

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM
DALI**

**TRAKEO-ÖZEFAJİYAL FİSTÜLLÜ ÖZEFAGUS ATREZİSİNDE
AMNİOTİK SIVININ TRAKEA YOLUYLA YUTULMASI TRAKEA
MUKOZASINDA HASAR YARATIR MI?**

**UZMANLIK TEZİ
DR. OĞUZ ATEŞ**

İZMİR-2000

88762

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**



Bu tez Prof. Dr. Feza M. Akgür'ün denetiminde hazırlanmıştır.
Bu tezin hazırlanmasında bana yardımcı olan değerli hocalarım
Prof. Dr. Tanju Aktuğ, Prof. Dr. Feza M. Akgür, Yard. Dr.
Mustafa Olguner'e, Patoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr.
Erdener Özer'e, Araştırma Görevlisi Dr. Arman Api'ye tesekkür
ederim.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. ARAÇLAR VE YÖNTEM	10
4. BULGULAR	12
5. TARTIŞMA	15
6. SONUÇ	23
7. ÖZET	24
8. KAYNAKLAR	26

GİRİŞ VE AMAÇ

Trakeo-özefajiyal fistüllü özefagus atrezisi (ÖA-TÖF) olgularının trakeaları incelendiğinde, bu hastaların %71'inde trakea mukozasında hasarlanma saptanmıştır (1). İzole özefagus atrezili hastalarda ise bu bulgular tanımlanmamıştır. Bu farklılığın nedeni ne olabilir?

Amniyon sıvısı, normalde temas etmemesi gereken organ ve dokular ile temasa geçtiğinde bu yapılar üzerinde olumsuz etkiler göstermektedir. Bu durum gastroşizisli hastalarda ortaya çıkan barsak hasarından ve meningomyeloselli hastalarda ortaya çıkan nöral doku hasarından bilinmektedir (3-12). ÖA-TÖF olgularında da trakea mukozasındaki hasarlanmaya amniyotik sıvı ile temasın yol açtığı düşünülebilir. Zira özefagusu atretik fetus amniyon sıvısını fistül yoluyla yutmaktadır. İzole özefagus atrezilerinde ise amniyon sıvısının yutulmadığı, bu hastaların mikrogastriili olmasıyla, ÖA-TÖF de fistül yoluyla yutulabildiği mide boyutlarının normal olması ile bilinmektedir (13,14). Amniyon sıvısının trakea ile teması sonucu oluşabilecek değişiklikler araştırılmamıştır.

Her ne kadar deneysel olarak izole özefagus atrezisi oluşturma ihtimali şu anki bilgilerimize göre %2 den az ise de Adriyamin ile oluşturulan özefagus atrezisi modeli bu

konuyu araştırmak için kullanılabilir. Adriyamin ile iki tip ÖA-TÖF gelişmektedir; 1- intestinal atrezinin eşlik etmediği ÖA-TÖF (~%50), 2- pilorik atrezinin eşlik ettiği ÖA-TÖF (~%50) (15,16). Pilorik atrezinin eşlik ettiği olgularda amniyon sıvısı trakea ve fistül yoluyla yutulmamakta, intestinal atrezinin eşlik etmediği olgularda ise trakea ve fistül yoluyla yutulabilmektedir. Trakeo-özefajiyal fistül yoluyla yutulan amniyon sıvısının trakea mukozasına etkilerini araştırmak için deneysel çalışma planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Tarihçe

İlk kez 1697'de Thomas Gibson tarafından distal trakeaözefajiyal fistüllü özefagus atrezisi tanımlanmıştır. Ancak konjenital özefagus atrezisinin ilk tanımlanması 1670'de William Durston tarafından yapılmıştır. Cerrahi düzeltme ameliyatları ise 1920'lerden sonra uygulanmaya başlamış ve ilk kez 1939'da gastrostomi, proksimal uca özefagostomi ve sekonder fistül bağlanması yöntemi uygulanmıştır. 1941'de sol torakotomi ile plevrayı açmadan primer onarım başarılı bir şekilde uygulanmış, 1943'de yöntem düzeltilerek günümüzde uygulanan şekli ile yerini sağ torakotomi ile yaklaşıma bırakmıştır (13,14,17).

Embriyoloji

ÖA-TÖF patogenezi henüz netlik kazanmamakla birlikte, özefagus ve trakeanın ortak embriyolojik gelişimine bağlanmaktadır. Ancak bu ortak gelişim aşamalarının ayrıntıları tam olarak belirlenememiştir. Günümüzde kabul gören embriyolojik gelişim teorisi şöyle tanımlanmıştır. Gestasyonun 22-23. günlerinde ön bağırsak ventralinde divertiküler bir yapı şeklinde ilk kez trakea ve özefagus görülür. Bu divertikül giderek uzar ve endodermal hücre

kütlesi tomurcuk şeklinde artarak ön bağırsak içinde özefagus ve trakea olarak iki kanala ayırır. Bu ayrılma karına düzeyinde olur ve sefalik yönde ilerler. Gestasyonun 26. gününde larinks düzeyine kadar olan bölümde özefagus ve trakea tamamen ayrılmıştır. Gestasyonun 6. haftasında sirküler kas tabakası özefagusta görülür ve ardından nervus vagus gelişmeye başlar. 7. haftada aortadan köken alan kan damarları görülür. 9. haftada longitudinal kas tabakası özefagusta görülür. İlk olarak özefagus epiteli silierdir, fakat 20. haftada çok katlı yassı epitel ile yer değiştirir (13,17). Bu ortak gelişim sürecinden yola çıkılarak 4. haftada özefagus ile trakeanın normal ayrılmasını gerçekleştirememesi ÖA-TÖF ile sonuçlanır. Ancak bu teori izole ÖA'sini tam olarak açıklayamamaktadır. İzole ÖA'de vasküler yetmezliğin rol aldığı ileri sürülmektedir (17). Bu anomaliler için genetik geçiş kanıtlanmamıştır.

Sınıflandırma

İlk olarak 1953'de Gross tarafından yapılarak kullanılmaya başlanmıştır (13,17).

Tip A : Her iki ucun kör sonlandığı izole ÖA.

Tip B : Proksimal ucun trakeaya fistülize olduğu, distal ucun kör sonlandığı ÖA.

Tip C : Proksimal ucun kör sonlandığı, distal ucun trakeaya fistülize olduğu ÖA.

Tip D : Her iki ucun trakeaya fistülize olduğu ÖA.

Tip E : Atrezi olmadan özefagusun trakeaya bir fistül ile açılması.

Tip F : Fistül olmadan özefagus stenozu.

Eşlik eden anomaliler

ÖA beraberinde %50-70 oranında eşlik eden anomaliler görülür. Bunlardan en sık olanı %30 oranında görülen kardiak anomalilerdir. Daha sonra intestinal, genitoüriner, nörolojik ve iskelet anomalileri gelir. ÖA %25-30 oranında **VACTERL** (**V**ertebral, **A**nal, **C**ardiac, **T**racheal, **E**sophageal, **R**enal, **L**imb) Sendromunun bir bileşeni olarak karşımıza çıkar. ÖA-TÖF yaklaşık %47 oranında trakeobronşiyal anomalilerle birliktelik gösterir. Bunlar sağ üst lob bronşunun olmaması ya da ektopik bulunması, konjenital bronşial stenozis, kartilaj trakeadaki bozukluk ve buna bağlı trakeomalazi ile atelektazidir. Eşlik eden bu trakeobronşiyal anomaliler ciddi solunumsal problemleri beraberinde getirir (13).

İnsidans

Yaklaşık 3000 canlı doğumda bir görülür. En sık tip C %86 oranında görülür daha sonra tip A %8, tip E %4, tip B %1, tip F %1 ile takip eder (17).

Adriyamisin

Adriyamisin streptomiçes türlerinden izole edilmiş antrasiklin grubu bir antibiotiktir. Dört halkalı karakteristik yapısı vardır. Daunomisine glikosid bağlanması ile zincir halkası amino şeker halini alır. Adriyamisin DNA'ya sıkı bir şekilde bağlanarak çift heliks sarmalının ayrılmasına yol açar. Son zamanlardaki araştırmalarda etki mekanizması teorileri artmakla birlikte henüz tam olarak kesin mekanizma belli değildir. Adriyamisin sitotoksitesi için hücresel düzeyde bir kaç etkileşim görülmektedir. DNA'ya direkt bağlanmasını takiben DNA ve RNA sentezini bloke eder, DNA parçalanır ve DNA onarımı inhibe olur. Bu etkiler kromozomal hasara öncülük ederek mutajenik ve teratojenik etkiyi oluşturur. Tek iplik kırılmasının sıklığı ile hücre ölümü arasında bağlantı olmadığı gibi DNA parçalanmasında hücre ölümü için gerekli değildir (18). Adriyamisin mitokondrial şişme, kristolizis ve coenzim Q ya bağlı mitokondrial elektron transfer reaksiyonlarının inhibisyonu ile mitokondrial fonksiyonları önemli derecede değiştirir. Adriyamisin verilmesi ile

oluşan membran hasarından kardiyolipin ve fosfatidilsein gibi fosfolipidlerin direk hücre membranına bağlanmayı engellemesi sorumlu tutulmaktadır. Kardiyak mitokondriya ve malign hücre membranlarında ise kardiyolipin içeriğinin artması karakteristiktir (19,20). Adriyamisin kardiyak toksisite ve mutajenite etkisine katkıda bulunan diğer iki mekanizma ise topoizomerez 2 enzim inhibisyonu ve serbest radikal formasyonu oluşturmaktadır. Mikrozomal enzim P450 redüktaz azalmasını takiben serbest radikaller meydana gelir (21,22,23). Topoizomerez 2 enzimi ise DNA onarımında görevli bir enzimdir. Bu enzim inhibisyonu ile DNA onarımı yapılamamakta ve hücre ölmektedir (24,25). Kemoterapötik bir ilaç olan adriyamisin teratojenite çalışmaları ilk kez 1978'de Thompson ve ark. tarafından sıçan ve tavşanlarda yapılmıştır (26). ÖA-TÖF ve eşlik eden diğer anomalilerin hayvan modeli olarak ilk kez tanımlanması ise, 1996'da Diez-Pardo ve arkadaşları tarafından sıçanlara gebeliğin 6-9. günlerinde adriyamisin verilmesi ile gerçekleştirilmiştir (27).

Amniyon sıvısı

Amniyotik sıvının kaynağı net olarak bilinmemektedir. Erken embriyonik dönemde amniyotik hücrelerden sekrete edilir ve muhtemelen bu gebelik süresince devam eder.

Sadece plasenta ve umbilikal kord üzerini örten amniyotik hücrelerin aktif olduğu düşünülür. Bu hücrelerden sekresyon kontrolü endometrial prolaktin tarafından yapılır ve prolaktin reseptör yetersizliği polihidroamniyos ile sonuçlanır. Gebeliğin ilk birkaç haftası dışında amniyon sıvısı durgun bir sıvı değildir. Bu haftalardan sonra amniyon sıvısı fetus tarafından yutulur ve amniyon sıvısının sirkülasyonu başlar. Sıvının büyük bölümü fetus tarafından yutulduktan sonra intestinal villuslardan emilerek fetal sirkülasyona girer. 20 ve 30. haftalar arasında fetal deriden diffüzyon ile amniyotik boşluğa geri döner. Bu dönemde henüz renal glomerüler filtrasyon gelişmemiştir. 30. haftada deri diffüzyonu azalır yada dururken, böbrek fonksiyonları artarak idrar şeklinde amniyon sıvısının ana kaynağı olur. Gebeliğin ilerlemesi ile böbrek aktivasyonu artar ve sürekli idrar sekrete edilerek eşit aralıklarla miksiyon ile amniyotik kaviteye atılır. Amniyon sıvısının %99'u sudur; %0.25 ise proteindir. Gebeliğin geç döneminde osmolarite ve sodyum içeriği artar ki buna fetal idrar da katkıda bulunur. Amniyon sıvısının hacmi 10.hft da 30cc, 20.hft da 300cc, 30.hft da 600cc, 38.hft da 1000cc ve termde 600cc dir. Amniyon sıvısının esas kaynağının fetusun idrarı olduğunun ana göstergesi fetal üriner obstrüksiyon durumlarında

oligohidroamniyos görülmesidir (48,49). Bununla beraber fetusun amniyon sıvısı içine defekasyon yaptığı ve bunu fizyolojik olarak gerçekleştirdiği gösterilmiştir (28,29). Oluşan amniyon sıvısı fetus tarafından yutulmakta ve terme yakın giderek azalmaktadır ancak, izole ÖA, ÖA-TÖF patolojilerinin varlığında amniyon sıvısının yutulmaması (izole ÖA); yada yetersiz yutulması (ÖA-TÖF) ile polihidroamniyos oluşmaktadır (14,17,48).

Mekonyum

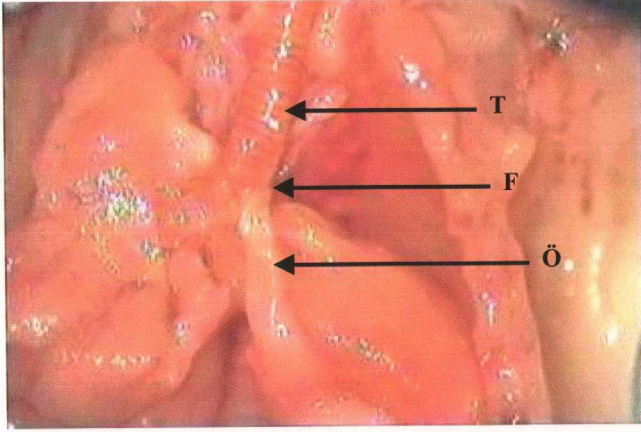
Mekonyum intrauterin hayatın 3. ayında oluşmaya başlar (38). %75 su, müköz glikoproteinler, vernix kazeosa (fetus tarafından yutulan), gastrointestinal sekresyonlar, safra, pankreatik enzimler, plazma proteinleri, mineral ve lipidlerden oluşur (39).

ARAÇLAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada erişkin Lewis albino ratlar kullanıldı. Ağırlıkları 200-260 g arasında değişiyordu. Vajinal değerlendirmede plug görülmesi hamileliğin başlangıç günü olarak kabul edildi. Ratların bir grubuna (kontrol grubu) hamileliklerinin 6-9. günleri arasında 1 cc serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi. Diğer gruba ise 2 mg/kg Adriyamisin verildi (Adriyamisin grubu). Hamileliğin 21. gününde (gestasyon süresi 22 gün) fetüsler ketalar anestezisi altında sezaryen ile doğurtuldu. Fetüslerde izlenen anomalilere göre oluşturulan alt gruplar ve bu gruptan özellikler şöyleydi:

Deney grupları

- 1 Kontrol grubu
- 2 Adriyamisin grubu
 - a İntestinal atrezinin eşlik etmediği TÖF
 - b Pilorik atrezinin eşlik ettiği TÖF
 - c Adriyamisin verildiği halde trakeo-özefajiyal anomalisi olmayan grup



Resim1: Disseksiyon sırasında trakeo-özefageal fistülün makroskopik görünümü (T: Trakea, F: Fistül, Ö: Özefagus).

Deney her grup ve alt gruptan 10 fetus elde edilene kadar sürdürüldü. Elde edilen fetüslerin trakeaları histopatolojik olarak incelendi.

BULGULAR

İntestinal atrezinin eşlik etmediği ÖA-TÖF grubuna ait trakeal mukoza epitel hücrelerinde; silier kayıp, intermediyer hücrelerde sayıca artma, goblet hücrelerinde sayıca azalma ve subepiteliyal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ile birlikte mukoza epitelinin devamlılığının bozulduğu görüldü. Membranöz trakeaya ait kesitlerde bu bulgular daha belirgin iken, kartilaj trakeada kıkırdak yapısında segmentasyon dikkati çekti (resim 2a-b).

Pilorik atrezinin eşlik ettiği ÖA-TÖF grubuna ait kesitlerde ise trakeal kıkırdağın segmentasyon gösterdiği ancak mukoza epitel devamlılığının bozulmadığı, hücresel değişiklikler ve subepiteliyal hücre infiltrasyonunun olmadığı görüldü (resim 3a-b).

Adriyamisin verildiği halde takeo-özefajiyal anomalisi olmayan gruba ait kesitlerde trakea kıkırdak yapısında segmentasyon olduğu, ancak trakea mukoza epitelinin normal morfolojik sınırlar içerisinde olduğu görüldü (resim 4a-b).

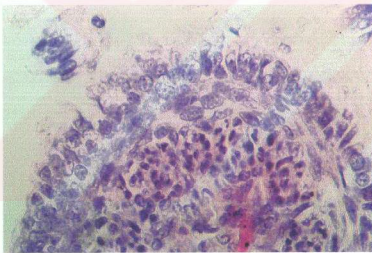
Kontrol grubunda ise trakeanın kıkırdak yapısı da dahil olmak üzere tüm dokularda normal histolojik bulgular izlendi (resim 5a-b).



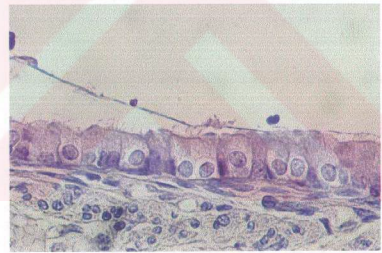
Resim 2a



Resim 3a



Resim 2b



Resim 3b



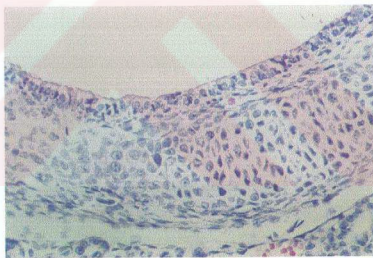
Resim 4a



Resim 5a



Resim 4b



Resim 5b

TARTIŞMA

İzole ÖA ve ÖA-TÖF çocuk cerrahları tarafından sık olarak karşılaşılan ve çoğunlukla yenidoğan döneminde ameliyat gerektiren doğumsal bir anomalidir. Tek aşamalı bir ameliyat ile fistülün kapatılması ve özefagusun devamlılığının sağlanması günümüzde tercih edilen tedavi şeklidir. Ancak operasyon sonrası cerrahi komplikasyonlar dışında en sık karşılaşılan sorun solunum problemleridir. Emery ve ark. 1971'de ÖA-TÖF olgularında yaptıkları postmortem çalışmalarda ÖA-TÖF olgularının trakealarında squamöz metaplazi tanımlamışlardır (1). Bu durumun ÖA-TÖF olgularında görülen postoperatif solunumsal problemleri açıklayabileceğini ileri sürmüşlerdir. 1991'de ise Rideout ve ark. izole ÖA olgularında, ÖA-TEF olgularında görülen trakeomalazinin görülmediğini ve buna bağlı olarak solunum problemlerinin izole ÖA'lerinde daha az geliştiğini ifade etmişlerdir (2).

Amniyon sıvısının normalde temas etmemesi gereken dokular ile temas ettiğinde bu dokular üzerinde hasara yol açtığı gasroşizis çalışmalarında gösterilmiştir (3-12). Amniyotik sıvıda barsak hasarından sorumlu hangi maddedir ? Bu sorudan yola çıkan Klück ve arkadaşları civciv

embriyolarında iki tip gastroşizis yaratmışlardır (8). Birinci grupta amniyo-allantoik duvarı ortadan kaldırmadan gastroşizis yaratmışlardır. Böylece barsaklar üzerindeki kloakal atıkların etkisi ortadan kalkmaktadır. İkinci grupta ise amniyo-allantoik duvarı ortadan kaldırıp iki kaviteyi birleştirerek gastroşizis yaratmış ve kloakal atıkların barsaklar üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada birinci grup embriyolarda barsak hasarı oluşmazken ikinci gruptaki embriyoların barsaklarında hasar oluşmuştur. Bu bulgulara dayanarak araştırmacılar oluşan barsak hasarından allantoik kavitedeki o zaman için bilinen tek fizyolojik atık olan idrarın sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir (8). Ancak fetal distrese maruz kalmamış keçi ve tavşan fetuslarında yapılan deneysel çalışmalarda fetusun amniyotik kavite içine fizyolojik olarak defekasyon yaptığı gösterilmiştir (28,29). Buna ek olarak insanlarda fetal defekasyonun fizyolojik bir durum olabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur. Farklı gestasyonel yaşlardaki insan amniyon sıvısı analizlerinde disakkaritler, alkalin fosfataz, tripsin gibi gastrointestinal sisteme ait enzimlerin amniyon sıvısı içinde varlığı gösterilmiştir (30,31,32). Bu enzimlerin fetal defekasyon sonucu amniyotik sıvı içine girdiği düşünülmektedir zira intestinal ve anal atrezili fetusların amniyotik sıvılarında bu enzimlerin

düzeyi yok ya da yok denecek kadar az ölçülmüştür (33). Kistik fibrozisli fetusların amniyon sıvıları incelendiğinde kistik fibrozis nedeni ile salgılanamayan disakkritlerin düzeyi bu fetusların amniyon sıvılarında anlamlı derecede düşük bulunmuştur (34). Yine insanlarda yapılan anatomik çalışmalarda ise mekonyum içeriğinin anal kanalda varlığı gösterilmiştir (35). Bu bilgiler bize fetusun intrauterin dönemde fizyolojik olarak idrar çıkarmanın yanısıra defekasyon yaptığını da düşündürmektedir.

Gastroşiziste intestinal hasara amniyon sıvısının neden olduğu ve bu hasarın amniyotik sıvının serum fizyolojik ile dilüe edilerek önlenebildiği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (3,41). Ardından insanlarda prenatal gastroşizis tanısı alan bir hastada transabdominal amniyon sıvısının serum fizyolojik ile değişimi yapılarak intestinal hasarın önlenebildiği ve primer onarımı kolaylaştırdığı gösterilmiştir (42). Cıvciv embriyolarında yapılan bir başka çalışmada allantoik kavitenin hem intestinal atıkları hem de üriner atıkları içerdiği ve allantoik sıvıda bilürubin ile safra tuzlarının varlığı gösterilmiştir (36). Aynı çalışmada gastroşizis oluşturulan cıvciv embriyolarında safra tuzları, bilürubin, üre nitrojeni ve kreatininin, amniyotik sıvı değişimi öncesi ve

sonrası düzeyleri karşılaştırılmıştır. Amniyon sıvı değişimi sonrası bilirubin ve safra tuzları düzeylerinin anlamlı derecede düştüğü, üre nitrojeni ve kreatinin düzeylerinde ise değişme olmadığı gösterilmiştir (36). Bu çalışmada gastroşizisteki intestinal hasardan üriner sistem atıklarından çok gastrointestinal sistem atıklarının sorumlu olduğu ve amniotik sıvı değişimi ile bu atıkların uzaklaştırılmasının barsak hasarını engellediği gösterilmiştir. Ratlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada intraperitoneal olarak verilen yenidoğan insan idrar ve mekonyumunun barsaklar üzerine yaptıkları etkiler karşılaştırılmış ve mekonyum grubunun bağırsaklarının gastroşiziste görülen bağırsak hasarına benzer histopatolojik değişiklikler gösterdiği gösterilmiştir (40). Diğer çalışmada ise civciv embriyolarında allantoik kavite açılmadan gastroşizis oluşturulmuş ve amniyotik kaviteye yenidoğan insan idrarı ve dilüe edilmiş (%1) mekonyumu enjekte edilmiştir. Mekonyum verilen grubun barsaklarında hasar oluşurken, idrar verilen grubun barsaklarında hasar oluşmamıştır (37). Tüm bu çalışmalar gastroşizisteki barsak hasarından amniyon sıvısının ve içindeki intestinal atıkların sorumlu olduğunu göstermektedir.

1978'de Adriyamin'in teratojen (26) özelliği tanımlandıktan sonra 1996'da gebe sıçanlara

hamileliklerinin belirli bir döneminde verildiğinde fetuslerde ÖA-TÖF'e yol açtığı bulunmuştur (27). Adriyamisin ile iki tip TÖF gelişmektedir; 1- intestinal atrezinin eşlik etmediği (~%50), 2- pilorik atrezinin eşlik ettiği (~%50) (15,16). Pilorik atrezinin eşlik ettiği olgularda amniyon mayisi fistül yoluyla yutulmamakta, intestinal atrezinin eşlik etmediği olgularda ise yutulabilmektedir. İzole ÖA ise %2 oranında elde edildiği gösterilmiştir (15,16).

Amniyon sıvısı normalde fetus tarafından yutulmaktadır. Ancak özefagus yoluyla yutulan amniyon sıvısı fetal akciğerdeki normal fizyolojik işleyiş nedeniyle trakea ve akciğerlere geçmez. Ancak fetusun zaman zaman iç çeker tarzda solunum hareketleri yapması ile az miktarda amniyon sıvısının trakeaya geçtiği ileri sürülmektedir (49). Bununla beraber amniyon sıvısının basıncı 0 kabul edildiğinde fetal plevral aralık basıncının -0.7 mmHg, trakea basıncının +1.8 mmHg, transpulmoner basıncın +2.5 mmHg olduğu bilinmektedir. Ayrıca fetal akciğer parankiminden 150 ml/gün sıvı salgılanmakta ve bu sıvı trakeal yolla amniyon sıvısına karışmaktadır. Bu mekanizmalar nedeni ile iç çekme sırasında trakeaya yönlenen amniyon sıvısı hem trakeal basınç engeliyle karşılaşmakta hem de akciğerlerden salgılanan sıvı ile

trakeadan uzaklaştırılarak amnion sıvısı ile temasın uzun süreli olması engellenmektedir. Böylece fetal akciğer gelişiminde önemli rol oynayan bu iki mekanizma sayesinde özefagus yoluyla yutulan amniyon sıvısı normal fetuslarda trakea ve akciğerlere ulaşmamakta ya da kısa sürede uzaklaştırılmaktadır (43). Ancak bu sistemin önemli bileşenlerinden olan trakea ve özefagusun bütünlüğü, özefagus atrezisi ve trakeaözefajiyal fistüllü fetuslarda bozulmaktadır. Özefagus atrezisi nedeniyle özefagus yoluyla fetusun gastrointestinal sistemine geçemeyen amnion sıvısı, fetal solunum hareketlerinin de yardımı ile trakeaya yönlenebilir. Bu sırada trakeo-özefajiyal fistül nedeniyle akciğerlerden üretilen sıvı fetusun gastrointestinal sistemine kaçmakta ve intratrakeal basınç düşmektedir. Amniotik sıvı bozulmuş olan savunma mekanizmaları ile karşılaşmadan fistülden geçerek intestinal kanala girmektedir. Fetusun doğumuna kadar devam eden bu süreçte; doğal olarak amnion sıvısı ile trakea arasında uzun süreli bir temas meydana gelmektedir. Ancak özefagus atrezisi ve trakeaözefajiyal fistüllü fetuslara intestinal atrezinin eşlik ettiği durumlarda ise akciğerlerden üretilen sıvı fetusun gastrointestinal sistemine kaçmamakta ve intratrakeal basınç sabit kalmaktadır. Amnion sıvısı intestinal atrezi nedeniyle

oluşan pozitif basınç sayesinde fistül olmasına rağmen trakea yoluyla yutulmamakta yada yutulsa bile fetal akciğer sıvısı tarafından uzaklaştırılarak temas süresi kısalmaktadır.

Mekonyum aspirasyon sendromlu hastaların akciğerleri incelendiğinde epitelial inflamasyon bulgularına rastlanmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda bu inflamasyonun kronik temas ile oluştuğu akut devrede yapılan müdahaleler ile olası hasarın engellenebildiği gösterilmiştir. Fetusun solunum hareketleri ile yutulan amniyon sıvısının kronik temas olmadığı düşünülürse normal fetuslarda neden hasar yapmadığı açıktır. İnflamasyonun göstergesi diffüz nötrofil infiltrasyonu ve protein içeriğinde özellikle albüminde artma şeklindedir (44,46,47). Ayrıca tip II pnömosit hücreleride sitotoksik etki görülmekte ve bu etkiden mekonyum içindeki safra tuzları sorumlu tutulmaktadır (44).

Amniyon sıvısının normalde temas etmemesi gereken dokular üzerinde yaptığı olumsuz etkilerden içeriğindeki mekonyum sorumlu gözükmektedir. Fistüllü özefagus atrezili fetuslarda fistül yoluyla yutulan amniyon sıvısının trakeada hasara neden olduğu düşünülmüştür. Elde edilen bu bulgular ÖA-TÖF' lü hastalarda doğum sonrasında görülen

problemlerin intrauterin dönemde yapılacak müdahalelerle önlenmesinde önemli bir basamak olacaktır.



SONUÇ

Adriyaminin verilmeyen ve verilen anne ratlardan elde edilen, trakeo-özefajiyal anomalisi bulunmayan fetusların trakea mukozası normal olarak bulundu. İntestinal atrezinin eşlik etmediği TÖF'lü fetusların trakea mukozasında hasarlanma görülürken, pilorik atrezili ve TÖF'lü fetusların trakea mukozası normal olarak bulunmuştur.

Fistüllü özefagus atrezili fetuslarda fistül yoluyla yutulan amniyon sıvısının trakeada hasara neden olduğu düşünülmüştür. Elde edilen bu bulgular ÖA-TÖF'lü hastalarda doğum sonrasında görülen problemlerin intrauterin dönemde yapılacak müdahalelerle önlenmesinde önemli bir basamak olacaktır.

ÖZET

Trakeo-özefajiyal fistüllü özefagus atrezisi (ÖA-TÖF) olgularının trakeaları incelendiğinde, bu hastaların %71'inde trakea mukozasında hasarlanma saptanmıştır. İzole özefagus atrezili hastalarda ise bu bulgular tanımlanmamıştır.

Amniyon sıvısı, normalde temas etmemesi gereken organ ve dokular ile temasa geçtiğinde bu yapılar üzerinde olumsuz etkiler göstermektedir. Bu durum gastroşizisli hastalarda ortaya çıkan barsak hasarından ve meningomyeloselli hastalarda ortaya çıkan nöral doku hasarından bilinmektedir. ÖA-TÖF olgularında da trakea mukozasındaki hasarlanmaya amniyotik sıvı ile temasın yol açtığı düşünülebilir. Zira özefagusu atretik fetus amniyon sıvısını fistül yoluyla yutmaktadır. İzole özefagus atrezilerinde ise amniyon sıvısının yutulamadığı, bu hastaların mikrogastrili olmasıyla, ÖA-TÖF de fistül yoluyla yutulabildiği mide boyutlarının normal olması ile bilinmektedir.

Deneysel olarak Adriyamin ile iki tip ÖA-TÖF gelişmektedir; 1- intestinal atrezinin eşlik etmediği ÖA-TÖF (~%50), 2- pilorik atrezinin eşlik ettiği ÖA-TÖF (~%50). Pilorik atrezinin eşlik ettiği olgularda amniyon sıvısı trakea ve fistül yoluyla yutulamamakta, intestinal

atrezinin eşlik etmediği olgularda ise trakea ve fistül yoluyla yutulabilmektedir.

Trakeo-özefajiyal fistül yoluyla yutulan amniyon sıvısının trakea mukozasına etkilerini araştırmak için yapılan bu deneysel çalışmada, İntestinal atrezinin eşlik etmediği ÖA-TÖF grubuna ait trakeal mukoza epitel hücrelerinde; silier kayıp, intermediyer hücrelerde sayıca artma, goblet hücrelerinde sayıca azalma ve subepiteliyal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ile birlikte mukoza epitelinin devamlılığının bozulması ile karakterize hasarlanma görülmüştür. Pilorik atrezinin eşlik ettiği ÖA-TÖF grubuna ait kesitlerde ise trakeal kıkırdağın segmentasyon gösterdiği ancak mukoza epitel devamlılığının bozulmadığı, hücresel değişiklikler ve subepiteliyal hücre infiltrasyonunun olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak, Adriyamisin verilmeyen ve verilen anne ratlardan elde edilen, trakeo-özefajiyal anomalisi bulunmayan fetusların trakea mukozası normal olarak bulundu. İntestinal atrezinin eşlik etmediği TÖF'lü fetusların trakea mukozasında hasarlanma görülürken, pilorik atrezili ve TÖF'lü fetusların trakea mukozası normal olarak bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Emery JL, Haddadin AJ: Squamous epithelium in respiratory tract of children with tracheo-oesophageal fistula. Arch Dis Child 46:236-242, 1971
2. Rideout DT, Hayashi AH, Gillis DA: The absence of clinically significant tracheomalacia in patients having esophageal atresia without tracheoesophageal fistula. J Pediatr Surg 11:1303-1305, 1991
3. Aktuğ T, Erdağ G, Kargı A: Amniyo-allantoic fluid exchange for the prevention of intestinal damage in gastroschisis:an experimental study on chick embryos. J Pediatr Surg 30:384-387, 1995
4. Aktuğ T, Hoşgör M, Akgür FM: End results of experimental gastroschisis created by abdominal wall defect versus umbilical cord defect. Pediatr Surg İnt 12:583-586, 1997
5. Albert A, Julia MV, Morales L, Parri F: Gastrschisis in the partially extraamniotic fetus:experimental study. J Pediatr Surg 28:656-659, 1993
6. Bealer JF, Graf J, Bruch SW: Gastroschisis increases small bowel nitric oxide synthetase activity. J Pediatr Surg 31:1043-1046, 1996

7. Guo W, Swanikar F, Fonkalsrud EW: Effect of intraamniotic dexamethasone administration on intestinal absorption in a rabbit gastroschisis model. J Pediatr Surg 30:983-987, 1995
8. Klück P, Tibboeld, Kamp AWM: the effect of fetal urine on the development of bowel in gastroschisis. J Pediatr Surg 18:47-50, 1983
9. Langer JC, Longaker MT, Crombleholme TM: Etiology of intestinal damage in gastroschisis II: timing and reversibility of histologic changes, mucosal function and contractility. J Pediatr Surg 25:1122-1126, 1990
10. Phillips JD, Kelly RE, Fonkalsrud EW: AN improved model of experimental gastroschisis in fetal rabbit. J Pediatr Surg 26:784-787, 1991
11. Srinathan SK, Langer JC, Blennerhassett MG: Etiology of intestinal damage in gastroschisis III: morphometric analysis of smooth muscle and submucosa. J Pediatr Surg 30:379-383, 1995
12. Srinathan SK, Langer JC, Wang JL, Rubin DC: enterocytic gene expression is altered in experimental gastroschisis. J Surg Res 68:1-6, 1997
13. Harmon CM, Coran AG: Pediatric Surgery, in O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG (eds):

Hypertrophic pyloric stenosis. St Louis, MO, Mosby Year-Book, 1998, pp 1111-1117

14. Holder TM: Pediatric Surgery, Holder TM, Ashcraft KW: Esophageal atresia and tracheoesophageal malformations. Philadelphia, B. Saunders Company, 1993, pp 249-269
15. Merei J, Kotsios C, Hutson JM: Histopathologic study of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in an animal model. J Pediatr Surg 1:12-14, 1997
16. Farmer P: Visceral anomalies in prenatally adriamycin-exposed rat fetuses: a model for the VATER association. Pediatr Surg Int 15:11-16, 1999
17. Rowe MI, O'Neil JA, Grosfeld JL, et al: Essential of Pediatric Surgery. St Louis, MO, Mosby Year-Book, 1995
18. Young RC, Ozols RF, Myers CE: The anthracycline antineoplastic drugs. N Engl J Med 305:139-153, 1981
19. Olson HM, Young DM, Prieur DL: Electrolyte and morphologic alterations of myocardium in adriamycin treated rabbits. Am J Pathol 77:439-454, 1974
20. Tritton TR, Murphree SA, Sartorelli AC: Adriamycin: a proposal on the specificity of drug action. Biochem Biophys Res Commun 84:802-808, 1978

21. Pan SS, Bachur NR: Xanthine oxidase catalyzed reductive glycosidic cleavage and free radical formation of anthracycline antibiotics. Fed Proc 38:663, 1979
22. Thayer WS: Adriyamisin stimulated superoxide formation in submitochondrial patients. Chem Biol Interact 19:265-278, 1977
23. Stuart MJ, de Alarcon PA, Barvinchak MK: Inhibition of adriyamisin induced human platelet lipid peroxidation by vitamin E. Am J Hematol 5:297-303, 1978
24. Tewey KM, Chen GL, Nelson EM: Intercalative antitumor drugs interfere with with breakage-reunion reaction of mammalian DNA topoisomerase II: J Biol Chem 14:9182-9187, 1984
25. Liv FL, Liv CL, Alberts BM: Type II DNA topoisomerases: enzymes that can unknot topologically knotted DNA molecule via a double strand-break. Cell 19:697-707, 1980
26. Thompson DJ, Molello JA, Strebing RJ: Teratogenicity of adriyamisin and daunomycin in the rat and rabbit. Teratology 17:151-158, 1978
27. Diez-Pardo JA, Baoquan Q, Navarro C, Tovar JA: A new rodent experimental model of oesophageal atresia and

- tracheo-oesophageal fistula: preliminary report. *J Pediatr Surg* 31:498-502, 1996
28. Çiftçi AO, Tanyel FC, Ercan MT: In utero defecation by the normal fetus: a radionuclid study in the rabbit. *J Pediatr Surg* 31:1409-1412, 1996
29. Kızılcan F, Karnak I, Tanyel FC: In utero defecation of the nondistressed fetus: a roentgen study in the goat. *J Pediatr Surg* 28:1487-1490, 1994
30. Mulivor RA, Mennuti MT, Harris H: Origin of the alkaline phosphatases in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 135:77-81, 1979
31. Pocknee RC, Abromovich DR: Origin and levels of trypsin in amniotic fluid throughout pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 89:142-144, 1982
32. Potier M, Melancon SB, Dallaire L: Developmental patterns of intestinal disaccharidases in human amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 131:73-76, 1978
33. Morin PR, Potier M, Dallaire R: Prenatal detection of intestinal obstruction: deficient amniotic fluid disaccharidases in affected fetus. *Clin Genet* 18:217-222, 1980

34. Kleijer WJ, Janse HC, Van Diggelen OP, Niermeijer MF: Amniotic fluid disaccharidases in the prenatal detection of cystic fibrosis. *Prenatal Diagn* 5:135-143, 1985
35. Abramovich DR, Grey ES: Physiologic defecation in midpregnancy. *Obstet Gynecol* 60:294-296, 1982
36. Aktuğ T, Uçan B, Olguner M: Amniyo-allantoic fluid exchange for prevention of intestinal damage in gastroschisis III: determination of the waste products removed by exchange. *Eur J Pediatr Surg* 8:326-328, 1998
37. Olguner M, Akgür FM, Api A,: The effects of intraamniotic human neonatal urine and meconium on the intestines of the chick embryo with gatsroschisis. *J Pediatr Surg* 3: 458-461, 2000
38. Wiener ES : Meconium peritonitis. In: Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM. *Pediatric surgery. Year book medical publishers, Chicago, pp929-931, 1986*
39. Dahms BB: The gastrointestinal tract. In: Stocker JT, Dehner LP *Pediatric pathology. J. B. Lippington , Philadelphia, pp653-703, 1988*
40. Akgür FM, Özdemir T, Olguner M: An experimental study investigating the effects of intraperitoneal human

neonatal urine and meconium on rat intestines. Res Exp Med 198:207-213, 1998

41. Aktuğ T, Uçan B, Olguner M: Amniyo-allantoic fluid exchange for prevention of intestinal damage in gastroschisis II: effects of exchange performed by using two different solutions. Eur J Pediatr Surg 8:308-311, 1998
42. Aktuğ T, Demir N, Akgür FM: Intrauterine pretreatment of gastroschisis with transabdominal amniotic fluid exchange. Obstet Gynecol 91:821-823, 1997
43. Nobuhara KK, Wilson JM: Congenital diaphragmatic hernia: the effect of mechanical forces on in utero lung growth in congenital diaphragmatic hernia. Clinics In Perinatology 4:741-752, 1996
44. Wiswell TE, Bent RC: Meconium staining and the meconium aspiration syndrome. Pediatr Clin North Am 40:955-981, 1993
45. Adzick NS, Harrison MR, Glick PR: Experimental pulmonary hypoplasia and oligohydroamnios: relative contributions of lung fluid and fetal breathing movements. J Pediatr Surg 6:658-665, 1984

46. Davey AM, Becker JD, Davis JM: Meconium aspiration syndrome: physiological and inflammatory changes in a newborn piglet model. *Pediatr Pulmonol* 16:101-108, 1993
47. Cleary GM, Antunes MJ: Exudative lung injury is associated with decreased levels of surfactant proteins in a rat model of meconium aspiration. *Pediatrics* 100:998-1003, 1997
48. Llewellyn-Jones D: Fundamental of obstetrics and gynaecology: Abnormalities of the placenta and membrans. Faber and Faber Limited, London, 5 th edition, chapter 34:265, 1990
49. Fischer RL, Depp R: Amniotic fluid: Physilogy and assesment. Sciarra JJ, Depp R, Eschenbach DA: *Gynecology and Obstetrics*, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, volume 3:1-14, 1992