

Prenatal Tanılı 24 Konjenital Diyafram Hernili Olgunun İrdelenmesi

Evaluation of 24 Cases of Prenatally Diagnosed Diaphragmatic Hernia

Dr. Rıza MADAZLI,^a
Dr. Veysel ŞAL,^a
Dr. Berk BULUT,^a
Dr. Altay GEZER,^a
Dr. Nüvit SARIMURAT^b

^aKadın Hastalıkları ve Doğum ABD,
^bÇocuk Cerrahisi ABD,
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İSTANBUL

Geliş Tarihi/Received: 12.08.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 13.11.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Rıza MADAZLI
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,
İSTANBUL
madazli@superonline.com

ÖZET Amaç: Prenatal dönemde konjenital diyaframa hernisi tanısı alan olguların klinik özelliklerinin ve perinatal sonuçlarının değerlendirilmesi. **Gereç ve Yöntemler:** Kliniğimizde Ocak 1998-Aralık 2006 tarihleri arasında prenatal olarak konjenital diyaframa hernisi tanısı alan 24 ardışık olguya ait bulgular bu yazıda sunulmaktadır. Gebelerin tanı haftası, ilave yapısal ve kromozomal anomali varlığı, doğum hafta ve şekli, cerrahi başarı oranı ve perinatal mortaliteleri değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Tanı sırasındaki ortalama gebelik haftası 28.8 ± 6.1 (19-37) haftaydı. Olgularımızın 14'ü (%58.3) izole, 10'u (%41.7) ise kompleks diyaframa hernisi idi. Fetüslerin % 21'inde diyaframdaki defekt sağdaydı ve % 25'inde karaciğer fıtıklaşması mevcuttu. Kromozom anomali oranı %8.3 olarak saptandı. Perinatal mortalite genel grupta, kompleks ve izole konjenital diyaframa hernilerinde sırasıyla %91.6, %100 ve %85.7 olarak belirlendi. İzole konjenital diyaframa hernisi olup canlı doğan ve cerrahi girişim uygulanabilen 4 oğludan 2'si (%50) halen sağlıklı yaşamaktadır. **Sonuç:** Konjenital diyaframa hernisi perinatal mortalitesi yüksek bir anomalidir. Antenatal dönemde tanısının konması, ilave anomalilerin ve prognostik faktörlerin belirlenmesi ve uygun merkezlerde doğumların gerçekleşmesine olanak sağlaması açısından son derece önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Prenatal tanı; ultrasonografi; perinatal mortalite

ABSTRACT Objective: To evaluate Clinical characteristics and perinatal outcomes of prenatally diagnosed diaphragmatic hernia cases. **Material and Methods:** We present a retrospective study of the 24 consecutive cases of congenital diaphragmatic hernia diagnosed in utero during the period from 1998 to 2006 in our clinic. Gestational age at diagnosis and delivery, additional malformations and chromosomal anomalies, perinatal mortality and success rate of surgery were evaluated. **Results:** Gestational age at diagnosis was 28.8 ± 6.1 (19-37) weeks. Of the cases 14 (58.3%) were isolated and 10 (41.7%) were complex congenital diaphragmatic hernia. The defect was right-sided in 21% and liver herniation was present in 25% of the fetuses. The incidence of chromosomal abnormality was 8.3%. The perinatal mortality rate of the overall, complex and isolated groups was 91.6%, 100% and 85.7% respectively. Surgery could be performed in 4 fetuses with an isolated left-sided diaphragmatic hernia who born/live and a survival rate was 50%. **Conclusion:** Perinatal mortality is high in cases of congenital diaphragmatic hernia. Prenatal diagnosis allows detecting associated malformations, prognostic factors and delivery of the fetuses at suitable centers.

Key Words: Prenatal diagnosis; ultrasonography, infant mortality, perinatal

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2008, 18:17-21

Konjenital diyafram hernisi (KDH), ortalama 4000 (2000 ile 6000) canlı doğumda bir rastlanılan ve diyaframdaki doğumsal bir defektten batın içindeki organların toraks boşluğuna fıtıklaşması olarak tanımlanan bir anomalidir.¹ Konjenital diyaframa hernisi izole veya kompleks olabilir. Kompleks olgularda, diyaframdaki defekt bir sendromun parçasıdır,

farklı bir major anomali ile birlikte veya eşlik eden bir kromozom anomalisi mevcuttur. Olguların yaklaşık %40'ı kompleks konjenital diyaframa hernileridir.^{2,3}

Konjenital diyaframa hernisi %70-90'lara varan yüksek mortaliteli bir anomalidir.^{1,2} Kompleks diyaframa hernilerinde gözlenen ilave sorunlar mortalitenin yüksek olmasından doğal olarak sorumludur. Ancak izole olgularda da toraks kavitesi içindeki kitle akciğer gelişimini engelleyip, akciğer hipoplazisi ve pulmoner hipertansiyona yol açarak mortaliteyi yükseltir. Son 20 yılda gelişen ekstrakorporal membran oksijenisasyonu (ECMO) ve cerrahi tekniklere rağmen mortalite anlamlı olarak düşürülemediği.^{4,5}

Antenatal ultrasonografik incelemede fetüsün batın kavitesi içinde olması gereken bağırsak, mide ve karaciğer gibi organlarının toraks kavitesi içinde gözlenmesi ve dolaylı olarak da kalp ve mediastenit ile ilgili olduğu saptanması ile KDH tanısı konulur. Antenatal tanıda gözlenen defektin kendisi değil, defektten fıtıklaşan organlardır. Dolayısıyla batın içi organların fıtıklaştığı haftaya bağlı olarak tanı haftası değişebilir ve bazı olgularda ancak ileri gebelik haftalarında (24 hafta sonrası) mümkün olabilir. Geniş serilerde antenatal ultrasonografinin KDH tanısındaki sensitivitesi, merkezler arasında farklılıklar göstermek üzere, %30 ile %100 arasında değişmektedir.^{6,7} Genel anlamda 18-24 gebelik haftaları arasında uygulanan fetal anomali taramasında KDH'nin belirlenme oranı %60 dolayında bildirilmektedir.⁶ Konjenital diyaframa hernisinin antenatal tanısı, ilave yapısal ve kromozom anomalilerin belirlenebilmesi, akciğer hipoplazisi açısından prognostik faktörlerin değerlendirilmesi ve en önemlisi de olguların uygun merkezlerde doğumlarının sağlanabilmesi açısından önemlidir.

Çalışmamızda kliniğimizde antenatal tanıları konularak doğumları gerçekleştirilen konjenital diyaframa hernili olgularımızın klinik özellikleri ve perinatal sonuçları irdelendi.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Ocak

1998-Aralık 2006 tarihleri arasında antenatal dönemde konjenital diyaframa hernisi tanısı alan 24 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların ultrasonografik değerlendirmeleri yazarlardan biri tarafından (RM) yapıldı. Kliniğimizde KDH tanısı konulan fetüsler diğer sistemlere ait yapısal anomaliler açısından detaylı olarak değerlendirilir. Gerekli görülen olgularda pediatrik kardiyologlardan fetal ekokardiyografik değerlendirme istenir. Olguların gebelik haftası dikkate alınarak, amniyosentez veya fetal kan örnekleme ile karyotip analizi yapılır. İzole konjenital diyaframa hernisi saptanan olgular, doğum sonrası olası uygulamalar, operasyonlar ve başarı şansları açısından pediatrik cerrahi konsültanımız (NS) tarafından detaylı olarak bilgilendirilir. Doğumun perinatolog, pediatrik cerrah ve neonatologun mevcut olduğu uygun koşullarda gerçekleşmesini sağlamak için zamanlaması planlanır. Antenatal veya erken neonatal ölüm olgularında perinatal otopsi konusunda deneyimli uzmanlarımız tarafından otopsi incelemesi yapılmaya çalışılır.

Konjenital diyaframa hernili olguların antenatal takip dosyalarından, tanı haftası, ilave yapısal anomalileri, kromozom sonuçları, diyaframa defektinin yeri, karaciğer fıtıklaşması ve mediastenit iletilmesinin mevcudiyeti belirlendi. Doğum ve yenidoğan dosyalarından erken neonatal döneme ait bilgiler elde edildi. Opere edilen olgulara ait bilgilere çocuk cerrahisi bölümündeki hasta kayıtlarından ulaşıldı. Konjenital diyaframa hernisi saptanan fetüslerin perinatal sonuçları, sağkalım ve antenatal ve neonatal mortalite oranları değerlendirildi.

BULGULAR

Konjenital diyaframa hernili olguların klinik özellikleri Tablo 1'de belirtildi. Konjenital diyaframa hernili olgulardan 19'unda (%79) diyaframdaki defekt solda, 5'inde ise sağda idi. Olguların 6'sında (%25) mide ve barsağa ilave olarak karaciğerin de toraks boşluğuna fıtıklaştığı gözlemlendi. Kliniğimize referans edilen olguların tanı sırasındaki ortalama gestasyon haftası 28 hafta (19-37 hafta aralığında) olarak saptandı. Tanı gebelik haftaları 8 (%33), 10 (%42) ve 6 (%25) olguda sırasıyla 24 hafta ve altın-

TABLO 1: Olguların klinik özellikleri.

Yaş ($\bar{x} \pm SD$ yıl)	27.8 \pm 6.9
Nulliparite (n/N,%)	8/24, 33.3
Defekt solda (n/N,%)	19/24, 79.1
Karaciğer fıtıklaşması (n/N,%)	6/24, 25
Tanı hafta ($\bar{x} \pm SD$)	28,8 \pm 6.1
İzole KDH (n/N,%)	14/24, 58.3
İlave yapısal anomali (n/N,%)	9/24, 37.5
Kromozom anomalisi (n/N,%)	2/24, 8.3
Doğum hafta ($\bar{x} \pm SD$)	37.8 \pm 1.5
Doğum kilo ($\bar{x} \pm SD$)	2619 \pm 613
Sezaryen (n/N,%)	11/18, 61.1

TABLO 2: Kompleks konjenital diyaframa hernili 10 olguda saptanan anomaliler.

İlave Yapısal Anomali	N	Kromozom Analiz Sonucu
Spina bifida, ventrikülomegali	2	Normal
Holoprosensefali	3	Normal
Dandy Walker	1	Patolojik
Kardiyak anomali	2	Normal
Bilateral hidronefroz	1	Normal
Yok	1	Patolojik

da, 25-34 hafta arasında ve 34 hafta üzerinde olarak gözlemlendi. Grubumuzdaki olguların 14'ünde (%58.3) izole diyaframa hernisi mevcutken, 10'unda (%41.7) ilave yapısal ve/veya kromozomal anomali saptandı. Kompleks KDH saptanan olguların özellikleri Tablo 2'de gösterildi. İlave yapısal anomali saptanan 9 olgunun 6'sında santral sinir sistemi, 2'sinde kalp ve 1'inde üriner sisteme ait anomaliler gözlemlendi. Dandy-Walker anomalisi saptanan olguda 46 XX/47 XX, +1q mozaik ve yapısal anomali gözlenmeyen bir olguda da 46 XY, 22p+ kromozom anomalisi saptandı. Serimizde izole KDH olgularında kromozom anomalisi oranı %7.1 (1/14) olarak belirlendi.

Olguların perinatal sonuçları Tablo 3'de gösterildi. Yirmi dört gebelik haftasından önce tanı konulan 6 olgu (4'ü kompleks KDH) tahliye edildi. Gebelikleri devam eden 18 olgunun hiçbirinde antenatal dönemde kayıp gözlenmedi ve ortalama 37.8 (36-40 haftalar arası) haftada doğum gerçekleşti. İlave yapısal anomalisi olan 6 olgu cerrahi girişim uygulanmadan erken neonatal dönemde kaybedildi. Kompleks konjenital diyaframa hernili olgularda perinatal mortalite %100 (10/10) ola-

rak belirlendi. İzole diyaframa hernisi olan ve canlı doğan 12 olgunun 2'sinde karaciğer fıtıklaşması ve/veya sağda defekt olup ilk 48 saat içinde kaybedildi. İzole diyaframa hernisi olup, defekti solda olan ve karaciğerin batin boşluğunda olduğu 10 olgudan 6'sı erken neonatal dönemde cerrahi müdahale uygulanmadan kaybedildi. İzole KDH'si olup cerrahi girişim uygulanabilen 4 olgudan 2'si doğum sonrası 15 ve 28. günlerde öldü, 2'si ise halen yaşamaktadır. İzole KDH'li canlı doğan 12 olgunun 2'si (%16.6) sağlıklı yaşamaktadır. Perinatal mortalite, genel grupta, kompleks ve izole KDH'lerinde sırasıyla %91.6 (22/24), %100 (10/10) ve %85.7 (2/14) olarak belirlendi.

TARTIŞMA

Konjenital diyaframa hernilerinin %90-95'inde diyaframadaki defekt posterolateral yerleşimlidir ve bunlara Bochdalek hernileri adı verilir.¹ Bochdalek hernilerinin çoğu sol taraftadır, ancak %15-20'sinde fıtık sağda veya bilateral olabilir.³ Serimizdeki KDH'lerinin de %79'unda defektin solda olduğu saptanmıştır. Sağ taraflı defektlerin prognozunun sola kıyasla daha kötü olduğu bildirilmektedir.⁸⁻¹⁰ Olgularımızda da defekti sağda olanların hiçbirine opere edilebilecek aşamaya gelemeyen, opere edilebilen 4 ve yaşayan 2 olgumuzda defektin solda yerleşimli olduğu gözlenmiştir. Dolayısıyla serimizde de, sağda yerleşimli defektlerin prognozunun daha kötü olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.

Konjenital diyaframa hernilerinde kötü prognostik faktörlerden biri olarak karaciğerin toraks içine fıtıklaşması gösterilmektedir.⁸⁻¹¹ Olgularımızın 6'sında (%25) göğüs boşluğu içinde karaciğer gözlenmiş ve bu olgularda mortalitemiz %100 ola-

TABLO 3: Konjenital diyaframa hernili olguların perinatal sonuçları.

	İzole KDH N= 14	Kompleks KDH N= 10
Tıbbi Tahliye(n/n, %)	2/14, 14,3	4/10, 40
Erken Neonatal Kayıp (n/n, %)	8/12, 66,6	6/10, 60
Geç Neonatal Kayıp(n/n, %)	2/12, 16,6	-
Perinatal Mortalite (n/n, %)	12/14, 85,7	10/10, 100
Sağkalım (n/n, %)	2/12, 16,6	-

rak belirlenmiştir. Karaciğerin göğüs boşluğu içine fıtıklaşması, defektin büyük olması, bası nedeniyle akciğer hipoplazisi olasılığının artması ve karaciğere giden damarlardaki dolaşımın bozulması nedenleriyle prognozu kötüleştirmektedir. Olgularımızda da karaciğer fıtıklaşması olanlar opere edilebilir aşamaya gelmeden erken neonatal dönemde kaybedilmiştir.

İlave yapısal anomaliler konjenital diyaframa hernilerine sıkça eşlik eder ve kompleks KDH olarak adlandırılır.¹ Bu durum antenatal dönemde KDH saptanan fetüslerde detaylı ultrasonografik incelemenin önemini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda da olgularımızın %37.5'unda (9/24) ilave yapısal anomali saptanmıştır. Literatürde KDH'li olgularda ilave yapısal anomali oranları %20 ile %50 arasında bildirilmektedir.^{3,12,13} Tüm sistemlere ait yapısal anomalilere rastlanmakla birlikte, özellikle kardiyovasküler, santral sinir sistemi, iskelet ve genitoüriner sistemlere ait anomaliler ön plana çıkmaktadır.^{1,3,12} KDH genel anlamda sporadik bir anomali olarak tanımlanmakta birlikte, diğer yapısal anomalilerin de sıkça eşlik etmesi nedeniyle bazı genetisyenler tarafından multifaktoriyel genetik bir hastalık olarak da kabul edilmektedir.¹ Bu görüşte olan genetisyenlere göre mevcut genetik bozukluk KDH ile beraber diğer yapısal anomalilerin de ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Olgularımızda da santral sinir sistemi, kardiyovasküler ve genitoüriner sistemlere ait ilave anomaliler gözlenmiştir. İlave yapısal anomalilerin mevcudiyeti KDH'lerinde prognozu olumsuz olarak etkileyen başlıca faktörlerden biridir.⁹⁻¹¹ Serimizde de ilave yapısal anomalisi olan olguların tamamı kaybedilmiştir. Bu bulgu da, KDH'lerinde detaylı ultrasonografik incelemenin ve erken gebelik haftalarında ilave yapısal anomali saptanan olgularda gebeliğin sonlandırılma seçeneğinin sunulabilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Serimizde 9 ilave anomalisi olan olgudan 4'ü 24. gebelik haftasından önce tanı konularak tahliye edilmiştir. Diğer 5 ilave anomalili olgu ise geç gebelik haftalarında kliniğimize refere edildiğinden tahliye işlemi uygulanamamıştır. Bu bulgu ülkemizde ultrasonografi ile fetal anomali taramasındaki yetersizliğimizi ortaya koymaktadır. Kliniğimizde izole KDH bir tıbbi tah-

liye gerekçesi olarak kabul edilmemektedir. Serimizde tıbbi tahliye uygulanan 2 izole KDH olgusu, kliniğimiz dışında tahliye işlemlerini gerçekleştiren olgulardır.

Konjenital diyaframa hernisi yüksek mortaliteye sahip bir anomalidir. Witters ve ark.nın prenatal tanı konulan 42 olguluk serilerinde perinatal mortalite %69 olarak bildirilmiştir.⁸ Aynı seride sağkalım; kompleks, izole sağ taraflı ve izole sol taraflı olgularda sırasıyla %6, %0, ve %52 olarak belirtilmiştir. Geary ve ark.nın 34 olguluk serilerinde perinatal mortalite %82; sağkalım ise, kompleks, izole sağ ve izole sol taraflı olgularda sırasıyla %0, %0 ve %21 olarak bildirilmiştir.¹⁰ Betremieux ve ark.nın 31 olguluk prenatal tanı serilerinde perinatal mortalite %62; sağkalım ise, kompleks ve izole KDH'de sırasıyla %0 ve %60 olarak tespit edilmiştir.¹⁴ Aynı seride izole KDH olup canlı doğan 17 olgudan 4'ü erken neonatal dönemde kaybedilmiş, opere edilebilen 13 olgudan ise 12'si (%92) yaşamıştır.¹⁵ Laudy ve ark. izole sol taraflı KDH'li 26 fetusda sağkalımı %50 olarak bildirmiştir.¹⁶ Aynı çalışmada ultrasonografi ile akciğer hipoplazisini öngörmeye yönelik, fıtıklaşmanın olmadığı taraftaki akciğer alanının baş çevresine oranının (LHR) 1'in altında olduğu olguların %100'ü kaybedilirken, LHR > 1.4 olan olguların %100'ü yaşamıştır. Jani ve ark.nın 30 hafta üzerinde canlı doğan ve izole sol taraflı diyaframa hernisi olan 184 yenidoğanda sağkalım üzerine etkili faktörlerin irdelendiği çok merkezli çalışmalarında; karaciğer fıtıklaşması ve LHR < 1'in kötü prognostik faktörler olduğu, LHR > 1.6 olmasının ise iyi prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.¹¹ Çalışmamızda genel anlamda perinatal mortalite %91.6, kompleks ve izole KDH olgularda ise sırasıyla %100 ve %85.7 olarak saptanmıştır. Mevcut perinatal mortalitemiz literatüre kıyasla bir miktar daha yüksektir. Kompleks, sağ taraflı defekti olan ve karaciğer fıtıklaşmasının olduğu olgularımızın hiçbirini yaşatılamamıştır. Ancak aynı kötü prognostik faktörler bütün bildirilen seriler için geçerlidir ve bu olgularda perinatal mortalite literatürde de çok yüksektir. İzole, sol taraflı, karaciğerin batın boşluğunda olduğu ve canlı doğan 10 olgumuzun

%60'ı "stabilizasyon aşamasında" cerrahi müdahale uygulanmadan erken neonatal dönemde kaybedilmiştir. Cerrahi uygulanabilen olgularımızın ise %50'si yaşamaktadır. Dolayısıyla cerrahi aşamaya gelebilen olgularda sağkalım yüz güldürücüdür. Serimizde ise ancak 4 olgu cerrahi uygulanabilecek aşamaya gelebilmiştir.

Konjenital diyaframa hernisi perinatal mortalitesi yüksek bir anomalidir. Antenatal dönemde

ultrasonografi ile tanınması, ilave olası yapısal ve kromozom anomalilerinin belirlenmesi açısından önemlidir. Ayrıca defektin yeri, karaciğerin bulunduğu yer ve LHR hesaplanması ile prognostik faktörlerin belirlenmesi de, ailelere prognoz açısından daha doğru danışma verilmesine olanak sağlayacaktır. Antenatal tanı, bu tip olguların deneyimli ve uygun merkezlerde doğurtulmalarına da imkân verecektir.

KAYNAKLAR

- Pober BR. Overview of epidemiology, genetics, birth defects, and chromosome abnormalities associated with CDH. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007;145:158-71.
- Skari H, Bjornland K, Haugen G, Egeland T, Emblem R. Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *J Pediatr Surg* 2000;35:1187-97.
- Dott MM, Wong LY, Rasmussen SA. Population-based study of congenital diaphragmatic hernia: Risk factors and survival in Metropolitan Atlanta, 1968-1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:261-7.
- Steger G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: The true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2003;112:532-5.
- Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics* 2005;116:356-63.
- Garne E, Haeusler M, Barisic I, Gjergja R, Stoll C, Clementi M. The Euroscan Study Group. Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19: 329-33.
- Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:446-54.
- Witters I, Legius E, Moerman P, Deprest J, Van Schoubroeck D, Timmerman D, et al. Associated malformations and chromosomal anomalies in 42 cases of prenatally diagnosed diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet* 2001; 103:278-82.
- Ruano R, Bunduki V, Silva MM, Yashizaki CT, Tanuri U, Macksoud JG, et al. Prenatal diagnosis and perinatal outcome of 38 cases with congenital diaphragmatic hernia: 8-year experience of a tertiary Brazilian center. *Clinics* 2006;61:197-202
- Geary MP, Chitty LS, Morrison JJ, Wright V, Pierro A, Rodeck CH. Perinatal outcome and prognostic factors in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:107-11.
- Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaidis KH, Favre R, Gratacos E, et al. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27: 18-22.
- Yang W, Carmichael SL, Harris JA, Shaw GM. Epidemiologic characteristics of congenital diaphragmatic hernia among 2.5 million California births, 1989-1997. *Birth Defects Research* 2006;76:170-4.
- Harmath A, Hajdu J, Csaba A, Hauzman E, Pete B, Görbe E, et al. Associated malformations in congenital diaphragmatic hernia cases in the last 15 years in a tertiary referral institute. *Am J Med Genet A*. 2006;140:2298-304.
- Betremieux P, Lionnais S, Beuchee A, Pladys P, Le Bouar G, Pasquier L, et al. Perinatal management and outcome of prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: a 1995-2000 series in Rennes University Hospital. *Prenat Diagn* 2002;22: 988-94.
- Slavotinek AM. The Genetics of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol* 2005;29: 77-85.
- Laudy JA, Van Gucht M, Van Dooren MF, Wladimiroff JW, Tibboel D. Congenital diaphragmatic hernia: an evaluation of the prognostic value of the lung-to-head ratio and other prenatal parameters. *Prenat Diagn* 2003;23: 634-9.