsü olduğu saptanmıştır (17). Aynı çalışmada 3220 olgunun %92.6'sının postoperatif dönemde entübe izlendiği belirtilmiş ve toplam hastanede kalış süresi medyanı 27 gün (aralık 15 - 58 gün) olarak bulunmuştur. 30 gün içinde taburcu edilen olguların %17'sinin tekrardan hastaneye yatışının olduğu

belirtilmiştir. 2 yıl içinde tekrar hastaneye yatışı olan olguların %18,8'inin solunumsal nedenlerle olduğu saptanmıştır (17). Castilloux ve ark.'nın 65 olgu alınarak yaptığı kohort çalışmada olguların %25'inin preoperatif dönemde entübe izlendiği saptanmıştır (71). Yine aynı çalışmada postoperatif dönemde 5 günden fazla entübe izlenen hasta oranı %36 olarak bulunmuştur. Schneider ve ark.'nın yaptıkları kohort çalışmada, 275 olgunun ilk bir yıl içinde %59'unun tekrar yatışının olduğu ve bunlarında %48'inin solunumsal nedenlerle gerçekleştiği belirtilmektedir (126).

Çalışmamızda ise prematür doğum öyküsü olguların %42,4'ünde vardı. ÖA/TÖF onarımı sonrası MV ihtiyacı olan hasta oranı ise %85,7 tespit edilmiş olup bu hastaların da %83,3'ünün 5 günden fazla entübe kaldığı tespit edilmiştir. YDYBÜ'sinde yatış süresi medyanı 30 gün (aralık 10 – 200 gün) olarak bulunmuştur. Prematüre doğum oranımız literatür ile kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur. Ve yine postoperatif MV ihtiyacı, süresi ve YDYBÜ'sinde kaldıkları süre (gün) oranları prematürelikle benzer şekilde daha yüksek saptanmıştır. Önceki paragrafta bahsi geçen çalışmalarda taburculuk sonrası ilk bir ayda pnömoni nedeniyle tekrar hastaneye yatış oranı %17,1 ve ilk 1 yıl içinde %59 (%48'i solunumsal nedenlerle) olarak bulunmuştur (17, 126). Bizim çalışmamızda ise herhangi bir dönemde solunumsal nedenlerle hastaneye yatış öyküsü %63,6 saptanmıştır. Bu oranın YDYBÜ'sindeki yatış süresiyle istatistiksel olarak ters orantılı olduğu görülmüştür. Ancak, biz bunun gerçek anlamda bir neden sonuç ilişkisi olmadığını düşünmekteyiz. Bu verinin dikkate alınabilmesi için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır. Ek olarak çalışmamızda, anne gebelik yaşı arttıkça çocuk acil servise başvurmayı gerektirecek yılda ortalama geçirilen solunum sıkıntısı atağı sayısının azaldığı tespit edilmiştir. Diğer komorbid durumlarla ilişkili olmayan bu durum insidental veya anne yaşına orantılı olarak anne tecrübesiyle ilişkili olabilir. Bu konuda, metadolojik parametreleri daha iyi belirlenmiş geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Deurloo ve ark.'nın ÖA onarımı geçirmiş hastalar arasında yaptığı çalışmada, < 2500 gr doğum öyküsü olanlarda normal doğum ağırlığında olanlara göre preoperatif dönemde solunumsal problemlerin insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (154). Öte yandan, Calisti ve ark.'nın

yaptığı çalışmada perinatal özelliklerin (doğumda mekanik ventilasyon ihtiyacı, immatürite ve düşük doğum ağırlığı) uzun dönemde görülen GÖRH ve tekrarlayan pnömoni gibi GIS ve solunumsal problemler ile aralarında korelasyon olmadığı saptanmıştır (155). Son olarak, Legrand ve ark. prematüritenin ve düşük doğum ağırlığının, uzun dönemde görülen solunumsal semptomlarla ve solunum fonksiyonlarındaki bozukluklarla ilişkili olmadığını saptamıştır (2). Çalışmamızda da benzer şekilde solunumsal semptom ve bulguların prevalansı ile prematürite ve/veya düşük doğum ağırlığı arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Cerrahi yaklaşımlara göre, erken dönem ameliyat olanlarda yutma disfonksiyonuyla ilişkili olarak malnutrisyon ve solunumsal komplikasyonların görülmesi durumunda gastrostomi, jejunostomi ve trakeostomi açılması gerekebilmektedir (25, 112). Sulkowski ve ark.'nın yaptığı çalışmada, primer onarım sonrası olguların %17,7'sine gastrostomi ve %6,1'ine trakeostomi cerrahi girişimlerinin uygulandığı belirtilmektedir (17). Çalışmamızda ÖA/TÖF nedeniyle erken dönem ameliyat olan olgularda hırıltı şikayetinin daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Hastalarımızın hiçbirinde trakeostomi uygulaması gerekmemiştir.

Erken cerrahi komplikasyonlar arasında anastomotik kaçak, striktür ve refistülizasyon olduğu bilinmektedir. Koivusalo ve ark.'nın 258 olgudan oluşan retrospektif çalışmasında, olguların %20,8'inde anastomotik kaçak, %14,5'inde refistülizasyon ve tekrarlayan ve cerrahi müdahale gerektirmiş striktür %11,4'ünde tespit edilmiştir (41). Olgularda geç dönemde de bir veya daha fazla balon dilatasyonu gerektiren striktür gelişebilmektedir. Striktür görülme oranının %6 ile %40 aralığında değiştiği bilinmektedir (25, 72). Çalışmamızda olguların %6'sında cerrahi müdahale gerektirmeyen anastomotik kaçak, %3'ünde refistülizasyon ve %54,5'inde striktür geliştiği saptanmıştır. Solunumsal bulgular ile ilişkili olabilen, erken cerrahi komplikasyonların oranı literatüre göre daha düşük bulunmuştur.

Connor ve ark.'nın yaptığı meta analizde, uzun dönemde görülen disfaji prevalansının %18,2 ve %84,2 arasında (hesaplanmış ortalama prevalans %50,3) ve GÖRH prevalansının ise %18,2 ve %62,9 arasında (hesaplanmış ortalama prevalans %40,2) olarak tespit edilmiştir (72). Pedersen ve ark.'nın 5 ve 15 yaş arası çocuklarda yaptıkları vaka kontrol çalışmasında ise

olguların %69,5'inde disfaji ve %69,5'inde GÖRH semptom ve/veya bulguları olduğu saptanmıştır (98). Biz de hastalarımıza disfaji ve GÖRH oranını %72,7 olarak yüksek saptadık. Anti reflü cerrahi ÖA/TÖF nedeniyle takip edilip GÖRH gelişen olgularda semptomların medikal tedaviye yanıt vermemesi durumunda oldukça sık olarak uygulanmaktadır. Legrand ve ark.'nın yaş ortalamasınının 10 olduğu ve 81 olgunun dahil edildiği çalışmasında, anti reflü cerrahi geçiren hasta oranınının %39 olduğu belirtilmiştir (2). Çalışmamızda bu oran %29,1 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda, eşlik eden anomaliler, striktür, disfaji, GÖRH ve anti reflü cerrahi geçirmiş olmak ile uzun dönem solunumsal komplikasyonlar arasında doğrudan bir ilişki tespit edilememiştir (2, 14, 98, 108). Çalışmamızda da kardiyovasküler yapısal anomaliler, striktür, disfaji ve GÖRH olanlar ile olmayanlar arasında solunumsal semptom ve bulgular arasında fark saptanmamıştır. Diğer çalışmalarla benzer sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Kardiyovasküler yapısal anomalisi olan olgularda solunumsal nedenlere bağlı yatış öyküsünün daha az olduğu saptanmıştır. Kardiyovasküler yapısal anomalisi olan hastalarımızın hiçbirinde klinik kalp yetmezliği bulguları yoktu. Dolayısıyla bu istatistiksel sonucun insidental olabileceği düşünülmüştür.

Üst solunum yollarına ait yapısal anomalilerden en sık trakeomalazinin ÖA/TÖF'e eşlik ettiği bilinmektedir. Hseu ve ark.'nın 139 vaka üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada, laringoskopik muayene ile %37,4'ünde trakeomalazi saptamışlardır (81). Malström ve ark tarafından yapılan bir çalışmada, bronkoskopik incelemelerde %78 oranında trakeomalazi tespit edildiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada trakeomalazi ile solunum fonksiyonlarındaki bozulma ve bronşiyal inflamasyon arasında doğrudan ilişki tespit edilememiştir (14). Çalışmamızda olguların %18,1'inde (6/33) klinik bulgularla ve/veya bronkoskopik incelemeyle trakeomalazi olduğu saptanmıştır. Trakeomalazinin olup olmamasıyla solunumsal semptom ve bulguların varlığı arasında bir fark saptanmamıştır.

ÖA/TÖF onarımı geçiren hastalarda göğüs duvarı deformiteleri, özellikle de skolyozun görülebildiği bilinmektedir (125). Soliman ve ark. tarafından 5 – 19 yaşlar arasındaki 106 olgu ile yapılan retrospektif bir çalışmada, olguların %50'sinde skolyoz görüldüğü saptanmış (118). Göğüs duvarı

deformitelerinin etiyolojisinde konjenital olarak bulunmasının yanı sıra torakotomi sonrası kosta füzyonu ve anastomotik kaçak gelişiminin rol oynadığı düşünülmektedir (116, 118, 156, 157). Yapılan çalışmalarda ÖA/TÖF tanılı hastalarda solunum fonksiyonlarındaki bozukluk skolyoz ve göğüs deformitesi varlığı ile ilişkilendirilememiştir(116, 118, 156). Çalışmamızda, olguların %7'sinde göğüs duvarı göğüs duvarı deformitesi tespit edilmiştir. Göğüs duvarı deformitesi olanlar ve olmayanlar arasında solunumsal semptom ve bulguların görülmesi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Solunum fonksiyonları göğüs duvarı deformitelerinden bağımsız olarak bozuk tespit edilmiştir.

ÖA/TÖF onarımı geçiren hastalarda solunumsal semptom ve bulguların astım kliniği ile benzerlik gösterdiği ve bu hastalar arasında normal popülasyona göre daha fazla astım tanısı konulduğu bilinmektedir. Bu konudaki çalışmalar tartışmalıdır. Sistonen ve ark.'nın yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında, solunum fonksiyonlarındaki obstrüktif bozulmaların ve bronşiyal reaktivitenin astım ile uyumlu olduğu belirtilmiştir (125). Sistonen ve ark'nın 101 olgu ile erişkin popülasyonda yaptığı başka bir çalışmada, olguların %36,6'sında yapılan DPT'inde en az bir allerjene karşı duyarlılık ve total IgE düzeyi %19,8'inde yüksek olarak bulunmuş ve her iki sonucun mevcut solunumsal semptomlarla aralarında anlamlı ilişki saptanmıştır (123). Malström ve ark.'nın yaptığı çalışmada, olguların %54'ünde DPT pozitifliği saptanmış fakat bronşiyal reaktivite ile aralarına anlamlı ilişki saptanmamıştır (14). Pedersen ve ark.'nın yaptığı vaka kontrol çalışmasında, hasta grubunda obstrüktif ventilasyon bozukluğu ile sensitizasyon arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (10). Çalışmamızda, olgular arasında total IgE düzeyi ortalaması oldukça düşük saptanmış, eozinofil düzeyi ortalaması normal olarak izlenmiş ve ev tozu akarına (*D. farinae*) karşı sensitizasyon tespit edilmemiştir. Olgular arasında doktor tanılı astım ve solunumsal komplikasyonlar ile total IgE düzeyi, eozinofil sayısı ve ev tozu akarına karşı sensitizasyon arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir.

Pedersen ve ark. tarafından kontrol grubunun GÖRH tanısı olan çocukların oluşturduğu bir vaka kontrol çalışmasında, hasta grubunda solunumsal semptomlar ve tekrarlayan pnömoni öyküsü anlamlı olarak daha sık

görülmüştür (10). Yine aynı çalışmada, total IgE düzeyi ve allerjen sensitizasyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Sistonen ve ark.'nın yaptığı vaka kontrol çalışmasında, mevcut solunumsal semptomlar, doktor tanılı astım sıklığı, allerji, pnömoni, ve tekrarlayan enfeksiyonların hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla olarak görüldüğü belirtilmiştir (125). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu ile öksürük ve hırıltı gibi solunumsal semptomlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır fakat hasta grubunda solunumsal nedenlerle hastaneye yatış ve aspirasyon öyküsünün daha fazla olduğu saptanmıştır. Pedersen ve ark.'nın yaptığı çalışmadan farklı olarak, total IgE düzeyleri, eozinofil sayısı ve ev tozu akarına karşı sensitizasyon kontrol grubumuzda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda, ÖA/TÖF onarımı geçiren olguların uzun dönemde büyük çoğunluğunda solunum fonksiyonlarında bozukluk görülmektedir. Obstrüktif ve restriktif solunum paterninin etiyolojisinde birçok neden olduğu düşünülmektedir. Obstrüktif bozuklukların altta yatan yapısal ve fonksiyonel nedenlere bağlı olarak bronşiyal irritasyon ve bunun sonucunda zaman içerisinde gelişen inflamasyonun bronşlarda reaktiviteye yol açarak geliştiği görüşü hakimdir. Restriktif bozuklukların ise geçirilen cerrahi operasyona bağlı volümünün azalması, postoperatif dönemde entübe kalış süresinin uzaması, skolyoz ve tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle geliştiği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, her iki ventilasyon paterni birlikte görülebilmektedir. Sistonen ve ark.'nın yaptığı çalışmada, olgular arasında %21 ile aynı oranda obstrüktif ve restriktif bozukluk görüldüğü ve %36'sında her iki ventilasyon paternin de saptandığı belirtilmiştir (125). Yine aynı çalışmada, solunumsal fonksiyonlardaki bozukluklar ile mevcut özofageal ve solunumsal sorunlar arasında ilişki saptanmamıştır. Legrand ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 36 çocuğa SFT yapılmış ve bunların %50'sinde obstrüktif ve %11'inde restriktif bozuklukların görüldüğü ve solunumsal bozukluklar ile eşlik eden anomaliler ve özofageal patolojiler arasında anlamlı ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (2). Pedersen ve ark tarafından kontrol grubunun GÖRH tanısı olan çocukların oluşturduğu vaka kontrol çalışmasında, ÖA/TÖF onarımı geçirenlerde kontrol grubuna göre solunumsal bozukluklar anlamlı olarak

yüksek tespit edilmiş ve reversibilite sonuçları arasında anlamlı fark izlenmemiştir (10).

Çalışmamızda ise SFT yapabilen hastalarımız (15/33) arasında benzer sonuçlar elde edilmiş olup %26,6'sında restriktif, %6,67'sinde obstrüktif ve %53,3'ünde mikst tipte solunumsal bozukluk saptanmıştır. Kontrol grubuna göre FVC, FEV1 ve FEF25-75 değerleri belirgin düşük tespit edilmiştir. Pedersen ve ark.'nın çalışması ile benzer şekilde, reversibilite açısından kontrol grubu ile anlamlı fark bulunmamıştır. Bu da her iki grupta benzer oranlarda astım tanısı konmasını (astım oranı hasta grubunda %37,5 ve kontrol grubunda %40) açıklar niteliktedir.

Hastalarımızın yarısından azı 6 yaş üzeri olup spirometrik test ve reversibilite yapabilmıştır. Dolayısıyla, bu konuda net bir şey söyleyebilmek için hasta sayısı yetersiz kalmaktadır. 6 yaş altı çocuklara da solunum fonksiyonlarının ölçüldüğü başka testlerin de kullanıldığı daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.2 TEZİN KISITLILIKLARI

- Hastane sisteminin 2015 yılında değişmesi nedeniyle bu yıl öncesi hastaların bir kısmının verilerinin yeni sisteme aktarılmadığı görülmüştür. Bu nedenle, bazı hastaların (%15,1) geçmiş döneme ait anamnez raporlarına ulaşamamıştır.
- Sadece 6 yaş üstü hastalarda SFT ölçülebilmştir. 5 yaş altı hastalarda da başarı ile uygulanabilen SFT ölçümleri yapılamamıştır.
- Çalışmamıza davet edilen hastalardan özellikle solunumsal şikayetleri olanların katılmayı kabul ettikleri, solunumsal şikayetleri olmayanların ise çalışmaya katılmayı istemedikleri düşünülmüştür. Yapılan telefon görüşmelerinde bu yönde ifadeleri olan aileler mevcuttur. Bu durum çalışmamız açısından kısıtlılığa sebep olmuştur.

5.3 SONUÇ

- Araştırmaya ÖA/TÖF onarımı geçirmiş 33 olgu dahil edildi. Erkek kız oranı benzerdi. Yaş medyanı 6,7 yıl ve ortalaması 7,2 yıl idi.
- Yaş gruplarına göre solunumsal semptom ve bulgular arasında anlamlı fark saptanmadı.
- Olguların prenatal, natal ve postnatal özellikler ile solunumsal semptom ve bulguların ilişkisi değerlendirildi. Prematürite, düşük doğum ağırlığı, onarım sonrası MV ihtiyacı ve entübe kalış süreleri ile solunumsal semptom ve bulguların arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
 - Anne gebelik yaşı ile solunum sıkıntısı atağı öyküsü arasında negatif yönlü anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,005$). İnsidental veya annenin tecrübesiyle ilişkilendirildi.
 - YDYBÜ yatış süresi ile solunumsal nedenlere bağlı yatış öyküsü arasında negatif yönlü anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,030$). Klinik açıdan anlamlı ilişki kurulamadı. Bu nedenle, insidental olarak değerlendirildi.
 - Erken dönem primer onarım geçirenlerde hırıltı görülme oranı daha anlamlı yüksek bulundu ($p=0,015$).
- Eşlik eden anomali (kardiyovasküler anomali, trakeomalazi ve göğüs deformitesi) ve/veya cerrahi komplikasyonların varlığı (striktür, disfaji ve GÖRH) ile solunumsal semptom ve bulguların arasındaki ilişki değerlendirildi. Kardiyovasküler anomaliler ile yatış sayısı arasında negatif yönlü korelasyon saptandı. Bu sonuç hastaların hiçbirinde klinik olarak anlamlı kalp yetmezliği olmadığından insidental olarak yorumlandı.
- Olgularımızın ortalama eozinofil sayısı $266,6/\text{mm}^3$ ve ortalama total IgE düzeyi $14,6 \text{ IU/mL}$ saptandı. Hastalara göre eozinofil sayısı ve total IgE düzeyleri ile solunumsal semptom ve bulgular arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Doktor tanılı astım kliniği olan hastalar arasında allerjik astım yönünden destekleyici bulgu izlenmemiştir.

- GÖRH saptanan hastalarımız (n=24) ile GÖRH olan kontrol grubu (n=20) arasında solunumsal semptom ve bulgular, spirometrik incelemeler, eozinofil sayısı ve yüzdesi, total IgE düzeyi ve ev tozu akarı (*D. farinea*) spesifik IgE düzeyi karşılaştırmalı değerlendirildi.
 - Hasta grubunda astım tanılı olgu oranı %37,5 ve kontrol grubunda %40 tespit edilmiş ve aralarında anlamlı fark saptanmamıştır.
 - Hasta ve kontrol grubu arasında öksürük ve hırıltı semptomlarının görülme sıklığı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir.
 - Hasta grubunda kontrol grubuna göre daha küçük yaşta öksürük şikayetinin başladığı tespit edilmiştir (p=0,022).
 - Hasta grubunda kontrol grubuna göre solunumsal nedenlerle yatış ve aspirasyon öyküsü oranı daha yüksek bulunmuştur (p=0,013 ve p=0,045).
 - Hasta grubunda solunum fonksiyonlarında bozuk olanların sayısı kontrol grubundakilerden daha fazladır (p=0,001).
 - SFT'nde FVC, FEV1 ve FEF25-75 prediktif %'leri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,001).
 - Gruplar arasında reversibilite pozitifliği görülenlerin oranları karşılaştırılmış fakat anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,065).
 - Ortalama eozinofil yüzdesi ve total IgE düzeyleri kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (p=0,023 ve p=0,004).
 - Ev tozu akarı (*D. farinea*) spesifik IgE düzeyi kontrol grubundaki olgularda anlamlı yüksek tespit edilmiştir (p=0,030).
- Sonuç olarak, çalışmamızda uzun dönem solunumsal komplikasyonların etiolojisinin multifaktöriyel olduğu hipotezi doğrulanmaktadır. Eşlik eden klinik patolojiler birlikte veya birbirinden bağımsız olarak görüldüğünden risk faktörleri tam olarak belirlenememektedir.
- Risk faktörlerinin belirlenmesinde, daha fazla olgu sayısı ile multidisipliner takip yaklaşımı benimsenerek yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Agrawal L, Beardsmore C, MacFadyen UJAodic. Respiratory function in childhood following repair of oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula. 1999;81(5):404-8.
2. Legrand C, Michaud L, Salleron J, Neut D, Sfeir R, Thumerelle C, et al. Long-term outcome of children with oesophageal atresia type III. 2012;97(9):808-11.
3. Deurloo J, Klinkenberg E, Ekkelkamp S, Heij H, Aronson DJPsi. Adults with corrected oesophageal atresia: is oesophageal function associated with complaints and/or quality of life? 2008;24(5):537-41.
4. Bhatia R, Pagala M, Vaynblat M, Marcus M, Kazachkov MJPP. Intrathoracic airway obstruction and gastroesophageal reflux: A canine model. 2012;47(11):1097-102.
5. Chetcuti P, Phelan PJAodic. Respiratory morbidity after repair of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. 1993;68(2):167-70.
6. Usui N, Kamata S, Ishikawa S, Sawai T, Okuyama H, Imura K, et al. Anomalies of the tracheobronchial tree in patients with esophageal atresia. 1996;31(2):258-62.
7. Sistonen SJ, Koivusalo A, Nieminen U, Lindahl H, Lohi J, Kero M, et al. Esophageal morbidity and function in adults with repaired esophageal atresia with tracheoesophageal fistula: a population-based long-term follow-up. 2010;251(6):1167-73.
8. Sadreameli SC, McGrath-Morrow SAJPr. Respiratory care of infants and children with congenital tracheo-oesophageal fistula and oesophageal atresia. 2016;17:16-23.

9. Patria M, Ghislanzoni S, Macchini F, Lelii M, Mori A, Leva E, et al. Respiratory morbidity in children with repaired congenital esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula. 2017;14(10):1136.
10. Pedersen RN, Markow S, Kruse-Andersen S, Qvist N, Gerke O, Husby S, et al. Long-term pulmonary function in esophageal atresia-A case-control study. *Pediatric pulmonology*. 2017;52(1):98-106.
11. Little DC, Rescorla FJ, Grosfeld JL, West KW, Scherer LR, Engum SA. Long-term analysis of children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Journal of pediatric surgery*. 2003;38(6):852-6.
12. Koivusalo A, Pakarinen MP, Rintala RJJ. The cumulative incidence of significant gastroesophageal reflux in patients with oesophageal atresia with a distal fistula—a systematic clinical, pH-metric, and endoscopic follow-up study. 2007;42(2):370-4.
13. Hannon EJ, Billington J, Kiely EM, Pierro A, Spitz L, Cross K, et al. Oesophageal atresia is correctable and survivable in infants less than 1 kg. 2016;32(6):571-6.
14. Malmstrom K, Lohi J, Lindahl H, Pelkonen A, Kajosaari M, Sarna S, et al. Longitudinal follow-up of bronchial inflammation, respiratory symptoms, and pulmonary function in adolescents after repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. *The Journal of pediatrics*. 2008;153(3):396-401.
15. Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, Garne EJA. Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. 2012;97(3):227-32.
16. Spitz L. Oesophageal atresia. 2007;2(1):24.
17. Sulkowski JP, Cooper JN, Lopez JJ, Jadcherla Y, Cuenot A, Mattei P, et al. Morbidity and mortality in patients with esophageal atresia. *Surgery*. 2014;156(2):483-91.
18. Castori M, Rinaldi R, Capocaccia P, Roggini M, Grammatico PJBDRPAC, Teratology M. VACTERL association and maternal diabetes: a possible causal relationship? 2008;82(3):169-72.

19. Oddsberg J. Environmental factors in the etiology of esophageal atresia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;52 Suppl 1:S4-5.
20. Morris JK, Springett AL, Greenlees R, Loane M, Addor M-C, Arriola L, et al. Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012. 2018;13(4):e0194986.
21. Cassina M, Ruol M, Pertile R, Midrio P, Piffer S, Vicenzi V, et al. Prevalence, characteristics, and survival of children with esophageal atresia: A 32-year population-based study including 1,417,724 consecutive newborns. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2016;106(7):542-8.
22. de Jong EM, Felix JF, Deurloo JA, van Dooren MF, Aronson DC, Torfs CP, et al. Non-VACTERL-type anomalies are frequent in patients with esophageal atresia/tracheo-esophageal fistula and full or partial VACTERL association. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2008;82(2):92-7.
23. Orford J, Glasson M, Beasley S, Shi E, Myers N, Cass DJPsi. Oesophageal atresia in twins. 2000;16(8):541-5.
24. Gibson TJEbA, Churchill J. London. *The anatomy of humane bodies epitomized* 5th edition. 1697.
25. Spitz LJJops. Esophageal atresia: lessons I have learned in a 40-year experience. 2006;41(10):1635-40.
26. Richter HJSGO. Congenital atresia of the oesophagus: an operation designed for its cure. 1913;17:397-402.
27. Waterston D, Carter RB, Aberdeen EJTL. Oesophageal atresia: tracheo-oesophageal fistula: a study of survival in 218 infants. 1962;279(7234):819-22.
28. Rintala R, Sistonen S, Pakarinen M, editors. *Outcome of esophageal atresia beyond childhood*. *Seminars in pediatric surgery*; 2009: Elsevier.

29. Holcomb III GW, Rothenberg SS, Bax KM, Martinez-Ferro M, Albanese CT, Ostlie DJ, et al. Thoracoscopic repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: a multi-institutional analysis. 2005;242(3):422.
30. Walker K, Halliday R, Badawi N, Stewart J, Holland AJJJop, health c. Early developmental outcome following surgery for oesophageal atresia. 2013;49(6):467-70.
31. Vogt EJAAJR. Congenital atresia of the esophagus. 1929;22:463-5.
32. Gross REJOC, cysts m. The surgery of infancy and childhood. 1953:377-83.
33. Lambrecht W, Kluth DJJops. Esophageal atresia: a new anatomic variant with gasless abdomen. 1994;29(4):564-5.
34. Bradshaw CJ, Thakkar H, Knutzen L, Marsh R, Pacilli M, Impey L, et al. Accuracy of prenatal detection of tracheoesophageal fistula and oesophageal atresia. Journal of pediatric surgery. 2016;51(8):1268-72.
35. Choudhry M, Boyd PA, Chamberlain PF, Lakhoo K. Prenatal diagnosis of tracheo-oesophageal fistula and oesophageal atresia. Prenatal diagnosis. 2007;27(7):608-10.
36. Stringer MD, McKenna KM, Goldstein RB, Filly RA, Adzick NS, Harrison MR. Prenatal diagnosis of esophageal atresia. Journal of pediatric surgery. 1995;30(9):1258-63.
37. Kalache K, Chaoui R, Mau H, Bollmann RJUiO, Gynecology. The upper neck pouch sign: a prenatal sonographic marker for esophageal atresia. 1998;11(2):138-40.
38. Houben C, Curry JJPDPIAWtISfPD. Current status of prenatal diagnosis, operative management and outcome of esophageal atresia/tracheo-esophageal fistula. 2008;28(7):667-75.
39. Brosens E, Ploeg M, van Bever Y, Koopmans AE, IJsselstijn H, Rottier RJ, et al. Clinical and etiological heterogeneity in patients with tracheo-esophageal malformations and associated anomalies. 2014;57(8):440-52.

40. Czerkiewicz I, Dreux S, Beckmezian A, Benachi A, Salomon LJ, Schmitz T, et al. Biochemical amniotic fluid pattern for prenatal diagnosis of esophageal atresia. 2011;70(2):199.
41. Koivusalo AI, Pakarinen MP, Lindahl HG, Rintala RJJ. Revisiöal surgery for recurrent tracheoesophageal fistula and anastomotic complications after repair of esophageal atresia in 258 infants. 2015;50(2):250-4.
42. Genevieve D, De Pontual L, Amiel J, Sarnacki S, Lyonnet SJ. An overview of isolated and syndromic oesophageal atresia. 2007;71(5):392-9.
43. Quan L, Smith DW. The VATER association. Vertebral defects, Anal atresia, T-E fistula with esophageal atresia, Radial and Renal dysplasia: a spectrum of associated defects. The Journal of pediatrics. 1973;82(1):104-7.
44. Solomon BD, Bear KA, Kimonis V, de Klein A, Scott DA, Shaw-Smith C, et al. Clinical geneticists' views of VACTERL/VATER association. 2012;158(12):3087-100.
45. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Hadley DW, Keaton AA, Agochukwu NB, Raam MS, et al. De novo deletion of chromosome 20q13.33 in a patient with tracheo-esophageal fistula, cardiac defects and genitourinary anomalies implicates GTPBP5 as a candidate gene. 2011;91(9):862-5.
46. Stevenson R, Hunter AJ. Considering the embryopathogenesis of VACTERL association. 2013;4(1-2):7-15.
47. Pharoah PO. Genetics H. Causal hypothesis for some congenital anomalies. 2005;8(6):543-50.
48. Faure S, De Santa Barbara PJ. Molecular embryology of the foregut. 2011;52(Suppl 1):S2.
49. Morrisey EE, Hogan BL. Preparing for the first breath: genetic and cellular mechanisms in lung development. 2010;18(1):8-23.

50. Que J, Okubo T, Goldenring JR, Nam K-T, Kurotani R, Morrisey EE, et al. Multiple dose-dependent roles for Sox2 in the patterning and differentiation of anterior foregut endoderm. 2007;134(13):2521-31.
51. Jacobs IJ, Ku WY, Que J. Genetic and cellular mechanisms regulating anterior foregut and esophageal development. *Developmental biology*. 2012;369(1):54-64.
52. Woo J, Miletich I, Kim B-M, Sharpe PT, Shivdasani RAJPO. Barx1-mediated inhibition of Wnt signaling in the mouse thoracic foregut controls tracheo-esophageal septation and epithelial differentiation. 2011;6(7):e22493.
53. Bayha E, Jørgensen MC, Serup P, Grapin-Botton AJPo. Retinoic acid signaling organizes endodermal organ specification along the entire antero-posterior axis. 2009;4(6):e5845.
54. Litingtung Y, Lei L, Westphal H, Chiang CJNg. Sonic hedgehog is essential to foregut development. 1998;20(1):58.
55. Brosens E, De Jong EM, Barakat TS, Eussen BH, D'haene B, De Baere E, et al. Structural and numerical changes of chromosome X in patients with esophageal atresia. 2014;22(9):1077.
56. Felix JF, Tibboel D, de Klein AJEjomg. Chromosomal anomalies in the aetiology of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. 2007;50(3):163-75.
57. Walsh LE, Vance GH, Weaver DD. Distal 13q Deletion Syndrome and the VACTERL association: case report, literature review, and possible implications. *American journal of medical genetics*. 2001;98(2):137-44.
58. Mee RB, Beasley SW, Auldist AW, Myers NAJPsi. Influence of congenital heart disease on management of oesophageal atresia. 1992;7(2):90-3.
59. Yamoto M, Nomura A, Fukumoto K, Takahashi T, Nakaya K, Sekioka A, et al. New prognostic classification and managements in infants with esophageal atresia. *Pediatric surgery international*. 2018;34(10):1019-26.

60. Nomura A, Yamoto M, Fukumoto K, Takahashi T, Ohyama K, Sekioka A, et al. Evaluation of developmental prognosis for esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. *Pediatric surgery international*. 2017;33(10):1091-5.
61. Lopez PJ, Keys C, Pierro A, Drake DP, Kiely EM, Curry JI, et al. Oesophageal atresia: improved outcome in high-risk groups? *Journal of pediatric surgery*. 2006;41(2):331-4.
62. Sinha CK, Haider N, Marri RR, Rajimwale A, Fisher R, Nour S. Modified prognostic criteria for oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 2007;17(3):153-7.
63. Hartley MJ, Smith NP, Jaffray B. Statistical modelling of survival for babies with oesophageal atresia. *Journal of pediatric surgery*. 2016;51(7):1110-4.
64. Jones TB, Kirchner SG, Lee FA, Heller RM. Stomach rupture associated with esophageal atresia, tracheoesophageal fistula, and ventilatory assistance. *AJR American journal of roentgenology*. 1980;134(4):675-7.
65. Yamoto M, Urusihara N, Fukumoto K, Miyano G, Nouse H, Morita K, et al. Thoracoscopic versus open repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula at a single institution. 2014;30(9):883-7.
66. Szavay PO, Zundel S, Blumenstock G, Kirschner HJ, Luithle T, Girisch M, et al. Perioperative outcome of patients with esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula undergoing open versus thoracoscopic surgery. 2011;21(5):439-43.
67. Chittmittrapap S, Spitz L, Kiely E, Brereton RJJops. Anastomotic leakage following surgery for esophageal atresia. 1992;27(1):29-32.
68. McKinnon LJ, Kosloske MJJops. Prediction and prevention of anastomotic complications of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. 1990;25(7):778-81.

69. Holland AJ, Fitzgerald DAJPr. Oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula: current management strategies and complications. 2010;11(2):100-7.
70. Kovesi T, Rubin S. Long-term complications of congenital esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula. Chest. 2004;126(3):915-25.
71. Castilloux J, Noble AJ, Faure CJTJop. Risk factors for short-and long-term morbidity in children with esophageal atresia. 2010;156(5):755-60.
72. Connor MJ, Springford LR, Kapetanakis VV, Giuliani SJTAJoS. Esophageal atresia and transitional care—step 1: a systematic review and meta-analysis of the literature to define the prevalence of chronic long-term problems. 2015;209(4):747-59.
73. videofluoroscopic VwsfA, study. A randomized controlled trial. Mirra V, Maglione M, Di Micco LL, Montella S, Santamaria FJP, et al. Longitudinal follow-up of chronic pulmonary manifestations in esophageal atresia: a clinical algorithm and review of the literature. 2017;58(1):8-15.
74. Fragoso AC, Tovar JAJFip. The multifactorial origin of respiratory morbidity in patients surviving neonatal repair of esophageal atresia. 2014;2:39.
75. Gallo G, Zwaveling S, Groen H, Van der Zee D, Hulscher J. Long-gap esophageal atresia: a meta-analysis of jejunal interposition, colon interposition, and gastric pull-up. European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie. 2012;22(6):420-5.
76. Coran AG. Redo esophageal surgery: the diagnosis and management of recurrent tracheoesophageal fistula. Pediatric surgery international. 2013;29(10):995-9.
77. Smithers CJ, Hamilton TE, Manfredi MA, Rhein L, Ngo P, Gallagher D, et al. Categorization and repair of recurrent and acquired tracheoesophageal fistulae occurring after esophageal atresia repair. Journal of pediatric surgery. 2017;52(3):424-30.

78. Delacourt C, de Blic JJ, Jopg, nutrition. Pulmonary outcome of esophageal atresia. 2011;52:S31-S2.
79. Peetsold MG, Heij HA, Nagelkerke AF, Deurloo JA, Gemke RJ. Pulmonary function impairment after trachea-esophageal fistula: a minor role for gastro-esophageal reflux disease. *Pediatric pulmonology*. 2011;46(4):348-55.
80. Kovesi T. Long-term respiratory complications of congenital esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula: an update. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2013;26(4):413-6.
81. Hseu A, Recko T, Jennings R, Nuss R. Upper Airway Anomalies in Congenital Tracheoesophageal Fistula and Esophageal Atresia Patients. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2015;124(10):808-13.
82. Fraga JC, Adil EA, Kacprowicz A, Skinner ML, Jennings R, Lillehei C, et al. The association between laryngeal cleft and tracheoesophageal fistula: myth or reality? *The Laryngoscope*. 2015;125(2):469-74.
83. Morini F, Iacobelli BD, Crocoli A, Bottero S, Trozzi M, Conforti A, et al. Symptomatic vocal cord paresis/paralysis in infants operated on for esophageal atresia and/or tracheo-esophageal fistula. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(6):973-6.
84. Berthet S, Tenisch E, Miron MC, Alami N, Timmons J, Aspirot A, et al. Vascular Anomalies Associated with Esophageal Atresia and Tracheoesophageal Fistula. *The Journal of pediatrics*. 2015;166(5):1140-4.e2.
85. Jaureguizar E, Vazquez J, Murcia J, Diez Pardo JA. Morbid musculoskeletal sequelae of thoracotomy for tracheoesophageal fistula. *Journal of pediatric surgery*. 1985;20(5):511-4.
86. Taguchi T, Nagata K, Kinoshita Y, Ieiri S, Tajiri T, Teshiba R, et al. The utility of muscle sparing axillar skin crease incision for pediatric thoracic surgery. *Pediatric surgery international*. 2012;28(3):239-44.

87. Mortell AE, Azizkhan RG. Esophageal atresia repair with thoracotomy: the Cincinnati contemporary experience. *Seminars in pediatric surgery*. 2009;18(1):12-9.
88. Engum SA, Grosfeld JL, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, 3rd. Analysis of morbidity and mortality in 227 cases of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula over two decades. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1995;130(5):502-8; discussion 8-9.
89. Fraga JC, Jennings RW, Kim PC. Pediatric tracheomalacia. *Seminars in pediatric surgery*. 2016;25(3):156-64.
90. Essouri S, Nicot F, Clement A, Garabedian EN, Roger G, Lofaso F, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in infants with upper airway obstruction: comparison of continuous and bilevel positive pressure. *Intensive care medicine*. 2005;31(4):574-80.
91. Corbally MT, Spitz L, Kiely E, Brereton RJ, Drake DP. Aortopexy for tracheomalacia in oesophageal anomalies. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 1993;3(5):264-6.
92. Jabbour J, North LM, Bougie D, Robey T. Vocal Fold Immobility due to Birth Trauma: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2017;157(6):948-54.
93. Conforti A, Iacusso C, Valfre L, Trozzi M, Bottero S, Bagolan P. Cervical repair of congenital tracheoesophageal fistula: Complications lurking! *Journal of pediatric surgery*. 2016;51(10):1623-6.
94. Mortellaro VE, Pettiford JN, St Peter SD, Fraser JD, Ho B, Wei J. Incidence, diagnosis, and outcomes of vocal fold immobility after esophageal atresia (EA) and/or tracheoesophageal fistula (TEF) repair. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 2011;21(6):386-8.

95. Woo S, Lau S, Yoo E, Shaul D, Sydorak R. Thoracoscopic versus open repair of tracheoesophageal fistulas and rates of vocal cord paresis. *Journal of pediatric surgery*. 2015;50(12):2016-8.
96. Shah AR, Lazar EL, Atlas AB. Tracheal diverticula after tracheoesophageal fistula repair: case series and review of the literature. *Journal of pediatric surgery*. 2009;44(11):2107-11.
97. Johnson LB, Cotton RT, Rutter MJ. Management of symptomatic tracheal pouches. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2007;71(4):527-31.
98. Pedersen RN, Markow S, Kruse-Andersen S, Qvist N, Hansen TP, Gerke O, et al. Esophageal atresia: gastroesophageal functional follow-up in 5-15 year old children. *Journal of pediatric surgery*. 2013;48(12):2487-95.
99. Somppi E, Tammela O, Ruuska T, Rahnasto J, Laitinen J, Turjanmaa V, et al. Outcome of patients operated on for esophageal atresia: 30 years' experience. 1998;33(9):1341-6.
100. Delius RE, Wheatley MJ, Coran AGJS. Etiology and management of respiratory complications after repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. 1992;112(3):527-32.
101. LeSouëf PN, Myers NA, Landau LJJops. Etiologic factors in long-term respiratory function abnormalities following esophageal atresia repair. 1987;22(10):918-22.
102. Tovar JA, Fragoso AC. Gastroesophageal reflux after repair of esophageal atresia. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 2013;23(3):175-81.
103. Lacher M, Froehlich S, von Schweinitz D, Dietz HG. Early and Long Term Outcome in Children with Esophageal Atresia Treated Over the Last 22 Years. *Klin Padiatr*. 2010;222(05):296-301.
104. Hosie GP, Short MJS. Oesophageal atresia. 2010;28(1):38-42.

105. Midrio P, Alaggio R, Strojna A, Gamba P, Giacomelli L, Pizzi S, et al. Reduction of interstitial cells of Cajal in esophageal atresia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;51(5):610-7.
106. Krishnan U, Mousa H, Dall'Oglio L, Homaira N, Rosen R, Faure C, et al. ESPGHAN-NASPGHAN Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Esophageal Atresia-Tracheoesophageal Fistula. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016;63(5):550-70.
107. Deurloo JA, Ekkelkamp S, Bartelsman JF, Ten Kate FJ, Schoorl M, Heij HA, et al. Gastroesophageal reflux: prevalence in adults older than 28 years after correction of esophageal atresia. *Annals of surgery*. 2003;238(5):686-9.
108. Sistonen SJ, Koivusalo A, Nieminen U, Lindahl H, Lohi J, Kero M, et al. Esophageal morbidity and function in adults with repaired esophageal atresia with tracheoesophageal fistula: a population-based long-term follow-up. *Annals of surgery*. 2010;251(6):1167-73.
109. Taylor AC, Breen KJ, Auldish A, Catto-Smith A, Clarnette T, Cramer J, et al. Gastroesophageal reflux and related pathology in adults who were born with esophageal atresia: a long-term follow-up study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(6):702-6.
110. Frohlich T, Otto S, Weber P, Pilic D, Schmidt-Choudhury A, Wenzl TG, et al. Combined esophageal multichannel intraluminal impedance and pH monitoring after repair of esophageal atresia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2008;47(4):443-9.
111. Catalano P, Di Pace MR, Caruso AM, Casuccio A, De Grazia E. Gastroesophageal reflux in young children treated for esophageal atresia: evaluation with pH-multichannel intraluminal impedance. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;52(6):686-90.

112. Goyal A, Jones MO, Couriel JM, Losty PD. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2006;91(5):F381-4.
113. Menzies J, Hughes J, Leach S, Belessis Y, Krishnan U. Prevalence of Malnutrition and Feeding Difficulties in Children With Esophageal Atresia. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2017;64(4):e100-e5.
114. Zigman A, Yazbeck S. Esophageal foreign body obstruction after esophageal atresia repair. Journal of pediatric surgery. 2002;37(5):776-8.
115. Chetcuti P, Myers NA, Phelan PD, Beasley SW. Adults who survived repair of congenital oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. 1988;297(6644):344-6.
116. Wong-Chung J, France J, Gillespie R. Scoliosis caused by rib fusion after thoracotomy for esophageal atresia. Report of a case and review of the literature. Spine. 1992;17(7):851-4.
117. Durning RP, Scoles PV, Fox OD. Scoliosis after thoracotomy in tracheoesophageal fistula patients. A follow-up study. The Journal of bone and joint surgery American volume. 1980;62(7):1156-9.
118. Soliman HA, Faure C, Berube G, Mac-Thiong JM, Barchi S, Parent S. Prevalence and natural history of scoliosis and associated congenital vertebral anomalies in patients operated for esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula. Journal of pediatric surgery. 2018.
119. Rothenberg SS. Thoracoscopic repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in neonates, first decade's experience. Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus. 2013;26(4):359-64.
120. Shaw-Smith C. Oesophageal atresia, tracheo-oesophageal fistula, and the VACTERL association: review of genetics and epidemiology. Journal of medical genetics. 2006;43(7):545-54.

121. Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA, Ernst A. Tracheomalacia and Tracheobronchomalacia in Children and Adults: An In-depth Review. *Chest*. 2005;127(3):984-1005.
122. Panitch HB, Keklikian EN, Motley RA, Wolfson MR, Schidlow DV. Effect of altering smooth muscle tone on maximal expiratory flows in patients with tracheomalacia. 1990;9(3):170-6.
123. Sistonen S, Malmberg P, Malmström K, Haahtela T, Sarna S, Rintala RJ, et al. Repaired oesophageal atresia: respiratory morbidity and pulmonary function in adults. 2010;36(5):1106-12.
124. Dittrich R, Stock P, Rothe K, Degenhardt P. Pulmonary outcome of esophageal atresia patients and its potential causes in early childhood. *Journal of pediatric surgery*. 2017;52(8):1255-9.
125. Sistonen SJ, Pakarinen MP, Rintala RJ. Long-term results of esophageal atresia: Helsinki experience and review of literature. *Pediatric surgery international*. 2011;27(11):1141-9.
126. Schneider A, Blanc S, Bonnard A, Khen-Dunlop N, Auber F, Breton A, et al. Results from the French National Esophageal Atresia register: one-year outcome. 2014;9(1):206.
127. Gatzinsky V, Wennergren G, Jonsson L, Ekerljung L, Houltz B, Redfors S, et al. Impaired peripheral airway function in adults following repair of esophageal atresia. *Journal of pediatric surgery*. 2014;49(9):1347-52.
128. Shah R, Varjavandi V, Krishnan U. Predictive factors for complications in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2015;28(3):216-23.
129. Kovesi T. Aspiration Risk and Respiratory Complications in Patients with Esophageal Atresia. *Frontiers in pediatrics*. 2017;5:62.
130. DeBoer EM, Prager JD, Ruiz AG, Jensen EL, Deterding RR, Friedlander JA, et al. Multidisciplinary care of children with repaired esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Pediatric pulmonology*. 2016;51(6):576-81.

131. Cartabuke RH, Lopez R, Thota PN. Long-term esophageal and respiratory outcomes in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Gastroenterology report*. 2016;4(4):310-4.
132. Harding SM. Recent clinical investigations examining the association of asthma and gastroesophageal reflux. *The American journal of medicine*. 2003;115 Suppl 3A:39s-44s.
133. Chipps BE, Haselkorn T, Paknis B, Ortiz B, Bleecker ER, Kianifard F, et al. More than a decade follow-up in patients with severe or difficult-to-treat asthma: The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) II. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;141(5):1590-7.e9.
134. Ricciardolo FL, Rado V, Fabbri LM, Sterk PJ, Di Maria GU, Geppetti P. Bronchoconstriction induced by citric acid inhalation in guinea pigs: role of tachykinins, bradykinin, and nitric oxide. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(2):557-62.
135. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *The American journal of medicine*. 1996;100(4):395-405.
136. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, Stein MR, Nelson HS, Ekelund J, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(10):1091-7.
137. Mastrorarde JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *The New England journal of medicine*. 2009;360(15):1487-99.
138. Dingemann C, Meyer A, Kircher G, Boemers TM, Vaske B, Till H, et al. Long-term health-related quality of life after complex and/or complicated esophageal atresia in adults and children registered in a German patient support group. *Journal of pediatric surgery*. 2014;49(4):631-8.

139. Faugli A, Bjornland K, Emblem R, Novik TS, Diseth TH. Mental health and psychosocial functioning in adolescents with esophageal atresia. *Journal of pediatric surgery*. 2009;44(4):729-37.
140. Peetsold MG, Heij HA, Deurloo JA, Gemke RJ. Health-related quality of life and its determinants in children and adolescents born with oesophageal atresia. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2010;99(3):411-7.
141. Gischler SJ, Mazer P, Duivenvoorden HJ, van Dijk M, Bax NM, Hazebroek FW, et al. Interdisciplinary structural follow-up of surgical newborns: a prospective evaluation. *Journal of pediatric surgery*. 2009;44(7):1382-9.
142. Aite L, Bevilacqua F, Zaccara A, Rava L, Valfre L, Conforti A, et al. Short-term neurodevelopmental outcome of babies operated on for low-risk esophageal atresia: a pilot study. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2014;27(4):330-4.
143. Faugli A, Emblem R, Bjornland K, Diseth TH. Mental health in infants with esophageal atresia. *Infant mental health journal*. 2009;30(1):40-56.
144. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. 2018;66(3):516-54.
145. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler FJÇSvHD. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. 2008;51(1):1-14.
146. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. 2005;26(1):153-61.

147. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. 2005;26(2):319-38.
148. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo R, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. 2005;26(5):948-68.
149. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. 2007;175(12):1304-45.
150. Hoffman DRJAA. Comparison of methods of performing the radioallergosorbent test: Phadebas, Fadal-Nalebuff and Hoffman protocols. 1980;45(6):343-6.
151. Wood RA, Phipatanakul W, Hamilton RG, Eggleston PAJJo, immunology c. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. 1999;103(5):773-9.
152. Delacourt C, Hadchouel A, Toelen J, Rayyan M, de Blic J, Deprest J. Long term respiratory outcomes of congenital diaphragmatic hernia, esophageal atresia, and cardiovascular anomalies. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2012;17(2):105-11.
153. Gatzinsky V, Jönsson L, Ekerljung L, Friberg LG, Wennergren GJAP. Long-term respiratory symptoms following oesophageal atresia. 2011;100(9):1222-5.
154. Deurloo J, Smit B, Ekkelkamp S, Aronson DJAP. Oesophageal atresia in premature infants: an analysis of morbidity and mortality over a period of 20 years. 2004;93(3):394-9.
155. Calisti A, Oriolo L, Nanni L, Molle P, Briganti V, D'Urzo C. Mortality and long term morbidity in esophageal atresia: the reduced impact of low birth weight and maturity on surgical outcome. *Walter de Gruyter*; 2004.
156. Chetcuti P, Myers N, Phelan P, Beasley S, Dickens DJJops. Chest wall deformity in patients with repaired esophageal atresia. 1989;24(3):244-7.

157. Sistonen SJ, Helenius I, Peltonen J, Sarna S, Rintala RJ, Pakarinen MPJP. Natural history of spinal anomalies and scoliosis associated with esophageal atresia. 2009;124(6):e1198-e204.



EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 15.08.2018

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Özofagus Atrezili Çocukların Uzun Dönem Solunum Yolu Sorunlarının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 15.08.2018

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Özofagus Atrezili Çocukların Uzun Dönem Solunum Yolu Sorunlarının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Saniye Girit
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Göğüs Hastalıkları
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	
	DESTEKLEYİCİ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TURU	FAZ 1 <input type="checkbox"/> FAZ 2 <input type="checkbox"/> FAZ 3 <input type="checkbox"/> FAZ 4 <input type="checkbox"/> Gözlemsel ilaç çalışması <input type="checkbox"/> Tıbbi cihaz klinik araştırması <input type="checkbox"/> İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları <input type="checkbox"/> İlaç dışı klinik araştırma <input checked="" type="checkbox"/> Retrospektif <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> ULUSAL <input type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLE BİLGİLER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLE N DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>
	İLAN	<input type="checkbox"/>
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
Diğer:	<input type="checkbox"/>	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/0318	Tarih: 15.08.2018
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

Sayın Anne/Baba,

Size SB İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalında yürütülmekte olan **‘Özofagus atrezili çocukların uzun dönem solunum yolu sorunlarının değerlendirilmesi’** konulu bir araştırma hakkında bilgi vermek istiyoruz.

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahi Kliniğince takipli özofagus atrezisi ve Çocuk Gastroenteroloji kliniğinde takipli gastroözofageal reflü hastalığı tanılı hastalara 01.09.2018-31.12.2018 tarihleri arasında Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğinde yapılan ön görüşme ve 6-18 yaş aralığındaki çocuklara solunum fonksiyon testi olan spirometrik inceleme yapılacaktır.

Araştırma nedeniyle çocuğunuza herhangi bir zarar verilmeyecek ve herhangi bir ilaç ya da madde kullanılmayacaktır. Sizlerle solunum şikayetlerine yönelik görüşme yapılacaktır. Görüşme önceden hazırlanan anket üzerinden sorular ile yürütülecektir. Anket üzerine yapılan görüşme ile notlar alınacaktır. 6-18 yaş grubuna yapılması planlanan spirometrik inceleme ise girişimsel bir işlem değildir. Ağız bölgesine cihaz yerleştirilerek nefes alıp vermesi istenecek ve solunumsal değerleri ölçülecektir.

Çalışma için sizden veya bağlı bulunduğunuz sağlık kuruluşundan herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Bu araştırmada yer almanız durumunda size ek bir ücret de verilmeyecektir. Bu araştırmaya katılmayı kabul etmeyebilir ya da daha sonradan katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmanız dahi çocuğunuz her çocuk gibi tedavi ve bakım görecektir. Muhtemel zarar durumunda tarafımızla temasa geçebilirsiniz. Herhangi bir sorunuz olduğunda ulaşabileceğiniz telefon numarası aşağıda belirtilmiştir. Bu araştırmada yer aldığınız için teşekkür eder, size ve çocuğunuza sağlıklı bir yaşam dileriz. Bu metni tam olarak okuyup anladığınıza ve çalışmada gönüllü olarak yer almayı kabul ettiğinize dair aşağıdaki boş yerleri lütfen doldurunuz.

Asist. Dr. Gülşah PİRİM 0 536 729 20 32

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Katılımcının Adı-Soyadı:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen Hekim:

İmza:

Tarih:

Özoagus atrezili çocukların uzun önem solunum yolu sorunlarının değerlendirilmesi konulu tez çalışmasına yönelik yüz yüze görüşme şeklinde uygulanacak olan anket içermektedir. Ek olarak hastaların dosyaları ve epikriz raporlarından alınacak olan ayrıntılı anamnezlerine yönelik sorular bulunmaktadır.

Anket No :
Anket Tarihi :
Adı :
Soyadı :
Yaş :
Doğum Tarihi :
Cinsiyet : Kız / Erkek
Kilo :
Boy :
BKI :
Tel No :

1. Prenatal ve natal anamnez:

1a: Anne gebelik yaşı:.....
1b: Annenin gebelik süresince bilinen hastalık ve ilaç kullanım öyküsü:
1c: Gebelik Haftası:
1d: Doğum şekli: NSD / CS
1e: Doğum tartısı:
1f: Antenatal özellik: Polihidramnios Var / Yok
USG bulgular:.....

2. Postnatal anamnez:

2a: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış öyküsü: Var / Yok
2b: Ameliyat öncesi mekanik ventilatör ihtiyacı: Var / Yok
2c: Postnatal kaçınıcı günde tanı aldı?
2d: Tanı amacıyla hangi yöntem kullanıldı?
2d-1: Klinik
2d-2: NG sonda ile direkt grafi
2d-3: Özofagogram
2d-4: Diğer

- 2e: Operasyon postnatal kaçınıcı günde yapıldı?
- 2f: Ameliyat sonrası mekanik ventilatör(invazif ve noninvazif) ihtiyacı gelişti mi? Evet / Hayır
-Entübe kalış süresi:
-Noninvazif ventlasyonda(Nazal SIMV, CPAP) kalış süresi:
- 2g: Ameliyat sonrası göğüs tüpü takıldı mı? Evet / Hayır
-Göğüs tüpü ile kaç gün izlendi?

3. Özofagus atrezisi tipi nedir?

- 3a: İzole ÖA
3b: Proksimal TÖF + dÖA
3c: Proksimal ÖA + dTÖF
3d: Double TÖF
3e: İzole TÖF

4. Operasyon tipi nedir?

- 4a: Primer Onarım
4a-1: Erken YD
4a-2: Geciktirilmiş Primer Onarım
4a-3: Diğer
- 4b: Özofagus Replasman Cerrahisi (.....)
- 4c: Diğer

5. Operasyon sonrası gelişen ilk bir ay içinde komplikasyon öyküsü var mı? Evet / Hayır

- 5a: Anastomotik kaçak Var / Yok
5b: Refistülizasyon oldu mu? Evet / Hayır
5c: Diğer

6. Endoskopik inceleme yapıldı mı? Evet / Hayır

- 6a: Yapıldıysa bulguları nelerdir?

7. Patolojik inceleme yapıldı mı? Evet / Hayır

- 7a: Yapıldıysa bulguları nelerdir?

8. Aşağıda özofagus atrezisine eşlik eden malformasyonlar varsa patolojik bulguları ile belirtiniz.

- 8a: Kardiyovasküler hastalık:
- 8b: Renal anomaliler:
- 8c: Ekstremitte anomalileri:
- 8d: Anal atrezi
- 8e: Vertebral anomaliler

- 8f: Hidrosefali
- 8g: Diğer

9. Operasyon sonrası uzun dönemde gastrointestinal komplikasyonlar gelişti mi? Evet / Hayır

- 9a: Gastroözofageal reflüsü var mı? Evet / Hayır
- 9b: Varsa tanı için hangi yöntem kullanıldı?:
- 9c: Anti reflü ilaç kullanım öyküsü var mı? Varsa nedir?
- 9d: Reflü nedeniyle ameliyat yapıldı mı? Edildiyse operasyon türü nedir?
- 9e: Yutma güçlüğü var mı? Evet / Hayır
- 9f: Striktür gelişimi var mı? Evet / Hayır

10. Uzun dönem solunumsal sorunlar

- 10a: Öksürük şikayeti var mı? Evet / Hayır
- Evet ise;
- 10a-1: Başlama yaşı:.....
- 10a-2: Sıklığı nedir? Hergün / Haftada 3 gün / Haftada 1 gün / İki haftada bir / Ayda bir
- 10a-3: Ataklar şeklinde mi? Evet / Hayır
- 10a-4: Belirgin olduğu mevsim var mı? Sonbahar / İlkbahar / Kış / Yıl boyu
- 10a-5: Gün boyu belirgin olduğu zaman? Gece / Gündüz
- 10a-6: Özelliği: Kuru / Balgamlı / Metalik
- 10a-7: Tetikleyen faktörler: Efor / Gülme / Ağlama / Beslenme / Ev tozu / Diğer.....
- 10a-8: Hırıltılı eşlik ediyor mu? Evet / Hayır
- 10a-9: Nefes darlığı ve hırıltının eşlik ettiği acile başvurmasını gerektiren atak öyküsü: Evet / Hayır
- a. Yılda ortalama kaç kez?(Mevsim belirtiniz.):
- b. Atak sırasında kullanılan ilaçlar (Bronkodilatör, steroid, vb):
- 10b: Üst solunum yolu enfeksiyonundan bağımsız sürekli burun akıntısı veya otit öyküsü: Evet / Hayır
- 10c: Horlaması var mı? Evet / Hayır
- 10d: Aspirasyon öyküsü var mı? Evet/ Hayır
- 10e: Eşlik eden alerjik hastalıkların varlığı:

- 10e-1: Astım Evet / Hayır (Evet ise sürekli kullandığı ilaç/ilaçlar.....)
- 10e-2: Allerjik rinit Evet / Hayır (Evet ise sürekli kullandığı ilaç/ilaçlar.....)
- 10e-3: Atopik dermatit Evet / Hayır (Evet ise sürekli kullandığı ilaç/ilaçlar)
- 10e-4: Gıda allerjisi Evet / Hayır (Evet ise alerjeni belirtiniz..)
- 10f: Acil servise veya çocuk hastalıkları polikliniğine solunumsal şikayetler(öksürük, hırıltı, nefes darlığı, vb.) sonrası yatış öyküsü var mı? Evet / Hayır
- Evet ise yatış tanısı nedir?(Birden fazlaysa aşağıda sırayla belirtiniz.)
- 1.....
- 2.....
- 3.....
- 4.....
- 5.....
- 10g: Tekrarlaya pnömoni öyküsü (Yılda 3 veya 3'ten fazla) var mı? Evet / Hayır
- Evet ise hangi yaşında/yaşlarında olduğunu belirtiniz.
- 1.....
- 2.....
- 3.....
- 4.....
- 5.....
- 10h: Eşlik eden trakeomalazi öyküsü var mı? Evet / Hayır
- 10i: Göğüs deformitesi var mı? Evet / Hayır
- 10i-1: Skolyoz
- 10i-2: Kifoz
- 10i-3: Kifoskolyoz
- 10i-4: Pektus ekskavatum
- 10i-5: Pektus karinatum
- 10i-6: Diğer
- 10j: Bronkoskopik inceleme yapıldı mı? Evet / Hayır
- 10j-1: Yapıldıysa hangi endikasyonla yapıldı?
- 10j-2: Bulguları nelerdir?
- 10j-3: Bronkoalveolar lavaj yapıldı mı? Evet / Hayır
- 10j-4: Yapıldıysa BAL bulguları nelerdir?.....

10k: Yukarıda bahsi geçmeyen uzun dönem solunumsal komplikasyon öyküsü var ise belirtiniz.....

11. 6-18 yaş arası özofagus atrezili ve gastroözofageal reflü nedeniyle takipli hastalara yapılacak olan spirometrik inceleme sonuçları:

1. FEV1:...../Reversibilite
2. FVC:
3. FEV1/FVC:.....
4. FEF25-75:

11a: Spirometrik inceleme sonucu patolojik ise patern:
Restriktif / Obstrüktif

12. Total IG E düzeyi:

13. Eozinofil sayısı/yüzdesi:

14. D Farinae:

Özoagus atrezili çocukların uzun önem solunum yolu sorunlarının değerlendirilmesi konulu tez çalışmasına yönelik **gastroözofageal reflü tanılı kontrol grubu** ile yüz yüze görüşme şeklinde uygulanacak olan anket içermektedir

Anket No :
Adı :
Soyadı :
Yaş :
Cinsiyet : Kız / Erkek
Kilo :
Boy :
BKI :
Tel No :

NOT: Hasta grubuna uygulanan anket çalışmasının 9. Ve 10. Bölümlerini ve spirometrik sonuçları içermektedir. Bu nedenle anketteki madde sırası değiştirilmemiştir.

- 9a: Gastroözofageal reflüsü var mı? Evet / Hayır
9b: Varsa tanı için hangi yöntem kullanıldı?:
9c: Anti reflü ilaç kullanım öyküsü var mı? Varsa nedir?
9d: Reflü nedeniyle ameliyat yapıldı mı? Edildiyse operasyon türü nedir?
.....

10. Uzun dönem solunumsal sorunlar

- 10a: Öksürük şikayeti var mı? Evet / Hayır
Evet ise;
10a-1: Başlama yaşı:
10a-2: Sıklığı nedir? Hergün / Haftada 3 gün / Haftada 1 gün / İki haftada bir / Ayda bir
10a-3: Ataklar şeklinde mi? Evet / Hayır
10a-4: Belirgin olduğu mevsim var mı? Sonbahar / İlkbahar / Kış / Yıl boyu
10a-5: Gün boyu belirgin olduğu zaman? Gece / Gündüz
10a-6: Özelliği: Kuru / Balgamlı / Metalik

- 10a-7: Tetikleyen faktörler: Efor / Gülme / Ağlama / Beslenme / Ev tozu / Diğer.....
- 10a-8: Hırıltı eşlik ediyor mu? Evet / Hayır
- 10a-9: Nefes darlığı ve hırıltının eşlik ettiği acile başvurmasını gerektiren atak öyküsü: Evet / Hayır
- a. Yılda ortalama kaç kez?(Mevsim belirtiniz):.....
- b. Atak sırasında kullanılan ilaçlar(Bronkodilatör , steroid, vb):.....
- 10b: Üst solunum yolu enfeksiyonundan bağımsız sürekli burun akıntısı veya otit öyküsü: Evet / Hayır
- 10c: Horlaması var mı? Evet / Hayır
- 10d: Aspirasyon öyküsü var mı? Evet/ Hayır
- 10e: Eşlik eden alerjik hastalıkların varlığı:
- 10e-1: Astım Evet / Hayır (Evet ise sürekli kullandığı ilaç/ilaçlar.....)
- 10e-2: Alerjik rinit Evet / Hayır (Evet ise sürekli kullandığı ilaç/ilaçlar.....)
- 10e-3: Atopik dermatit Evet / Hayır (Evet ise sürekli kullandığı ilaç/ilaçlar)
- 10e-4: Gıda allerjisi Evet / Hayır (Evet ise alerjeni belirtiniz
- 10f: Acil servise veya çocuk hastalıkları polikliniğine solunumsal şikayetler(öksürük, hırıltı, nefes darlığı, vb.) sonrası yatış öyküsü var mı? Evet / Hayır
- Evet ise yatış tanısı nedir?(Birden fazlaysa aşağıda sırayla belirtiniz.)
- 1.....
- 2.....
- 3.....
- 4.....
- 5.....
- 10g: Tekrarlaya pnömoni öyküsü (Yılda 3 veya 3'ten fazla) var mı? Evet / Hayır
- Evet ise hangi yaşında/yaşlarında olduğunu belirtiniz.
- 1.....
- 2.....

3.....

4.....

5.....

10h: Eşlik eden trakeomalazi öyküsü var mı? Evet / Hayır

10ı: Göğüs deformitesi var mı? Evet / Hayır (Evet ise nedir?
Karinatum / Ekskavatam / Diğer)

10j: Yukarıda bahsi geçmeyen solunumsal patolojik öyküsü var ise
belirtiniz

.....

11. 6-18 yaş arası özofagus atrezisi ve gastroözofageal reflü nedeniyle takipli hastalara yapılacak olan spirometrik inceleme ve reversibilite testi sonuçları:

1. FEV1:...../Reversibilite.....

2. FVC:

3. FEV1/FVC:

4. FEF25-75:.....

11a: Spirometrik inceleme sonucu patolojik ise patern: Restriktif /
Obstrüktif

12. Total IG E düzeyi:

13. Eozinofil sayısı/yüzdesi:

14. D Farinae: