



SAėLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK SAėLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK CERRAHİSİ KLİNİğİ

HİRSCHSPRUNG HASTALIğININ TANISINDA
REKTAL ASPIRASYON BİYOPSİSİNİN YERİ

Dr. Cemal Bilir

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2018



SAėLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK SAėLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK CERRAHİSİ KLİNİğİ

HİRSCHSPRUNG HASTALIğININ TANISINDA
REKTAL ASPIRASYON BİYOPSİSİNİN YERİ

Dr. Cemal Bilir

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gökhan Köylüoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım başta tez danışmanım Prof. Dr. Gökhan KÖYLÜOĞLU'na ve Doç. Dr. Tunç ÖZDEMİR'e teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Bilgi ve deneyimleri ile her zaman yanımda olan başasistanımız Op. Dr. Ali SAYAN'a, Doktor Öğretim Üyesi M. Onur ÖZTAN'a ve Doç. Dr. Volkan S. ERİKCI'ye içten teşekkür ederim.

Tez yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Gülден DİNİZ ÜNLÜ'ye ve Doç. Dr. Ferhan ELMALI'ya, eğitim süresince birlikte çalıştığım tüm klinik uzmanlarımıza, asistan arkadaşlarıma, klinik ve ameliyathane hemşirelerimize teşekkür ederim.

Bana bu mesleği sevdiren değerli hocam Op. Dr. Ahmet ARIKAN'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Beni bu günlere getiren çok kıymetli anne ve babama, ayrıca bana sürekli destek olan sevgili eşim Gizem BİLİR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cemal BİLİR

Ekim 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
TABLO LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. TANIM	2
3. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
4. ETİYOLOJİ	3
4.1 Genler	4
4.2 İlişkili Sendromlar.....	4
4.3 Patofizyoloji.....	6
5. KLİNİK ÖZELLİKLER	7
6. KLİNİK DEĞERLENDİRME	8
6.1 İnceleme Endikasyonları	8
6.1.1 Hirschsprung Hastalığı Yönünden Değerlendirme	8
6.1.2 Enterokolit Yönünden Değerlendirme	8
6.1.3 Dirençli Kronik Kabızlık Yönünden Değerlendirme	9
6.2 Destekleyici Testler.....	9
6.2.1 Kontrastlı Kolon Grafisi	10
6.2.2 Anorektal Manometri	11
6.2.3 Ayakta Direkt Batın Grafisi	11
6.3 Ayırıcı Tanılar.....	11
7. TANI.....	12
7.1 Rektal Biyopsi.....	12
8. TEDAVİ.....	14
9. ULTRA KISA SEGMENT Hirschsprung hastalığı	14
10. MATERYAL METOD	15
11. İstatistiksel Yöntem.....	24

12.	BULGULAR.....	25
13.	TARTIşMA.....	30
14.	SONUÇ	34
	KAYNAKLAR.....	35
	EKLER.....	42



KISALTMALAR

HH: Hirschsprung hastalığı
TKRB: Tam kat rektal biyopsi
RAB: Rektal aspirasyon biyopsisi
TKA: Total kolonik aganglionozis
DSCAM: Down sendromlu hücre yapışma molekülü
KSHS: Konjenital santral hipoventilasyon sendromu
VIP: Vazoaktif intestinal peptid
HİEK: Hirschsprung ilişkili enterokolit
ADBG: Ayakta direkt batin grafisi
RSI: Rektosigmoid indeks
TAEPT: Transanal endorektal pull-through yöntemi
UKSHH: Ultra kısa segment Hirschsprung hastalığı
M: Mukoza
SM: Submukoza

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tam kat rektal biyopsi işleminin şematik çizimi	13
Şekil 2. Batın distansiyonu olan hastanın ADBG'sinde geniş tabanlı hava sıvı seviyeleri	16
Şekil 3. HH düşünülen hastanın kontrastlı kolon grafisi (A/P grafi).....	17
Şekil 4. HH düşünülen hastanın kontrastlı kolon grafisi (Lateral grafi).....	17
Şekil 5. A, Normal RSI. Rektumun en geniş çapının (RR') sigmoid kolonun en geniş çapına (SS') oranı 1'den büyük veya 1'e eşittir. B. Anormal RSI: Hirschsprung hastalığı. Oran 1'den küçüktür.....	18
Şekil 6. HH düşünülen hastanın retansiyon grafisi.....	19
Şekil 7. RAB için kullanılan Rbi2 kiti	20
Şekil 8. Küvöz başında RAB işlemi uygulanması.....	21
Şekil 9. Sinir pleksuslarında ganglion hücreleri (HE x 100).....	22
Şekil 10. Ganglion hücresi varlığı (HE x 400).....	23
Şekil 11. Retonkoprotein ile boyanmış ganglion hücreleri (DAB x 400).....	23
Şekil 12. Mukoza/ submukoza alanlarının ölçümü.....	24

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirme sonuçları	26
Tablo 2. Histopatolojik değerlendirmeler için ROC analizi sonuçları	26
Tablo 3. Postoperatif rezeksiyon materyali RAB karşılaştırılması	27
Tablo 4. Biyopsinin histopatolojik yeterlilik değerlendirmesi	28
Tablo 5. Biyopsi yeterlilik- yaş tablosu	28
Tablo 6. Hirschsprung hastalığında ilk 24 saatte mekonyum çıkışının değerlendirilmesi	29
Tablo 7. Kontrastlı kolon grafilerinde RSI'nin değerlendirilmesi	29

ÖZET

Hirschsprung hastalığı yenidoğan ve çocukluk çağında görülen barsak tıkanıklığı ve kabızlık bulguları ile kendini gösteren zamanında tanı ve tedavisi yapılmadığında ölümcül komplikasyonları olabilen bir hastalıktır. Bu çalışmada Hirschsprung hastalığı şüphesi olan hastalarda, prospektif bir çalışmayla standart bir yöntem uygulanarak alınan rektal aspirasyon biyopsisi örneklerinin histopatolojik olarak tanı koymak için yeterli olma oranını, sensitivite ve spesifitesini saptamaktır.

Kasım 2016-Mart 2018 tarihleri arasında Hirschsprung hastalığı ön tanısıyla kliniğimizde yatan 0-3 yaş 24 hastanın verileri prospektif olarak analiz edildi. Hastalar öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları, görüntüleme yöntemleri, biyopsi sonuçları, tedavi ve komplikasyonlar yönünden değerlendirildi.

Toplam 24 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 14 tanesi kız 10 tanesi erkekti. 24 hastadan 15 tanesi yenidoğan, 9 tanesi ise 1 ay-36 ay arası çocuklardı. Hastaların 16 tanesinde ilk 24 saatte mekonyum çıkışı saptanmadı. 8 tanesinde ise ilk 24 saatte mekonyum çıkışı saptandı. Çekilen kolon grafilerinde rektosigmoid indeks hesaplandı. 7 hastada 1'den küçük, 9 hastada büyüktü, 8 hastada ise yeterli değerlendirme yapılamadı. 24 hastadan alınan rektal aspirasyon biyopsisi sonuçlarında 10 hastada ganglion saptanmadı ve hastalık lehine değerlendirildi. 5 hastada ganglion saptandı ve hastalık dışlandı. 9 hastada ise biyopsi yetersiz veya şüpheli olarak değerlendirildi. Yetersiz ve şüpheli sonuçlar için 4 adet tam kat rektal biyopsi alındı ve bunlarda ganglion saptandı. Diğer 5 yetersiz sonuç alınan hastanın servis izlemlerinde Hirschsprung hastalığı tanısından uzaklaşılması üzerine kontrollere gelmek üzere taburcu edildi. Biyopsi sonrası hastalarda komplikasyon gelişmedi.

Hirschsprung hastalığı tanısında altın standart olan rektal biyopsi öncelikle, komplikasyon oranı çok düşük olan, sensitivite/spesifite oranı çok yüksek olan, hızlı ve kolay uygulanabilen rektal aspirasyon biyopsisi yöntemiyle alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hirschsprung hastalığı, Hirschsprung hastalığı tanı yöntemleri, rektal aspirasyon biyopsisi.

ABSTRACT

Hirschsprung's disease presents with intestinal obstruction and constipation in newborn and childhood and may be fatal if not diagnosed and treated in a timely manner. The aim of this study was to determine the rate, sensitivity and specificity of the suction rectal biopsy specimens obtained by a standardized method in patients with suspected Hirschsprung's disease.

The data of 24 patients aged between 0-3 years who were diagnosed with Hirschsprung's disease between November 2016 and March 2018 were prospectively analyzed. The patients were evaluated according to history, physical examination, laboratory findings, imaging methods, biopsy results, treatment and complications. A total of 24 patients were included in the study. Fourteen of them were girls and 10 of them were boys. Of the 24 patients, 15 were neonates and 9 were between 1 month and 36 months old. There was no meconium output in 16 patients in the first 24 hours. In 8 cases, meconium output was observed in the first 24 hours of life. The rectosigmoid index was calculated with the contrast radiographies. It was lower than 1 in 7 patients, higher than 1 in 9 patients. In 8 patients no adequate evaluation was made. Of the 24 patients, suction rectal biopsy revealed no ganglion in 10 patients and was evaluated in favor of the disease. Five specimens had ganglions and the disease was excluded. In 9 patients' biopsy was evaluated as insufficient or suspicious. Four full-thickness rectal biopsies were obtained for inadequate and suspicious results and ganglion were detected. The remaining 5 patients were discharged to be free of the diagnosis of Hirschsprung's disease. No complication was observed in patients after biopsies.

Rectal biopsy, which is the gold standard for the diagnosis of Hirschsprung's disease, should be taken with rectal aspiration biopsy method which is very high rate of specificity and sensitivity, with low rate of complication, fast and easy to apply

Keywords: Diagnostic procedures of Hirschsprung's disease, Hirschsprung's disease, suction rectal biopsy.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hirschsprung Hastalığı (HH) yenidoğan ve çocukluk çağında görülen barsak tıkanıklığı ve kabızlık bulguları ile kendini gösteren zamanında tanı ve tedavisi yapılmadığında ölümcül komplikasyonları olabilen bir hastalıktır. Tanısında anamnez, fizik muayene, laboratuvar, kontrastlı kolon grafisi ve anorektal manometri sıklıkla kullanılır. Ancak rektal biopsi yapılmadan kesin tanı konulamaz ve altın standart olarak kabul edilir (1).

Patolojik tanı distal kolonun submukozal ve myenterik pleksuslarında bulunması gereken enterik gangliyon hücrelerinin komplet yokluğunun gösterilmesi ile konur. Rektal biyopsi, tam kat rektal biyopsi (TKRB) ve rektal aspirasyon biyopsisi (RAB) olmak üzere iki yöntemle alınır. Günümüzde RAB hasta ve hekim için daha konforlu ve daha az invaziv olması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (2).

Rektal aspirasyon biyopsisinin altın standart kabul edilmesine rağmen, biyopsinin ne zaman, nereden, hangi teknikle, kaç örnek alınması, işlem sırasında sedasyon verilip verilmemesi gerektiği ve yetersiz örnek oranının yüksekliği konusundaki tartışmalar nedeniyle tanıya giden yolda bir algoritma oluşturulamamıştır (3). Literatürdeki çalışmaların çok büyük kısmının retrospektif olması da kanıta dayalı bir standart geliştirilememesinin en önemli sebebidir (4,5).

Çalışmanın amacı HH şüphesi olan hastalarda; biyopsi öncesi dönemde yapılan incelemeleri, biyopsi zamanlamasını, tekniğini, sedasyon kriterlerimizi ve biyopsi örneğinin değerlendirme aşamalarını uluslararası kabul görmüş yöntemleri standart olarak prospektif bir çalışma yürütmektir (6).

Yaptığımız çalışmanın diğer çalışmalardan farklılığı, prospektif olması ve kullanılan bütün yöntemlerin daha önce literatürde üzerinde fikir birliği olan konular olmasıdır. Ancak mevcut çalışmalardan önemli bir farkı da RAB'ın HH'nin medikal tedavisinde kullanılan sık tekrarlanan anal dilatasyon, rektal irigasyon ve kontrastlı kolon grafisi yöntemlerinden en az 48 saat sonra yapılacak olmasıdır. Bu işlemlerin anorektal mukozada enflamasyon ve ödeme yol açtığı, alınan biyopsinin yetersizliğine katkıda bulunabileceği daha önceki çalışmalarda düşünülmüş ancak çalışmaların retrospektif olması dolayısı ile etkisi dışlanamamıştır (4).

Çalışmadaki temel amaç; HH şüphesi olan hastalarda, prospektif bir çalışmayla standart bir yöntem uygulanarak alınan RAB örneklerinin histopatolojik olarak tanı koymak için yeterli olma oranını ve yapılan inceleme sonrasında RAB'ın sensitivite ve spesifitesini saptamaktır. Ayrıca yapılacak bu çalışmanın prospektif olması, kullanılan yöntemlerin daha önce üzerinde fikir birliği oluşturulmuş yöntemler olması sebebiyle elde edilen sonuçların hastalığın tanısına giden yolda algoritma oluşturma sürecine katkıda bulunacağı düşünülmüştür.

2. TANIM

Hirschsprung hastalığı, fetal evrede bağırsağın gelişimi sırasında nöral krest hücrelerinin (enterik gangliyon hücrelerinin öncülleri) migrasyonundaki eksiklikten ortaya çıkan konjenital bir barsak hastalığıdır. Konjenital megakolon olarak da isimlendirilir. Kolonun aganglionik segmenti gevşeyemez ve fonksiyonel bir tıkanmaya neden olur. Bu durum da proksimalindeki barsak segmentinde dilatasyona sebebiyet verir (7-11).

Hastaların yaklaşık %80'inde rektosigmoid kolon etkilenir. Bu şekilde prezente olan varyasyonu, kısa segment Hirschsprung hastalığı olarak bilinir (7,8). Hastaların %15-20'sinde agangliyonik segment sigmoid kolonun proksimaline kadar uzanır ve uzun segment Hirschsprung hastalığı olarak isimlendirilir. Hastaların yaklaşık yüzde 5'inde ise tüm kolon etkilenir ve bu varyasyonu total kolonik aganglionozis (TKA) olarak adlandırılır. Çok nadir durumlarda ince barsak da etkilenebilir.

Tıp literatüründeki konjenital megakolonla ilgili ilk kayıt 1691 yılındadır. Hollandalı bir anatomist olan Frederick Ruysch 5 yaşında ölen bir kız çocuğunda megakolonu tanımlamıştır (12,13). Daha sonra 1886'da Copenhagen'da Queen Louise Çocuk Hastanesinde bir çocuk hekimi olarak çalışan Harold Hirschsprung Berlin'de bir kongrede hastalığın komplikasyonu olan enterokolit atakları sonucu ölen 7 ve 11 aylık 2 çocuk hastayı sunarak hastalığın klasik klinik ve anatomik özelliklerini tanımlamıştır. 1904 yılında Hirschsprung 10 hasta daha sunarak, hastalığı kolonun doğumsal genişlemesi olarak tanımlamış ve asıl patolojinin genişlemiş kolonda olduğu yönündeki hipotezi yanlış olmasına karşın, hastalık kendi adıyla anılmaya başlamıştır (14). Spastik olan distal kolonun fonksiyonel tıkanıklık yarattığını öne süren “spastik distal kolon” kuramı ilk defa 1900 yılında Fenwick tarafından öne sürülmüş ve

1901'de distal kolonda gangliyon hücrelerinin olmadığını gösteren Tittel tarafından geliştirilmiştir (9-11). Ancak hastalığın etiyolojisi ile ilgili karışıklık 1946'da Ehrenpreis (15) proksimal kolonun distal kolondaki fonksiyonel tıkanıklık nedeniyle genişlediğini ileri sürene kadar ve 1948'de Whitehouse ve Kernohan tarafından myenterik plexusta gangliyon hücrelerinin olmadığı gösterilene kadar devam etmiştir (9-11). HH'ye yönelik ilk düzeltici ameliyat 1948'de Swenson ve Bill tarafından yapılmıştır (16,17).

Son yıllarda ortaya çıkan moleküler genetikteki gelişmeler ve enterik sinir sistemi patofizyolojisi ile ilgili yenilikler hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır (9-11). Ayrıca hastalık ile ilgili bilinçlenmenin artması ile hastaların %90'ına yenidoğan döneminde tanı konulmaya başlanmış ve düzeltici cerrahi yöntemlerin gelişmesiyle hastalığın tedavisinde daha az invazif cerrahi tedavi yöntemleri gündeme gelmektedir.

3. EPİDEMİYOLOJİ

Hirschsprung hastalığı yaklaşık olarak 5000 canlı doğumda 1 görülür ve Erkek:Kadın oranı 3:1 ila 4:1 arasında değişir. Fakat hastalık tüm kolonu kapsıyorsa, yani TKA varlığında erkek kadın oranı neredeyse eşittir (18-20).

Sendromik olmayan HH için ailesel kalıtım söz konusudur. Şöyle ki; kısa segment HH için kardeşlerde görülme olasılığı %3'tür. Fakat probandda (ilk teşhis edilen) eğer uzun segment HH var ise bu risk %17'ye yükselir. Bu risk eğer proband kadınsa daha da yükselir ve ailede birden çok etkilenen olması halinde de görülme olasılığı artar (8).

4. ETİYOLOJİ

Hirschsprung hastalığının nedeni ile ilgili en çok kabul gören teori, nöral krestten kaynaklanan nöroblastların, kraniyokaudal göçünde gerçekleşen bir kusurun varlığıdır. Bu göç süreci gebeliğin 4. haftasında başlar ve 7. haftasında hücrelerin distal kolona ulaşması ile sona erer (21).

Hücrelerin distal kolona ulaşamaması, bu segmenti aganglionik bırakır ve dolayısıyla aganglionik kalan kolon segmenti normal fonksiyonunu gerçekleştiremez. Böylece HH ortaya çıkar. Nöroblastların ganglion hücrelerine dönüşümündeki hatalar

ve ayrıca barsaktaki ganglion hücrelerinin harabiyetinin de bu hastalığın oluşumunda etki gösterebildiği öne sürülmüştür (22).

4.1 Genler

Hirschsprung hastalarında en az 12 genetik mutasyon tanımlanmıştır (23,24). Etkilenen baskın gen, RET proto-onkogenidir ve bu gendeki mutasyonlar işlev kaybına neden olur. RET'teki kodlama dizisi mutasyonları, tüm ailesel vakaların yaklaşık yarısında ve sporadik vakaların yaklaşık üçte birinde tanımlanmaktadır. Bir çalışmada, TKA hastalarının %82'sinde RET varyasyonları görüldürken, bu varyasyonlar kısa segment hastalığı olanların %33'ünde görülmüştür (25). RET proto-onkogeninde 20'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır (26,27). Ek olarak, belirli RET polimorfizmleri, belirli bir fenotip HH ile ilişkilidir (kısa veya uzun segmentli hastalık) (26). RET proteini, nöral krestten türetilenler de dahil olmak üzere birçok gelişmekte olan dokuda büyüme ve farklılaşma sinyallerini ileten bir tirozin kinaz reseptörüdür.

Fare modellerinde yapılan çalışmalarda, RET'in, enterik sinir sistemini oluşturan nöral krest kaynaklı hücrelerin göçü, sağkalımı, proliferasyonu ve farklılaşması için gerekli olduğunu göstermiştir ve aganglionosis derecesinin RET dozajı ile orantılı olduğu gösterilmiştir (28).

Trizomi 21 (Down sendromu) ve HH arasındaki güçlü ilişki, Down Sendromlu Hücre Yapışma Molekülü genindeki mutasyonlarla kısmen açıklanabilir (DSCAM). Hirschsprung hastalığı Down sendromu ilişkisinde, DSCAM genindeki mutasyonlar hipomorfik bir RET allenin aşırı iletimi ile sonuçlanır ve böylece HH'ye yatkınlık ortaya çıkar (29). HH'li hastalarda daha az sayıda görülen başka mutasyonlar da tanımlanmıştır (23). Bu genler, endotelin 3 (EDN3), endotelin reseptörü B (EDNRB), endotelin dönüştürücü enzim (ECE1), Sry ile ilgili transkripsiyon faktörü SOX10'u (SOX10) kodlayan gen ve paired-like homeobox 2b (PHOX2B) geni içerir (30,31).

4.2 İlişkili Sendromlar

Hirschsprung hastalığı, özellikle Down sendromu başta olmak üzere kromozom anomalileri ve birkaç farklı monogenik sendrom ile ilişkilidir. Eşlik eden bu anomali ve sendromlardan başlıcaları aşağıda belirtilmiştir.

- Trisomi 21 (Down sendromu)- Down sendromu, HH'li bireylerin %2-16'sında mevcuttur (32, 33). HH'nin riski Down sendromlularda genel popülasyonda olduğundan daha yüksek olmasına rağmen, HH Down sendromlu bireylerin yüzde 1'inden daha azında görülür (7, 34).
- Bardet-Biedl sendromu
- Kıkırdak-saç hipoplazisi
- Konjenital santral hipoventilasyon sendromu (KSHS): KSHS ve HH birlikteliği Haddad sendromu olarak bilinir.
- Ailesel disotonomi (aynı zamanda kalıtsal duyuşal ve otonom nöropati tip 3 veya Riley-Day sendromu olarak da bilinir)
- Multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN2)
- Mowat-Wilson sendromu: MWS'li bireylerin yaklaşık %50'si HH'dir. Diğer özellikleri, belirgin yüz şekli, orta dereceden ileri seviyeye kadar değişen mental retardasyon, genitoüriner anomaliler ve kalp kusurlarıdır (35-37)
- Smith-Lemli-Opitz sendromu (38-41)
- Waardenburg sendromu: Bu otozomal dominant geçişli bir pigment bozukluğudur; Waardenburg sendromu tip 4'ün neredeyse tamamında HH vardır. Bu birlikteliğe Shah-Waardenburg sendromu da denir (9-11).

Hastaların yaklaşık %20-25'i konjenital anomalileri vardır. Genellikle yukarıda açıklanan sendromlardan biriyle ilişkilidir. Daha az olarak da aşağıdaki anomalilerle birliktelik gösterebilirler.

- Genitoüriner anomaliler: Hidronefroz ve böbrek hipoplazisi de dahil olmak üzere böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri özellikle yaygındır (32,42,43)
- Görme ve işitme bozuklukları (32)
- Konjenital kalp hastalığı: Konjenital kalp hastalığı, sendromik HH (genellikle Down sendromu) olan bireylerin yaklaşık %50'sinde bulunur (32), ancak ilişkili bir sendromu olmayan hastalarda nadiren görülür.
- Anorektal malformasyon: Standart tedaviye yanıt vermeyen ve kabızlık şikayeti devamlı olan hastalarda HH akla getirilmelidir (44).

4.3 Patofizyoloji

Normal gastrointestinal motilite enterik sinir sistemi, düz kas lifleri ve Cajal'ın intertisyel hücrelerinin uygun çalışmasına bağlıdır (9-11,45-51). HH'de bu sistemlerin hepsinde değişken derecede anomaliler vardır (9-11,45-49). Nöral krest hücreleri normalde Meissner (submukozal) ve Auerbach (myenterik) plexuslarında bulunur ve enterik sinir sistemini oluştururlar. Enterik sinir sistemi gastrointestinal sistemin motilite, sekresyon, absorpsiyon ve kan akımının kontrolü fonksiyonlarını düzenler (9-11,48). İntestinal motilite, intestinal düz kasların birbiriyle ilişkili kasılma ve gevşeme hareketlerinden oluşur ve ganglion hücreleri tarafından kontrol edilir (9-11,48). HH'de ganglion hücrelerinin distal barsaktaki submukozal ve myenterik plexuslarda bulunmamaları, hastalık için patognomonik olan anormal barsak motilitesi ile sonuçlanır.

Gastrointestinal düz kas normalde istirahatte gevşeme halinde bulunur (9-11,45-51). Ekstresek preganglionik kolinerjik lifler, asetilkolini mediatör olarak kullanarak kasılma için gerekli sinyali iletirler (9-11). Ekstresek postganglionik adrenerjik sinirler noradrenalin mediatör olarak kullanırlar ve kasılmayı inhibe ederler (9-11). Ayrıca vazoaktif intestinal peptidi (VIP) ve substance P'yi mediatör olarak kullanan ve kasılmayı inhibe eden intrinsek sinir sistemi vardır. İntinsek sinir sistemi mediyatörleri olan VIP ve substance P, nitrik oksidi (NO) kullanarak düz kaslar üzerinde etkili olurlar. Barsak içinde oluşan bolus gerilime neden olur. Proksimal barsak kasılır distal barsak gevşer ve bolus hareket eder. Bu refleks intrinsek sinir sisteminin kontrolündedir. Refleksin olmaması intramural ganglion hücrelerinin normal olmadığını gösterir (9-11,49).

HH'daki temel sorun enterik sinir sisteminin düz kasları uyaran ve inhibe eden mekanizmaları arasındaki uyumsuzluk sonucu koordine kasılmaların yapılamamasıdır. Ganglion hücrelerinin olmaması aganglionik barsağın ekstresek adrenerjik ve kolinerjik sinir lifleriyle normalin 2-3 katı kadar artmış olarak innerve edilmesiyle sonuçlanır. Kolinerjik innervasyondaki artış aganglionik barsak düz kasının devamlı kasılı kalmasına ve distal barsağın spastik olmasına yol açar (9-11,50). Distal aganglionik barsaktaki spastisite sonucu oluşan fonksiyonel tıkanıklık, HH'nin klinik semptomlarından sorumludur. Elektrofizyolojik çalışmalar HH'de ganglionik segmentteki düz kas liflerinde spontan aktivite varlığını gösterirken, aganglionik

segmentteki düz kas liflerinin elektriksel olarak inaktif olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum HH'de görülen barsak peristaltizm bozukluğunun nörojenik mekanizmaların yanı sıra miyogenik mekanizmalara da bağlı olabileceğini düşündürmektedir (50).

Cajal'ın intertisyel hücreleri barsak düz kasında bulunan pacemaker hücrelerdir. Bu hücreler mezenkimal hücreler olup, barsakta yavaş dalga aktivitesinin oluşmasından sorumludurlar. Enterik sinir sistemi ve düz kas arasındaki bağlantıyı sağlama fonksiyonuna sahiptirler. C-kit antikoru ile farklı boyanan 2 ayrı tip hücre bulunmaktadır (10,11,51). Tip I hücreler myenterik pleksusta yer alarak, myenterik plexus hücreleri arasında yoğun bir ağ oluştururlar. Tip 2 hücreler ise bipolar hücreler olup barsağın longitudinal ve sirküler kas tabakalarında bulunurlar. Sinir lifleri ile yakın ilişkide olup, enterik sinir sistemi uyarılarını düz kas hücrelerine iletirler. Aganglionik barsakta her iki tip hücrenin de yetersiz olarak bulunduğu gösterilmiştir (51). Bu nedenle HH'de görülen bozuk motiliteden pacemaker uyarı oluşumu, yayılımı ve düzenlenmesi ile ilgili yetersizliklerin de sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

5. KLİNİK ÖZELLİKLER

Hirschsprung hastalığı olan hastaların çoğunluğu yenidoğan döneminde teşhis edilir. Hastalar safralı kusma, batin distansiyonu ve gayta çıkaramama gibi distal barsak tıkanıklığı semptomları ile hastaneye başvururlar (52).

Mekonyum çıkışında gecikme (ilk 24-48 saatte mekonyum çıkışı olmaması) öncelikle HH'yi akla getirmelidir. Normal term bebeklerin %100'ü yaşamın ilk 48 saatinde mekonyum çıkarırlar (53). Buna karşılık, Hirschsprung hastalığı olan bebeklerin %45-90'ı hayatın ilk 48 saati içinde mekonyum çıkaramazlar (54-56). Bununla birlikte, yaşamın ilk 24 veya 48 saatte mekonyum çıkışı olması, tanıyı dışlamaz. Rektal muayene sonrasında tıkanıklığı geçici olarak azaltabilecek bir gaz veya patlar tarzda gayta çıkışı olabilir (57).

Hastalık bazen başlangıçta dahi enterokolit tablosuyla ortaya çıkabilir ve ateş yüksekliği, kusma, diare, batin distansiyonu ile yaşamı tehdit edici boyutta sepsis gelişebilir. Hatta bu durum toksik megakolona kadar ilerleyebilir (57).

Enterokolitli hastalar; sıvı resüsitasyonu, ıv antibiyoterapi, rektal irrigasyona ihtiyaç duyarlar ve nadir de olsa acil kolostomi açılması gerekebilir. Nadir bir komplikasyon olarak volvulus görülebilir.

Kısa segment HH'ye sahip olan bebeklerde bazen hastalık hafif bulgularla seyredebildiği için çocukluk çağına kadar tanı alamayabilir. Ancak hastaların en çok %10'u 3 yaşından sonra tanı alır (58,59). Bu tür hastaların tipik olarak kronik kabızlıkları mevcuttur. Çok çok nadir de olsa erişkinlik döneminde tanı alabilirler. Fekal inkontinansı olmayan refrakter kabızlık ve batın distansiyonu şikayetleri vardır (60,61).

6. KLİNİK DEĞERLENDİRME

6.1 İnceleme Endikasyonları

6.1.1 Hirschsprung Hastalığı Yönünden Değerlendirme

Bebeklerde aşağıdaki özellikler HH için yüksek bir kuşkuya işaret eder ve genellikle kontrastlı kolon grafisi ve RAB içeren bir değerlendirme gerektirir (7,32-34,52,53).

- Safralı kusma, batın distansiyonu ve gayta çıkaramama gibi intestinal obstrüksiyon belirtileri
- Postnatal ilk 24-48 saatte mekonyum çıkışı olmaması
- Kabızlıkla beraber Down sendromu veya bilinen diğer HH bağlantılı sendromlar
- Kabızlıkla beraber ailede HH öyküsü
- Kabızlıkla beraber HH düşündüren fizik muayene bulguları (batın distansiyonu, sıkı anal sfinkter, rektal muayenede fişkirir tarzda gayta deşarjı)

6.1.2 Enterokolit Yönünden Değerlendirme

Ateş yüksekliği, kusma, batın distansiyonu ve patlayıcı tarzda ishal bulguları olan yenidoğanlar acilen Hirschsprung ilişkili enterokolit (HİEK) yönünden

değerlendirilmelidir. Obstipasyon ve letarji de görülebilir. Yenidoğanda HH tanısında gecikilmediği takdirde nadiren HİEK tablosu gelişir (62).

Tüm bu hastalara rektal muayene yapılmalı, muayene ya parmakla (dijital) ya da küçük çaplı bir anal dilatatörle gerçekleştirilmelidir. Bu muayene sırasında patlayıcı tarzda gaz çıkışı olması HİEK teşhisini desteklemektedir. Değerlendirmede kesinlikle ayakta direkt batın grafisi (ADBG) olmalıdır. Grafide dilate barsak ansları ve içinde hava-sıvı seviyeleri HİEK tablosunu destekler. HİEK şüphesi olan durumlarda barsak perforasyonu gelişebileceğinden ötürü kontrastlı grafi çekilmemelidir (62).

6.1.3 Dirençli Kronik Kabızlık Yönünden Değerlendirme

Altı ay ila üç yaş arasındaki bebek ve çocuklarda refrakter kronik kabızlık durumunda, klinik değerlendirme sonucu HH şüphesi değerlendirmeli.

Bu yaş grubunda klinik değerlendirme eğer ki HH'yi düşündürürse anorektal manometriden de faydalanılabilir. Eğer ki uygun şartlarda yapılabilirse çok iyi bir değerlendirme yöntemidir. Manometrede normal rektoanal inhibitör refleksin (RAIR) varlığı HH'yi dışlar (62,63).

Dirençli kabızlık hastalarında semptom ve bulgular HH'yi düşündürmüyorsa ADBG çekip sonuçlara göre karar verilebilir.

6.2 Destekleyici Testler

Rektal biyopsi tanı için altın standart olarak kabul edilir. Batın grafileri, kontrastlı kolon grafisi, anorektal manometri tanıda destekleyicidirler (63).

Genellikle ilk teşhis prosedürü RAB'dan önce kontrastlı kolon grafisi çekilir. Net bir geçiş bölgesi görülmesi, neredeyse tek başına HH tanısı koydurur ve cerrahın operatif yaklaşımı planlamasına yardımcı olur. Ancak grafide geçiş zonu görülmemesi HH'yi dışlamaz (9,10).

Her ne kadar kontrastlı kolon grafisinde HH'nin tipik özellikleri görülmüş olsada tanı biyopsi ile doğrulanır. Uygun bir şekilde gerçekleştirilen bir RAB'da ganglionlar görülürse, HH dışlanır. Ganglion görülmemesi ise, eğer örnek yeterliyse HH'yi güçlü bir şekilde göstermektedir.

6.2.1 Kontrastlı Kolon Grafisi

Hirschsprung hastalığı şüphesi olan bebeklerde, kolon grafisi HH tanısını destekleyebilir. Öncesinde rektal uyarıyla gayta boşalımı sağlanmamalıdır.

Ancak bu test, özellikle yeni doğanlarda veya yüksek klinik şüphe olan bireylerde, HH'yi dışlamak için yeterli değildir (64).

Kontrastlı kolon grafisi ayrıca cerrahi planlama için de yararlıdır, çünkü cerrahın geçiş bölgesini lokalize etmesine ve aganglionik segmentin uzunluğunu belirlemesine yardımcı olabilir (63), ancak grafideki geçiş bölgesinin yeri her zaman gerçek patolojik konumu ile tutarlı olmayabilir (65).

Dar veya normal kalibrasyondaki aganglionik barsaktan daha proksimaldeki dilate olmuş barsağa dönüşümü gösteren geçiş bölgesi HH için patognomik olarak kabul edilir. Geçiş bölgesi genellikle rektosigmoid bölgededir ve en belirgin olarak lateral ve oblik grafilere görülür. Total kolonik tutulumu olan hastalarda, tüm kolon normal görünebilir ancak distaldeki genişlemiş ince barsak halkaları görülebilir (66). Net olarak bir geçiş bölgesi görülmediyse, 24 saat sonra çekilen retansiyon grafisinde kontrast madde tutulumu tanıda yardımcı olabilir (67).

Kontrastlı kolon grafisinde tanıda yardımcı olabilecek diğer önemli bir belirteç rektosigmoid indekstir. Rektosigmoid indeks (RSI); rektumun en geniş olduğu yerdeki çapının sigmoid kolonun en geniş olduğu yerdeki çapına oranıdır. Sağlıklı çocuklarda bu oran 1'den büyüktür. Bu oranın tersine dönmesi HH'de özellikle infant ve daha büyük çocuklarda kullanılan bir belirteçdir (68, 69). Kontrastlı kolon grafisinden 24 saat sonra çekilen direkt karın grafisinde (retansiyon grafisi) kontrast maddenin boşalmamış olması sepsis ve paralitik ileus ekarte edildiği takdirde HH lehine tipik bir bulgudur (70).

Hirschsprung hastalığının tanısında kontrastlı kolon grafisinin kullanımı yanlış negatiflik oranı sebebiyle RAB ve anorektal manometriye göre daha az sensitiviteye sahiptir (63,71). Örneğin rektal yıkama veya muayeneden sonra birkaç gün içinde çekilmiş bir kontrast kolon grafisinde rektum dilate görülebilir. Bu yüzden klinik olarak yüksek şüphe uyandıran hastalarda HH tanısını dışlamaz. Bununla birlikte klinik olarak az şüpheli hastalarda dışlamak için iyi bir kanıttır (72).

6.2.2 Anorektal Manometri

Anorektal manometri özellikle ultra kısa segment Hirschsprung hastalığı (UKSHH) olan çocuklarda iyi bir yardımcı tanı testidir. Normalde rektal balonun şişirilmesi sonucu RAIR etkisiyle internal anal sfinkterde gevşeme meydana gelir. Bu gevşemenin görülmemesi HH'yi düşündürür. Anoraktal manometri %75-95 pozitif prediktif değere sahiptir, fakat bu değer 1 aylıktan küçük bebeklerde ve uzun süreli kronik kabızlığı olan çocuklarda düşer (71,73).

6.2.3 Ayakta Direkt Batın Grafisi

Ayakta direkt batın grafisi distal barsak obstrüksiyonu (rektumda gaz olmaması, proksimal dilate barsak ansları) göstermede faydalıdır. Bazen kontrastlı kolon grafisinde görülemeyen geçiş zonu dikkatli incelenirse ADBG'de görülebilir (74).

6.3 Ayırıcı Tanılar

Yenidoğan döneminde intestinal obstrüksiyon yaratan diğer hastalıklar şunlardır;

- İntestinal atrezi, malrotasyon, duplikasyon kistleri
- Mekonyum ileusu
- MEN2B
- İntestinal nöronal displazi
- Kronik intestinal psödoobstrüksiyon
- Mekonyum plak sendromu
- Küçük sol kolon sendromu

Daha büyük bebek ve çocuklarda ise ayırıcı tanıda öncelikle fonksiyonel (habitüel) kronik kabızlık üzerinde durulur. Ayrıca hipotiroidizm, kronik intestinal psödoobstrüksiyon, internal anal sfinkter akalazyası ve anorektal anomaliler de göz ardı edilmemelidir (9,10).

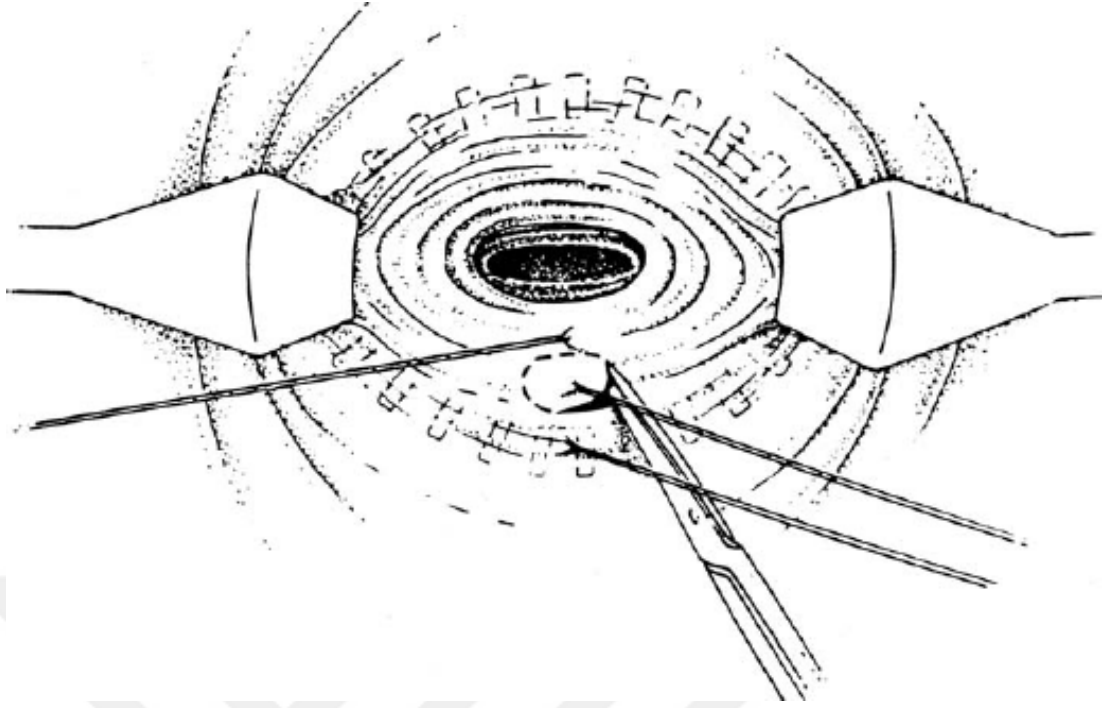
7. TANI

Klinik bulgular ışığında kontrast enema ve anorektal manometri testleri ile hastalık şüphesi desteklense de kesin tanı rektal biyopsi ile konur.

7.1 Rektal Biyopsi

Biyopsi TKRB veya RAB olarak iki şekilde yapılabilir. Biyopsiler dentat hattın 2 cm yukarısından alınmalıdır. Daha altından alınması durumunda fizyolojik agangliyonik bölgeden alınacağından tanıyı yanıltabilir (75-78).

Tam kat rektal biyopsi (TKRB) ilk kez 1959 yılında Swenson tarafından yapılmıştır (76,78,79). Tanı histolojik incelemede Auerbach (myenterik) plexusu ve Meissner (submukozal) plexuslarında ganglion hücrelerinin görülemediğiyle kesinleşir. TKRB aslında teknik olarak zor bir biyopsi yöntemidir. Özellikle yenidoğanlarda dentat hattın 2 cm proksimaline ulaşmak oldukça zordur. Ameliyathanede litotomi pozisyonunda anestezi altında anal dilatasyon sonrası iki adet farabef ekartörle anal kanal açılarak biyopsi işlemi uygulanır (80) (Şekil 1). Kanama, perforasyon ve pelvik sepsis gibi komplikasyonlarla karşılaşılması olasıdır. Herhangi bir komplikasyon gelişmese dahi, oluşacak fibrosis daha sonra yapılacak definitif ameliyat sırasında rektumun arka duvarının diseksiyonunu zorlaştırabilir (4).



Şekil 1. Tam kat rektal biyopsi işleminin şematik çizimi (80)

Gherardi'nin 1960 yılında aganglioneozisin submukozal ve myenterik pleksuslarda aynı seviyeden başladığını göstermesi üzerine 60'lı yılların sonlarına doğru RAB kliniklerde uygulanmaya başlamıştır (81-83). RAB genel anestezi ihtiyacı olmaksızın yatak başında yapılabilir bir yöntemdir. Yatak başında ya da klinikte genel anestezi gereksinimi olmadan uygulanabilmesi ve %0.2-0.6 gibi düşük komplikasyon oranı bu yöntemin avantajlarıdır (6). Görülme oranı düşük de olsa kan transfüzyonu gerektirecek rektal kanama, barsak perforasyonu, sepsis gibi ciddi komplikasyonlar yönünden hastaları işlem sonrası en az 24 saat takip etmek gerekmektedir (2). İşlem esnasında en az 2-3 örnek alınması önerilmektedir. İkinci örneğin bir öncekinin yakınından ve proksimalinden alınması önerilir. Hastaların çoğunluğunda alınan doku yeterli olsa da bu yöntemin dezavantajı tanı için her zaman yeterli miktarda submukoza dokusu elde edilemeyiştir (4,76,81,84,85). Ancak materyalin küçük olması ve submukozal pleksusun auerbach pleksusuna oranla daha az sayıda ganglion hücresi içermesinden ötürü bu tür biyopsi materyali ile deneyimi olan bir patolog ile çalışmak şarttır (76,81,86).

Literatür incelendiğinde her iki yönteminde %93-%99 arasında değişen tanı doğruluk oranları olduğu bildirilmiştir. Ancak gerek komplikasyon oranlarının daha

düşük olması gerekse hasta ve doktor açısından daha konforlu ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması nedeniyle RAB günümüzde ilk tercih olarak kullanılan biyopsi yöntemi olmuştur. TKRB'nin rektum arka duvarında oluşturduğu fibrozisin RAB'a oranla daha şiddetli olması da cerrahların öncelikle RAB'ı tercih etmelerinde, ancak tanı konulamaz ise TKRB'yi kullanmalarında önemli etmen oluşturmıştır (79,81,83,84).

Doku örneğinin yeterli olması koşuluyla mikroskopik incelemede gangliyon görülmemesi tanıyı koydurur. Hipertrofik sinir hücrelerinin varlığı, artmış asetilkolinesteraz aktivitesi veya muskularis mukozada lekelenme, lamina propriada kalretinin immunoreaktif liflerin azlığı veya yokluğu destekleyici bulgulardır (87-91). Hasta olan bebeklerde 7-8 haftaya kadar hipertrofik sinir hücreleri görülmeyebilir (91).

8. TEDAVİ

Tedavinin temelini cerrahi oluşturur. Amaç, aganglionik barsak segmentini rezeke etmek, normal ganliyonik barsağı anüse getirmek, internal anal sfinkter fonksiyonunu korumaktır. Birçok cerrahi teknik geliştirilmiştir. Bu tekniklerin genel komplikasyon oranları ve uzun dönem sonuçları benzerdir (57).

İki veya üç basamaklı klasik abdominoperineal pull-through ameliyatında öncelikle dilate barsağı rahatlatmak için kolostomi yapılır sonrasında ise definitif operasyon planlanır. Bununla birlikte, çoğu merkez tek basamaklı prosedür olan transanal endorektal pull-through (TAEPT) yöntemini de uygulamaktadır. Bu yönteminde komplikasyon oranlarının benzer olduğu bildirilmiştir (57,92-94). Laparoskopi yardımcı ve transanal prosedürün son zamanlarda popüleritesi artmış ve çoğu merkezde açık operasyona tercih edilmeye başlanmıştır. Sonuçlar klasik abdominoperineal pull-through operasyonuna eşit olmakla birlikte daha kısa hastanede yatış süresi, daha az ağrı, daha az yara izi gibi artıları vardır (95-98).

9. ULTRA KISA SEGMENT HİRSCHSPRUNG HASTALIĞI

Ultra kısa segment Hirschsprung hastalığı (UKSHH) internal anal sfinkterin 2-4 cm proksimaline kadar uzayan çok kısa bir agangliyonik segmentle karakterize bir formu tanımlar. Bu konuda bazı tartışmalar olmasına rağmen çoğu cerrah bu formun varlığını kabul etmektedir (99).

Kabızlık derecesi klasik HH'na göre daha hafiftir. Enterokolit daha nadir görülür.

Kontrast enemada rectum internal sfinktere kadar dilate olup net bir geçiş zonu görülemeyebilir. Anorektal manometride, diğer formlarda da olduğu gibi RAIR yoktur.

UKSHH tanısında 2 adet biyopsi alınır. Birincisi dentat hattın hemen proksimalinden, ikincisi internal anal sfinkterin 4 cm yukarısından alınır. Birincisinde ganglion hücreleri görülmemiş ikincisinde ise görülmüş ise tanı konur.

UKSHH' yi klasik HH'den ayırmak önemlidir. Çünkü bu hastalar için klasik pull-through ameliyatları gerekmebilir. Uygun diyet, laksatif gibi tedavilerle barsak yönetimi yapılabilir. Botulinum toksini enjeksiyonuna cevap verebilirler. Eğer bu yöntemler çözüm olmazsa, internal anal sfinkter seviyesinden gangliyonik segmente kadar barsak arka duvar orta hattan 0,5-1 cm genişliğinde sirküler düz kas hattı çıkarılarak myomektomi düşünülebilir (99,100).

10. MATERYAL METOD

Bu çalışma İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayıyla (Etik kurul tarihi: 09.02.2017, Etik kurul karar no:16) 15.11.2016–15.03.2018 tarihleri arasında SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği'nde gerçekleştirildi. Hirschsprung hastalığı ön tanısıyla ileri tetkik ve tedavi amaçlı kliniğimizde yatan 0-3 yaş 24 hastanın verileri prospektif olarak analiz edildi.

Çalışmaya; öyküsünde öntanı olarak HH düşündüren, ilk 24 saatte mekonyum çıkaramama, safralı kusma, batın distansiyonu olan yenidoğan bebekler, öncesinde sebebi saptanamamış intestinal perforasyon nedeniyle enterostomi (ileostomi, kolostomi) operasyonu geçirmiş ve halihazırda stoması olan bebekler ve ayrıca medikal tedaviye dirençli kabızlık, gelişme geriliği, tekrarlayan ishal atakları olan 3 yaşına kadar çocuklar dahil edildi.

Öncelikle hastaların anne ve babaları detaylı bir şekilde bilgilendirildi. Çalışmada yapılacak işlemlerin çalışmaya dahil olmasalarda rutin tanı ve tedavi protokülümüzde yapılacak işlemler olduğu anlatıldı ve onamları alındı (Ek-1).

Hastaların anamnezleri alındıktan sonra detaylı fizik muayeneleri yapıldı. Batın distansiyonu ve rektal tuşede fişkirır tarzda gayta deşarjı tanıyı destekleyen bulgular olarak kabul edildi.

Hastaların hemogram, biyokimya ve koagülasyonu içeren laboratuvar tetkikleri yapıldı. ADBG'leri değerdendirildi. Genişlemiş barsak halkaları, hava sıvı seviyesi, serbest hava varlığı yönünden incelendi (Şekil 2). Sonrasında HH düşünölen hastaların kontrastlı kolon grafileri ve retansiyon grafileri incelendi. Bu incelemede RSI hesaplaması, net bir geğış zonu varlığı ve 24 saat sonraki grafide (retansiyon grafisi) barsaklarda kontrastın var olmaya devam edip etmediğı değerdendirildi (Şekil 3, 4, 5 ve 6). RSI; kontrastlı kolon grafisi üzerinde rektumun en geniş olduğı yerdeki çapının sigmoid kolonun en geniş olduğı yerdeki çapına oranlanarak hesaplandı. Sağlıklı çocuklarda bu oran 1'den büyüktür. Bu oranın tersine dönmesi HH'de özellikle infant ve daha büyük çocuklarda kullanılan bir belirteçdir



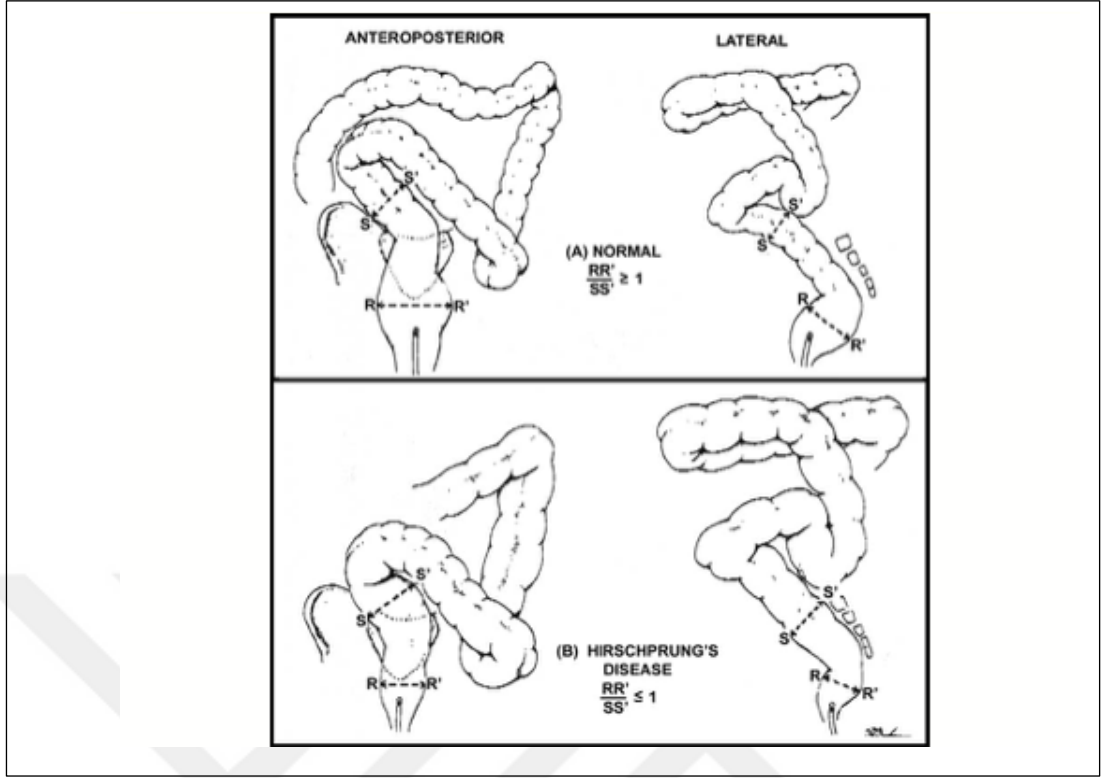
Şekil 2. Batın distansiyonu olan hastanın ADBG'sinde geniş tabanlı hava sıvı seviyeleri



Şekil 3. HH düşünölen hastanın
kontrastlı kolon grafisi (A/P grafı)



Şekil 4. HH düşünölen hastanın kontrastlı
kolon grafisi (Lateral grafı)



Şekil 5. A, Normal RSI. Rektumun en geniş çapının (RR') sigmoid kolonun en geniş çapına (SS') oranı 1'den büyük veya 1'e eşittir. B. Anormal RSI: Hirschsprung hastalığı. Oran 1'den küçüktür.
 (68)



Şekil 6. HH düşünölen hastanın retansiyon grafisi

Bu değeriendirmeler ışığında ön tanısı HH olduğu düşünölen hastalara RAB yapılması planlandı. Bu hastaların batın distansiyonu kusma gibi semptomları giderildikten sonra RAB için zamanlama, anal dilatasyon ve rektal irrigasyondan en az 48 saat sonra olarak belirlendi. RAB işlemleri 1 yaş altındaki hastalarda yatak başında ve herhangi bir anestezi işlem uygulamaksızın, 1 yaş üstünde ise ameliyathanede ve sedasyonla uygulandı.

Rektal aspirasyon biyopsisi için Rbi2 biyopsi kiti (Aus systems Pty Ltd, Allenby Gardens, Australia) kullanıldı (Şekil 7). Tanı için anokütanöz hattın 2 cm proksimalinden önce posterior duvardan sonra da lateral duvardan olmak üzere 2 adet örnek alındı (Şekil 8). Öncesinde de belirtildiğı gibi biyopsiler, rektal irrigasyon ve dilatasyon yapıldıktan en erken 48 saat sonra alındı. Biyopsinin bu şekilde yapılış amacı, rektal dilatasyon ve irrigasyon sonucu oluşacak olan mukozal ödemin azaltılması ve alınan örneklerde yeterli hacimde submukoza dokusu elde edebilmektir. İşlem sırasında negatif basınç 150 mm H₂O olacak şekilde ayarlandı (10 cc'lik bir

enjektörde 5 cc'lik vakumlama yaparak oluşturuldu) (4). Alınan 2 örnek taze olarak hızlıca patoloji laboratuvarına götürüldü. Biyopsi sonrası komplikasyon (kanama, perforasyon, pelvik sepsis) varlığı yakından gözlemlendi.



Şekil 7. RAB için kullanılan Rbi2 kiti



Şekil 8. Küvöz başında RAB işlemi uygulanması

Yetersiz örnek saptanan hastalarda ise tam kat rektal biyopsi yapılarak tanıya gidildi.

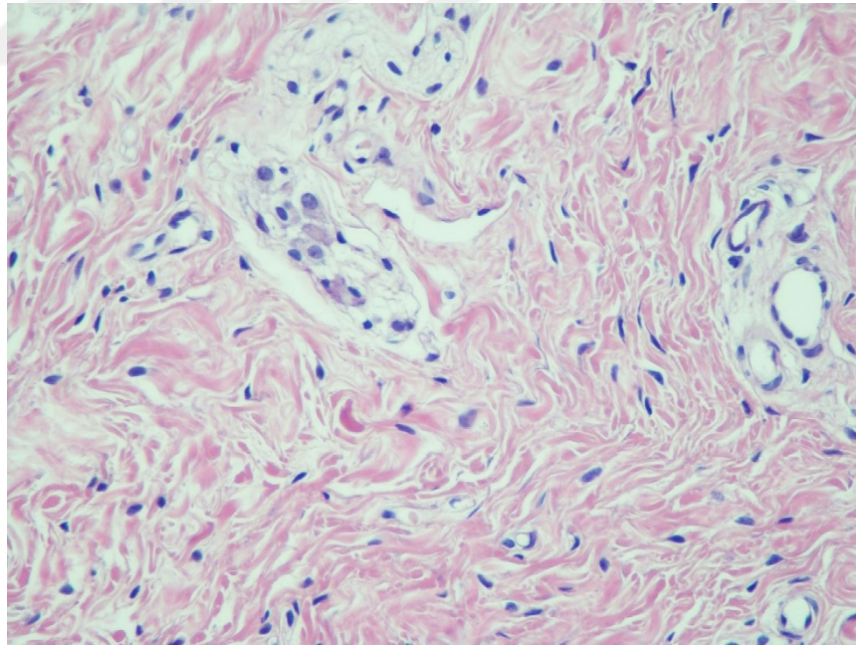
HH'da tanı yöntemi olarak öncelikle RAB'ın tercih edilmesinin sebepleri; bu yöntemin kolay ve hızlı uygulanabilirliği, genel anesteziye ihtiyaç duyulmaması, hasta ve doktor açısından konforlu oluşudur. Ayrıca TKRB'ye göre rektum arka yüzünde daha az fibrozis dokusu oluşturmamasından dolayı, HH tanısı alan olgularda sonrasında gerekebilecek ameliyatlarda rektum arka yüzünün ve özellikle submukozal diseksiyonunun daha kolay olması da tercih edilme sebeplerinden biridir.

Biyopsi örnekleri %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Rutin doku takibi sonrası parafin bloklar hazırlandı. Parafin bloklardan 4-5 mikron kalınlığında kesitler hematoxilin eozin ile boyandı. Sonrasında x 100 - x 400 büyütülmeye ışık mikroskopunda incelendi (Şekil 9 ve 10). Rutin incelemede ganglion hücresi ve sinir pleksusları seçilemeyen örneklerde immünohistokimyasal (İHK) yöntemle retonkoprotein (Şekil 11) ve Nöron spesifik enolaz (NSE) boyaması yapıldı. Ret onkoprotein ve NSE için immünohistokimyasal boyamaları, parafin bloklardan hazırlanan kesitler kullanılarak gerçekleştirildi. Yöntem kısaca şu şekildeydi: 3-4-µm kalınlığında kesitler ksilen içinde deparafinize edildi ve kademeli etanol serisiyle dehydrate edildi. Rutin prosedürlerle işleme alınan preparatlar 1 saat boyunca oda sıcaklığında DAKO Ret onkoprotein ve NSE antikorları ile inkübe edildi ve yarım saat

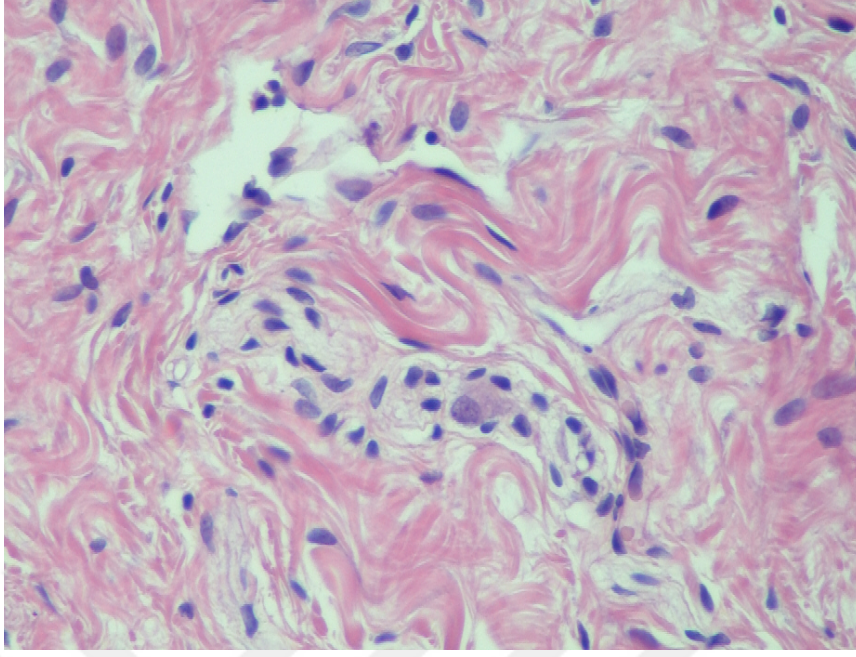
süreyle yaban turpu peroksidaz konjuge sekonder antikor (EnV FLEX HRP, DAKO) ile inkübe edildi. Yıkamadan sonra, 10 dakika DAB (3,3diaminobenzidin tetrahidroklorür) ile muamele edildikten sonra hematoksilen ile zemin boyama gerçekleştirildi. Ret onkoprotein antikorü; embrioner dönemde tüm nöral dokulardan eksprese edilen hücreleri, post natal dönemde ise sadece ganglion hücrelerini güçlü boyar (101).

Ayrıca tüm kesitler Nikon Eclipse Ni mikroskobunun NIS Elements Ver 4.30 dijital görüntüleme programında mukozal (M) ve submukozal (SM) alan ölçülerek değerlendirildi (Şekil 12). Alınan örnekteki submukozal doku oranına göre ganglion saptama oranı istatistiksel olarak araştırıldı.

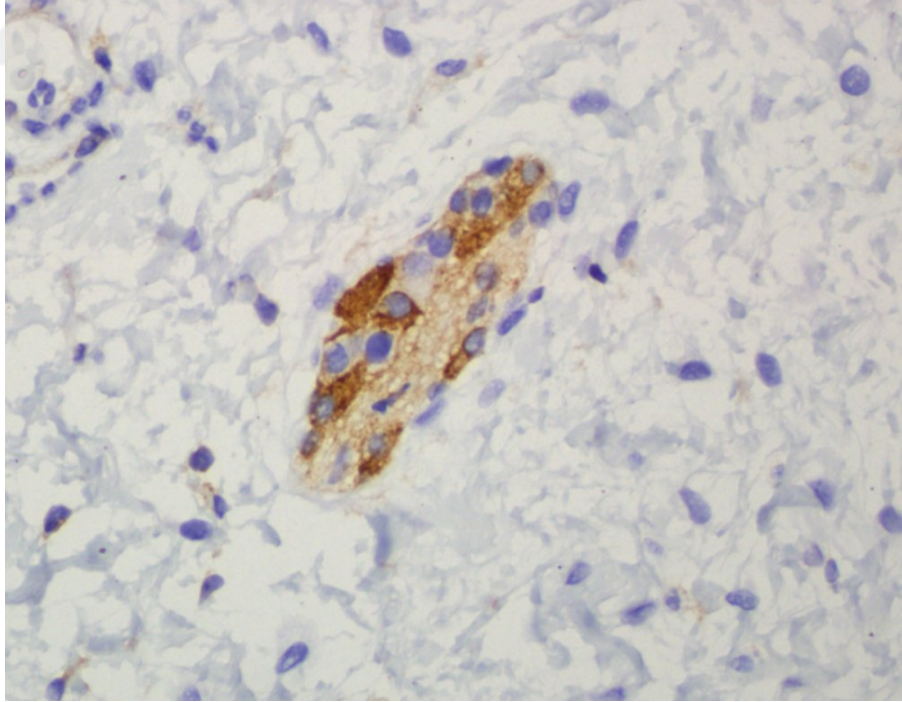
Elde edilen veriler doğrultusunda RAB'ın HH'nin tanısındaki yeterliliği, sensitivite ve spesifitesinin değerlendirmesi amaçlandı. Ayrıca ilk 24 saatte mekonyum yapma öyküsünün, kontrastlı kolon grafisi ile RSI değerlendirilmesinin tanıya giden yolda ne derece etkili olduğunun değerlendirilmesi de ikincil amaç olarak belirlendi.



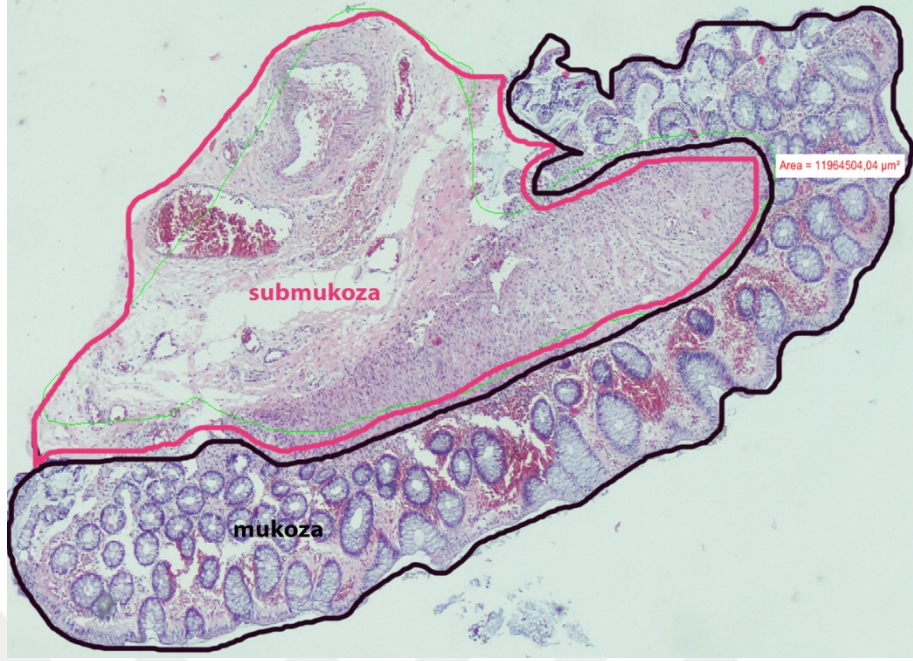
Şekil 9. Sinir pleksuslarında ganglion hücreleri (HE x 100)



Şekil 10. Ganglion hücresi varlığı (HE x 400)



Şekil 11. Retonkoprotein ile boyanmış ganglion hücreleri (DAB x 400)



Şekil 12. Mukoza/ submukoza alanlarının ölçümü

Biopsi işlemi yapıldıktan sonra hastalar 24 saat hastanede gözlem altında tutuldu ve gelişebilecek komplikasyonlar açısından takip edildiler. İşlemden 6 saat sonra Hemogloblin düzeyleri kontrol edilerek, klinik olarak saptanamayan bir kanama açısından takip edildiler.

11. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veriler IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı, yüzde (%), ortalama±standart değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde iki grup karşılaştırmaları bağımsız iki örnek t testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler arası ilişkiye Pearson ki-kare testinin exact yöntemi ile bakıldı. Postoperatif rezeksiyon barsaklarına göre biyopsi hacmi, submukoza (SM) / mukoza (M) oranı ve SM dokusunun preperattaki yüzdesinin (SM%) değerlendirilmesi ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) analizi ile yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

12. BULGULAR

Bu çalışma İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayıyla 15.11.2016 – 15.03.2018 tarihleri arasında SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği'nde gerçekleştirildi. Hirschsprung hastalığı ötanısıyla ileri tetkik ve tedavi amaçlı kliniğimizde yatan 0-3 yaş 24 hastanın verileri prospektif olarak analiz edildi.

Toplam 24 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 14 tanesi kız 10 tanesi erkekti. 24 hastadan 15 tanesi yenidoğan (0-28 gün) 9 tanesi ise 1 ay-36 ay arası çocuklardı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 16 tanesinde ilk 24 saatte mekonyum çıkışı saptanmadı. 8 tanesinde ise ilk 24 saatte mekonyum çıkışı saptandı. Tanı için çektiğimiz kolon grafilerinde RSI hesaplandı. 7 hastada RSI <1, 9 hastada RSI ≥1, 8 hastada ise yeterli değerlendirme yapılacak kalitede grafi çekilemedi veya öncesindeki ileostomi/kolostomi varlığından ötürü değerlendirme yapılamadı.

24 hastadan alınan RAB sonuçlarında 10 hastada barsakta ganglion saptanmadı ve HH lehine değerlendirildi. 5 hastada gangliyon saptandı ve HH dışlandı. 9 hastada ise biyopsi yetersiz veya şüpheli olarak değerlendirildi. Yetersiz ve şüpheli RAB sonuçları için 4 adet tam kat rektal biyopsi alındı ve bunlarda gangliyon saptandı. Diğer 5 yetersiz sonuç alınan hastanın servis izlemlerinde şikayetlerinin gerilemesi ve kliniğinin HH tanısından uzaklaşması üzerine taburcu edilip ve poliklinik kontrolleriyle 6 ay boyunca takip edildi. İzlemleri süresince HH' yi düşündürecek herhangi bir bulgu saptanmadı ve aileleri bilgilendirilerek izlemiden çıkarıldılar. Aynı zamanda tüm hastalar en az 6 ay olmak üzere taburculuk sonrası poliklinik kontrolleriyle izlenmeye devam edildi.

24 hastadan alınan RAB sonuçlarında biyopsinin hacmi, submukoza (SM) / mukoza (M) oranı ve SM dokusunun preperattaki yüzdesi (SM%) hesaplandı. Alınan biyopsilerin ortalama hacmi 7,04 mm³ (SS=4,63), SM/M oranı ortalaması 1,05 (SS=0,55), ort. SM yüzdesi ise 0,47 (SS=0,12) olarak hesaplandı (Tablo 1).

Tablo 1. Biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirme sonuçları

	Hacim (mm³)	SM/M	SM%
Sayı	24	24	24
Ortalama	7.04	1.05	0.47
Standart sapma (SS)	4.63	0.55	0.12
Minimum	3.00	0.36	0.26
Maksimum	24.00	2.41	0.70

Yapılan çalışmada, RAB örnekleri ile definitif ameliyat sonrasında çıkartılan barsakların histopatolojik inceleme sonuçlarının karşılaştırılmasına ROC analizi yapıldığında alınan biyopsi hacmi 4 mm³'ten büyük olması halinde HH tanısında %80 oranında sensitiviteye %66.67 oranında da spesifiteye sahip olduğu (AUC=0.789); SM/M oranının 0.75'ten büyük olması veya SM%'nin 0.42'den büyük olması halinde %86.67 oranında sensitiviteye %66.67 oranında spesifiteye sahip olduğu tespit edildi (AUC=0.748, AUC=0.752) (Tablo 2).

Tablo 2. Histopatolojik değerlendirmeler için ROC analizi sonuçları (+PV: Pozitif prediktif değer, - PV: Negatif prediktif değer, AUC: Eğri altında kalan alan, GA: Güven aralığı)

	Kesim noktası	Sensitivite (95%GA)	Spesifite (95%GA)	+PV	-PV	AUC	P değeri
SM%	>0.42	86.67 (59.5-98.0)	66.67 (30.1-92.1)	81.3	75.0	0.752	0.011
SM/M	>0.75	86.67 (59.5-98.0)	66.67 (30.1-92.1)	81.3	75.0	0.748	0.013
Hacim	>4	80.00 (51.9-95.4)	66.67 (30.1-92.1)	80.0	66.7	0.789	0.001

Preoperatif aldığımız RAB materyalleri ile postoperatif rezeksiyon materyallerini karşılaştırdığımızda preoperatif gangliyon negatif RAB sonucuna sahip 10 hastanın postoperatif rezeksiyon materyallerinde de aganglionozis saptanmadı. 5 hastada ise preoperatif RAB'da ganglion mevcut olarak raporlandı. Bu hastaların

klirik takiplerinde HH lehine semptomlarının kaybolması üzerine 6 aylık takipten sonra aileleri bilgilendirilerek takipten çıkarıldılar. 9 hastada ise RAB sonuçları yetersiz veya şüpheli materyal olarak değerlendirildi. Bu 9 hastanın yetersiz veya şüpheli olarak raporlanan materyalleri değerlendirilmeye alınmadığında RAB 15 hasta için %100 sensitivite ve %100 spesifiteye sahip olarak bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Postoperatif rezeksiyon materyali RAB karşılaştırılması

	RAB			Toplam
	Gangliyon (-)	Gangliyon (+)	Yetersiz / Şüpheli	
Rezeksiyon materyalinde ganglion (-)	10	0	0	10
Opere olmayan	0	5	9	14
Toplam	10	5	9	24

Rektal aspirasyon biyopsisi sonuçları değerlendirildiğinde 15 hastadan yapılan RAB'ın yeterli olduğu, 9 hastada ise yetersiz veya şüpheli olduğu görüldü. Yeterli biyopsilerin hacim ortalaması 8.4 mm³, SM/M oranı 1.22, SM% 0.52 olarak bulundu. Yetersiz biyopsilerin ise ortalama hacmi 4.7 mm³, SM/M oranı 0.77, SM% 0.40 olarak bulundu. Bunlardan SM%'inde her iki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu (p:0.033) (Tablo4).

Tablo 4. Biyopsinin histopatolojik yeterlilik değeri

	Biyopsi yeterliliği	Ortalama	Standart sapma	P değeri
Hacim (mm³)	Yetersiz (n=9)	4.77	1.56	0.62
	Yeterli (n=15)	8.40	5.35	
SM/M	Yetersiz (n=9)	0.77	0.46	0.55
	Yeterli (n=15)	1.22	0.54	
SM%	Yetersiz (n=9)	0.40	0.11	0.33
	Yeterli (n=15)	0.52	0.11	

Aldığımız RAB'ların yeterliliğini yeni doğan ve 1 ay-3 yaş arası çocuklarda değerlendirdiğimizde yenidoğanlarda RAB yeterlilik oranının %73.3 (11/15) 1 ay-3 yaş arası çocuklarda %44.4 (4/9) olarak bulundu (Tablo 5).

Tablo 5. Biyopsi yeterlilik- yaş tablosu

		Yaş grubu			P değeri
		Yenidoğan	1ay-3 yaş	Toplam	
Biyopsi yeterlilik	Yetersiz	sayı (%)	4 (26.7)	5 (55.6)	9 (37.5)
	Yeterli	sayı (%)	11 (73.3)	4 (44.4)	15 (62.5)
Toplam		sayı (%)	15 (100)	9 (100)	24 (100)

Olgular ilk 24 saatte mekonyum çıkışlarına göre değerlendirildiğinde HH olan 10 olgunun hiçbirinde ilk 24 saatte mekonyum çıkışının olmadığı. HH olmayan 14 hastanın ise 6'sında ilk 24 saatte mekonyum çıkışının olmadığı 8'inde ise mekonyum çıkışının olduğu görüldü (Tablo 6). Yani 24 hastanın 16'sında ilk 24 saatte mekonyum

çıkışı olmadı. Bu 16 hastanın 10'u sonrasında yapılan tetkikler ve değerlendirmeler sonucunda HH tanısı aldı.

Tablo 6. Hirschsprung hastalığında ilk 24 saatte mekonyum çıkışının değerlendirilmesi (a ve b değerleri birbirinden farklı olan değerleri göstermektedir (p<0.05))

		İlk 24 saatte Mekonyum çıkışı		
		Yok	Var	Toplam
HH (+)	sayı (%)	10 ^a (62.5)	0 ^b (0)	10 (41.7)
HH (-)	sayı (%)	6 ^a (37.5)	8 ^b (100)	14 (58.3)
Toplam	sayı (%)	16 (100)	8 (100)	24 (100)

Hirschsprung hastalığı öntanısıyla değerlendirilen 24 hastanın 16'sında çekilen kontrastlı kolon grafisinde RSI hesaplandı. 7 hastada RSI <1 olarak, 9 hastada RSI ≥1 olarak hesaplandı (Tablo 7). RSI'si 1'den küçük olan 7 hastanın tamamı sonrasında yapılan tetkiklerle HH tanısı aldı.

Tablo 7. Kontrastlı kolon grafilerinde RSI'nin değerlendirilmesi (a ve b değerleri birbirinden farklı olan değerleri göstermektedir (p<0.001))

		RSI			
		<1	≥1	Çekilmeyen	Toplam
HH (+)	Sayı (%)	7 ^a (100)	0 ^b (0)	3 (37.5)	10 (41.7)
HH (-)	Sayı (%)	0 ^a (0)	9 ^b (100)	5 (62.5)	14 (58.3)
Toplam	Sayı (%)	7 (100)	9 (100)	8 (100)	24

Çalışma süresince tanı aşamasında RAB sonrasında rektal kanama, intestinal perforasyon, sepsis ve benzeri hiçbir komplikasyon gelişmedi.

13. TARTIŞMA

Hirschsprung hastalığının tanısında rektal biopsi altın standarttır. Ancak rektal biopsinin ne zaman, nereden ve hangi yöntemle alınması gerektiği hala üzerinde tartışma olan bir konudur. Alınan biopsinin daha yüksek bir sensitivite ve spesifite oranına sahip, hasta açısından daha az invaziv, daha az komplikasyon oranına sahip olması ve HH tanısıyla ameliyat olması gerektiğinde biopsi alınan bölgenin yapılacak olan ameliyatı zorlaştırmaması, hastalığın tedavisi açısından vazgeçilemez beklentilerdir. Bu açılardan bakıldığında RAB, TKRB'ye göre daha avantajlı gibi durmaktadır. Daha az invaziv olması, daha az komplikasyonu olması, hekim ve hasta açısından konforlu olması bu avantajlarının başlıcalarıdır. Ancak RAB materyalinin küçük olması, hem doğru tanı konulma oranında, hemde yetersiz biyopsi materyali ihtimali nedeniyle tekrarlanmaya ihtiyaç göstermesi açısından handikaplar taşımaktadır. Biz bu çalışmada kliniğimizde ilk kez kullanacağımız prospektif olarak planlanmış RAB yöntemiyle, işlemin sensitivite ve spesifite değerlerini, yetersiz materyal alınma oranlarını incelemek ve kliniğimiz açısından kullanılabilir olup olmadığını test etmek istedik.

Çalışmamızda 1,5 yıl boyunca kliniğimize başvurmuş olan 0-3 yaş arasında HH öntanımlı hastaların tanı aşamasındaki RAB sonuçları incelendi. Prospektif olarak yapılan bu çalışmada öncelikle hastaların detaylı öyküleri alındı. Öykülerinde safralı kusma, batin distansiyonu, postnatal ilk 24 saatte mekonyum çıkarama, medikal tedaviye dirençli kabızlık ve ishal atakları olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar detaylıca muayene edilip gerekli laboratuvar tetkikleri yapıldı. ADBG ve kontrastlı kolon grafileri görüldü ve sonrasında HH'ye sahip olduğu düşünülen hastalardan RAB işlemi uygulandı. Biyopsi alma işleminden 48 saat öncesinde rektal irrigasyon ve dilatasyon tedavisi sonlandırıldı ve her biyopsi işleminde 2 adet örnek alındı. Bu uyguladığımız prosedürdeki amaç rektal irrigasyon ve dilatasyon işleminin sebep olduğu mukozal ödemi azaltarak yeterli submukoza dokusu içeren örnek elde etmek idi. Böylece alınan biyopsinin tanı koyduruculuk oranının artırılması amaçlandı. Bu zaman sınırlaması literatürde ilk kez planlanan bir kısıtlamaydı. Literatürdeki benzer çalışmalar genelde retrospektif olarak yapılmış, alınma tekniği ve zamanlaması standardize edilmemiş çalışmalar olması sonuçların doğruluğu açısından şüpheler

uyandırmaktadır (5,6). Biz çalışmamızı prospektif olarak planlayarak teknik ve zamanlama farklarından kaynaklanan olumsuzlukları elimine etmek istedik.

Çalışmaya dahil edilen 24 hastanın 15'inde RAB yeterli sonuç verdi. Bu da %62,5 yeterlilik oranına tekabül etmektedir. Patolojik inceleme sonucu 9 hastanın 2'sinde şüpheli sonuç 7'sinde ise yetersiz materyal olarak raporlandı. Böylece çalışmadaki yetersiz örnek alma oranı %37,5 dir. Literatüre baktığımızda yetersiz örnek alınma oranı çalışmalarda farklı oranlarda raporlanmıştır. Bu oran %11-50 arasında değişmektedir (5,102-108). Oranın bu kadar değişken olmasının sebebi çalışmalar incelendiğinde biyopsilerin farklı prosedürlerle alınmasından kaynaklı olabileceği düşünüldü. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde yetersiz materyal oranı düşük olan çalışmalarda her biyopsi işleminde 3-4 örnek alındığı ve ayrıca submukozal dokunun küçük olması halinde biyopsi tekrarı yapıldığı görüldü. Genel olarak literatürde her biyopsi işleminde 1-4 arası örnek alınabildiği bildirilmiştir. Birçok çalışmada en az 3 örnek alınmıştır. (102-108). Çalışmamızdaki yetersiz örnek oranının kabul edilebilir fakat yüksek olmasının sebebi incelendiğinde her işlemde 2 adet örnek almamız, 2. kez RAB yapmamamız, ayrıca bu protokolü kliniğimizde yeni uygulamaya başlamamızın etkili olduğunu düşünmekteyiz. Ek olarak şüpheli olarak rapor edilen 2 hastanın biyopsisinin de yetersiz olarak kabul edilmesi bu oranı yükseltti.

Biyopsilerin patolojik incelemelerinde hastalığı doğrulama veya dışlamada yeterli doku içeren örnekler ile yetersiz örnekler incelendiğinde; yeterli olan örneklerin hacim ortalaması 8,4 mm³, yetersiz örneklerin 4,7 mm³ olarak bulundu. Bu değerler istatistiki olarak anlamlı olmasa da yeterli örneklerin hacminin daha büyük olması dikkat çekmektedir. Literatürde örneklerin hacim ölçümüyle ilgili çok çalışma olmasa da Muise ve arkadaşların yaptığı çalışmada RAB örneklerinin hacmi 14,8±7.8 mm³ olarak raporlanmıştır (4). Birçok çalışmada ise yeterli bir biyopsi örneğinin en az 3,5 mm çapında olması gerektiği bildirilmiştir (83,102,109). Örneklerde hacmin artması, tanıya giden yolda bize yardımcı olacaktır ki bu hacimde derinliğin de önemi vardır. Çalışmamızdaki örneklerin histopatolojik incelemelerinde yeterli örneklerin submukozal doku yüzdelerinin ortalaması %52, yetersizlerin ortalaması %40 olarak bulundu. Bu fark istatistiki olarak da anlamlı bulundu (p: 0,033). Literatürde bu yönde prospektif çalışma az olmakla birlikte retrospektif olarak yapılan çalışmalarda

örneklerin çalışmaya dahil edilme kriterleri arasında biyopsi ile alınan dokudaki submukoza oranının %35-50'den az olmaması dikkat çekmektedir (4,5,102).

Çalışmaya dahil edilen 15 yenidoğanın 11'inde alınan biyopsi dokusu yeterli olarak değerlendirildi (%73,3). Geriye kalan 1ay-3yaş arası 9 hastanın ise 4'ünde biyopsi dokusu yeterli olarak değerlendirilmeye alındı (%44,4). İstatistiki olarak bu fark anlamlı olmasa da yapılan çalışmada RAB'daki doku yeterliliği yenidoğanlarda daha büyük bebeklere oranla daha yüksek bulundu. Literatür incelendiğinde RAB'ın yaş gruplarına göre tanı koyduruculuğu değerlendirildiğinde farklı sonuçlar dikkati çekmektedir. Kimi çalışmada RAB'ın yaş grupları arasında tanı koyduruculuğunda bir farklılık olmadığı rapor edilmişken, kimi çalışmada 1,5 ayın altındaki bebeklerde yetersizlik oranı 1,5 ayın üstündeki bebeklere göre daha yüksek bulunmuştur (4,108). Yine bir diğer çalışmada 1 yaştan büyük bebeklerde de 1 yaşın altındaki bebeklere göre doku yeterlilik oranının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (57). Bazı çalışmalarda ise 3 yaşından sonra RAB'ın doku yeterlilik oranının azaldığı rapor edilmiştir (84,106,110). Çalışmalarda bu derece farklılıklar görülmesinin sebepleri incelendiğinde, yaşı büyük çocuklarda sedasyon altında biyopsi alınması ayrıca alınan dokunun patoloji değerlendirilmesinde hipertrofik sinir liflerinin belirgin olması tanı koyduruculukta pozitif bir etken iken, geçirilmiş enterokolit atakları, barsak mukozasının daha kalın olması negatif bir etken olarak değerlendirilebilir. Her ne kadar yenidoğan döneminde ganglion hücrelerinin immatür olabilmesi hipertrofik sinir liflerinin çok belirgin olmaması patoloğu zorlayan faktörler olsa da bu konuda tecrübeli bir patolog, yeterli miktarda submukozal dokuya ulaşılmış bir spesmen ile kesin tanıyı koyabilir. Tam kat rektal biopsi alınma işleminin özellikle yenidoğanlarda ileriki yaşlara göre daha zor olması bilinen bir durumdur. Bizim çalışmamızda yenidoğanlarda daha yüksek bir materyal yeterlilik oranı bulunmuş olması, RAB tekniğinin yenidoğanlar için daha kullanılabilir bir teknik olduğunu düşündürmüştür.

Hirschprung hastalığı öntanısı olan hastalara, biopsi işlemine karar verme aşamasında sık sık anal dilatasyon ve rektal irigasyon yapmak hem tanı hem de tedavi açısından önerilen yöntemlerdir. Ancak her iki işlemin de rektum duvarında ödem oluşturan bir etki yapabileceğini ve RAB işlemi sırasında yeterli submukozal doku alımına mani olabileceği kuşkusuyla, literatürde ilk kez bu kuşkulu işlemi elimine ederek prospektif bir çalışma planladık. Ancak yetersiz materyal oranlarımızın

litertürdeki benzer çalışmalardan farklı olmadığı sonucuna vardık. Bu sonuç, RAB öncesi hastalara 48 saatlik bir anal müdahale yapılmayan süre tanınmasının fayda sağlamadığı ve istenildiği zaman biopsi yapılmasının mümkün olabileceği sonucunu doğurmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 24 hastadan alınan biyopsilerin yetersiz materyal olarak değerlendirilen 9'u değerlendirilmeye dahil edilmediğinde 15 hastadan alınan RAB'ın spesifite ve sensitivitesi %100 olarak bulundu. Literatür incelendiğinde; RAB'ın Hirschsprung hastalığının tanısındaki sensitivitesinin %88-93, spesifitesinin ise %95-99 olduğu bildirilmiştir (3,63,81,83,108,111-113). Nicole ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuç rapor edilmemiştir (3). Önceki çalışmalarla kıyaslandığında bizim çalışmamızda %100 doğruluk olması ve hiç yanlış payı olmamasının sebebi olarak vaka sayısının az olması, şüpheli RAB sonuçlarının değerlendirme dışında tutulması ve HH konusunda deneyimli bir patolog ile çalışılmış olması gösterilebilir. Vaka sayısı arttıkça %100 olan sensitivite ve spesifite oranının az bir miktar düşmesi beklenebilir. Ancak yinede bu yüksek oran RAB tekniğinin TKRB'ye oranla tercih edilmesi gerektiği konusundaki tezi desteklemektedir.

Birçok hastalıkta olduğu gibi HH tanısında da anamnez önemli yer kaplamaktadır. Özellikle mekonyum çıkışının gecikmesi HH'de önemlidir. Miadında doğan sağlıklı bebeklerin %95'inde ilk 24 saatte mekonyum çıkışı beklenir (114). Yapılan bu çalışmada 24 hastanın 16'sında ilk 24 saatte mekonyum çıkışının olmadığı tespit edildi ve bunların 10 tanesi HH tanısı aldı. Bu istatistiki olarak da anlamlı bulundu ($p=0,006$). Tanıda ayrıca kontrastlı kolon grafisi de önemli yer kaplamaktadır. Kontrastlı kolon grafisinde gerek geçiş zonunun görülmesi gerek RSI'nin <1 olması HH lehine bulgular olarak kabul edilmektedir (85,87,88). Ayrıca kolon grafisinden 24 saat sonra çekilen batin grafisinde hala barsaklardan kontrast maddenin atılamamış olması da HH'de görülebilen bir durumdur (70,77,114,115). Çalışmamızda tanı aşamasında çekilen kontrastlı kolon grafilerinde 7 hastada RSI <1 olarak hesaplandı ve bu hastaların tamamı sonrasında HH tanısı almışlardır. RSI ≥ 1 olan 9 hastada sonrasında da yapılan tetkiklerle HH dışlandı. İstatistiki olarak da bu oran anlamlı bulundu ($p=0,001$). Kontrastlı kolon grafisi her ne kadar yenidoğan döneminde daha

büyük yaşlara göre daha az yardımcı olsa da HH şüphesi olan her hastada tanı aşamasında yapılması gereken bir tetkiktir.

Yaptığımız çalışmada alınan 24 biopsi sonrasında hiçbir komplikasyon görülmedi. RAB işlemi sonrasında hastaların bazılarının anüslerinden az miktarda hemorajik bir sıvı geldiği ancak devam etmediği görüldü. Literatürde devam eden hemoraji nedeniyle kan replasmanı yapılan hastalar ve çok az miktarda rapor edilen perforasyon vakaları bulunmaktadır (5,6,63,84). Bizim çalışmamızda RAB işleminin kliniğimizde ilk kez uygulanmasına rağmen komplikasyon olmaması, işlemin prospektif olarak belirlenen teknik standartlarına dikkat edilerek yapılması ve belki de vaka sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

14. SONUÇ

Hirschsprung hastalığı yenidoğan ve çocukluk çağında görülen ve tanıda gecikildiği takdirde mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Tanıda altın standart rektal biyopsidir. Rektal biyopsi daha önce de belirttiğimiz gibi TKRB ve RAB olmak üzere iki yöntemle alınmaktadır.

Bu çalışma; HH tanısında RAB yönteminin hem yenidoğanlarda hem de daha büyük çocuklarda güvenle kullanılabileceğini gösterdi. Öncelikle anesteziye gereksinim olmadan yapılabilmesi tam kat rektal biyopsiye göre büyük kolaylık sağlamaktadır. RAB yöntemi gerek hasta açısından gerekse cerrah açısından oldukça konforlu bir biyopsi yöntemidir. HH tanısında tüm dünyada kabul görmüş yüksek sensitivite ve spesifite oranlarına sahip bir yöntem olarak da dikkat çekmektedir ve uluslararası platformlarda tam kat rektal biyopsinin yerini almaya başlamıştır.

Sonuç olarak; RAB yöntemi ile ciddi komplikasyon gelişme oranının çok düşük olması, HH tanısında yetersiz materyal alımı ihmal edildiğinde, sensitivite ve spesifite oranının çok yüksek olması, tanıya giden yolda hızlı ve kolay bir şekilde uygulanabilir olmasının yanında olası HH tanısı sonrası definitif operasyonlar yapılırken avantaj sağlaması göz önüne alındığında, HH tanısında altın standart olan rektal biyopsinin öncelikli olarak rektal aspirasyon biyopsisi yöntemiyle alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Martucciello G, PiniPrato A, Puri P et al. Controversies concerning diagnostic guidelines for anomalies of the enteric nervous system: a report from the fourth International Symposium on Hirschsprung's disease and related neurocristopathies. *J Pediatr Surg* 40(10):1527–1531 (2005).
2. Friedmacher F, Puri P. Current practice patterns of rectal suction biopsy in the diagnostic work-up of Hirschsprung's disease: results from an international survey. *Pediatr Surg Int* 32:717–722 (2016).
3. Nicole E. Sharp, MD, Janine Pettiford-Cunningham, MD, Sohail R. Shah, MD, Priscilla Thomas, MD, David Juang, MD, Shawn D. St. Peter, MD, and Daniel J. Ostlie, MD. The prevalence of Hirschsprung's disease in premature infant safter suction rectal biopsy. *J Surg Res* 18:374-377 (2013).
4. Eleanor D. Muise, MD, Steven Hardee, MD, Raffaella A. Morotti, MD, and Robert A. Cowles, MD. A comparison of suction and full-thickness rectal biopsy in children. *J Surg Res* 201:149-155 (2016).
5. Brady AC, Saito J M, Lukas K, Guthrie T, Utterson E C, White F V, Dillon P A. Suction rectal biopsy yields adequate tissue in children. *J Pediatr Surg* 51(6):966-9 (2016).
6. Friedmacher F, Puri P. Rectal suction biopsy for the diagnosis of Hirschsprung's disease: a systematic review of diagnostic accuracy and complications *Pediatr Surg Int* 31:821–830 (2015).
7. Parisi MA. Hirschsprung Disease Overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1439/> (01.10.2017'de erişilmiştir).
8. Badner JA, Sieber WK, Garver KL, Chakravarti A. A genetic study of Hirschsprung disease. *Am J Hum Genet* 46:568 (1990).
9. Teitelbaum DH, Coran AG, Weitzman JJ, Ziegler MM, Kane T. Hirschsprung disease and related neuromuscular disorders of the intestine In: O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG eds. *Pediatric Surgery*. 5th ed. Philadelphia: Mosby; 1998. p. 1381- 418.
10. Teitelbaum DH, Coran AG, Martucciello G, Baban A, Jibri N, Jassoni V Hirschsprung disease and related neuromuscular disorders of the intestine In: Grosfeld JL, O'Neill JA, Fonkalsrud EW, Coran AG, eds. *Pediatric Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2006. p. 1414-59.
11. Dasgupta R, Langer JC. Hirschsprung disease. *Curr Probl Surg* 41:942-88 (2014).
12. Leenders E, Sieber WK. Congenital megacolon observation by Frederick Ruysch 1691. *J Pediatr Surg* 5:1-3 (1970).
13. Fiori MG. Domenico Battini and his description of congenital megacolon: a detailed case report one century before Hirschsprung. *J Peripher Nerv Syst* 3:197-206 (1998).
14. Jay V. Legacy of Harald Hirschsprung. *Pediatr Dev Pathol* 4:203-4 (2001).
15. Ehrenpreis T. Megacolon in the newborn. *Acta Chir Scand (Suppl)* 94:87 (1946).

16. Swenson O, Rheinlander HF, Diamond I. Hirschsprung's disease: a new concept in etiology-operative results in 34 patients. *N Engl J Med* 241:551 (1949).
17. Gross RE. Congenital megacolon (Hirschsprung's disease). In: Gross RE, ed. *The Surgery of Infancy and Childhood*. Philadelphia, PA: WB Saunders 330-47.
18. Suita S, Taguchi T, Ieiri S, Nakatsuji T. Hirschsprung's disease in Japan: analysis of 3852 patients based on a nationwide survey in 30 years. *J Pediatr Surg* 40:197 (2005).
19. Best KE, Addor MC, Arriola L, et al. Hirschsprung's disease prevalence in Europe: a register based study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 100:695 (2014).
20. Ieiri S, Suita S, Nakatsuji T, et al. Total colonic aganglionosis with or without small bowel involvement: a 30-year retrospective nationwide survey in Japan. *J Pediatr Surg* 43:2226 (2008).
21. Fu M, Tam PK, Sham MH, Lui VC. Embryonic development of the ganglion plexuses and the concentric layer structure of human gut: a topographical study. *Anat Embryol (Berl)* 208:33 (2004).
22. McKeown SJ, Stamp L, Hao MM, Young HM. Hirschsprung disease: a developmental disorder of the enteric nervous system. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2:113 (2013).
23. Goldstein AM, Hofstra RM, Burns AJ. Building a brain in the gut: development of the enteric nervous system. *Clin Genet* 83:307 (2013).
24. Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, et al. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet* 45:1 (2008).
25. Moore SW, Zaahl M. Clinical and genetic differences in total colonic aganglionosis in Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 44:1899 (2009).
26. Fitze G, Cramer J, Ziegler A, et al. Association between c135G/A genotype and RET proto-oncogene germline mutations and phenotype of Hirschsprung's disease. *Lancet* 359:1200 (2002).
27. Kim JH, Yoon KO, Kim JK, et al. Novel mutations of RET gene in Korean patients with sporadic Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 41:1250 (2006).
28. Uesaka T, Nagashimada M, Yonemura S, Enomoto H. Diminished Ret expression compromises neuronal survival in the colon and causes intestinal aganglionosis in mice. *J Clin Invest* 118:1890 (2008).
29. Jannot AS, Pelet A, Henrion-Caupe A, et al. Chromosome 21 scan in Down syndrome reveals DSCAM as a predisposing locus in Hirschsprung disease. *PLoS One* 8:e62519 (2008).
30. Martucciello G, Ceccherini I, Lerone M, Jasonni V. Pathogenesis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 35:1017 (2000).
31. Bajaj R, Smith J, Trochet D, et al. Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease in an extremely preterm infant. *Pediatrics* 115:e737 (2005).
32. Pini Prato A, Rossi V, Mosconi M, et al. A prospective observational study of associated anomalies in Hirschsprung's disease. *Orphanet J Rare Dis* 8:184 (2013).

33. Menezes M, Puri P. Long-term clinical outcome in patients with Hirschsprung's disease and associated Down's syndrome. *J Pediatr Surg* 40:810 (2005).
34. Bull MJ, Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 128:393 (2011).
35. Bonnard A, Zeidan S, Degas V, et al. Outcomes of Hirschsprung's disease associated with Mowat-Wilson syndrome. *J Pediatr Surg* 44:587 (2009).
36. Saunders CJ, Zhao W, Ardinger HH. Comprehensive ZEB2 gene analysis for Mowat-Wilson syndrome in a North American cohort: a suggested approach to molecular diagnostics. *Am J Med Genet A* 149A:2527 (2009).
37. Adam MP, Bean LJH, Miller VR. Mowat-Wilson Syndrome (Hirschsprung disease-mental retardation syndrome). *Gene Reviews* (2008).
38. Parisi MA, Kapur RP. Genetics of Hirschsprung disease. *Curr Opin Pediatr* 12:610 (2000).
39. Flori E, Girodon E, Samama B, et al. Trisomy 7 mosaicism, maternal uniparental heterodisomy 7 and Hirschsprung's disease in a child with Silver-Russell syndrome. *Eur J Hum Genet* 13:1013 (2005).
40. Mueller C, Patel S, Irons M, et al. Normal cognition and behavior in a Smith-Lemli-Opitz syndrome patient who presented with Hirschsprung disease. *Am J Med Genet A* 123A:100 (2003).
41. de Pontual L, Pelet A, Clement-Ziza M, et al. Epistatic interactions with a common hypomorphic RET allele in syndromic Hirschsprung disease. *Hum Mutat* 28:790 (2007).
42. Sarioglu A, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Hirschsprung-associated congenital anomalies. *Eur J Pediatr Surg* 7:331 (1997).
43. Pini Prato A, Musso M, Ceccherini I, et al. Hirschsprung disease and congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT): a novel syndromic association. *Medicine (Baltimore)* 88:83 (2009).
44. Hofmann AD, Puri P. Association of Hirschsprung's disease and anorectal malformation: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 29:913 (2013).
45. Wood JD. Enteric nervous system: reflexes, pattern generators and motility. *Curr Opin Gastroenterol* 24:149-58 (2008).
46. Okamoto EUT. Embryogenesis of intramural ganglia of the gut and its relation to Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2:437-43 (1967).
47. Grundy D, Schemann M. Enteric nervous system. *Curr Opin Gastroenterol* 21:176-828 (2005).
48. Iwashita T, Kruger GM, Pardal R, Kiel MJ, Morrison SJ. Hirschsprung disease is linked to defects in neural crest stem cell function. *Science* 301:972-6 (2003).
49. Rolle U, Nemeth L, Puri P. Nitroergic innervation of the normal gut and in motility disorders of childhood. *J Pediatr Surg* 37:551-67 (2002).
50. Kubota M, Suita S, Kamimura T, Ito Y, Szurszewski JH. Electrophysiological properties of the aganglionic segment in Hirschsprung's disease. *Surgery* 131(1 Suppl):288-293 (2002).

51. Vanderwinden JM, Rumessen JJ, Liu H, Descamps D, De Laet MH, Vanderhaeghen JJ. Interstitial cells of Cajal in human colon and in Hirschsprung's disease. *Gastroenterology* 111:901-10 (1996).
52. Khan AR, Vujanic GM, Huddart S. The constipated child: how likely is Hirschsprung's disease? *Pediatr Surg Int* 19:439 (2003).
53. Clark DA. Times of first void and first stool in 500 newborns. *Pediatrics* 60:457 (1977).
54. Klein MD, Coran AG, Wesley JR, Drongowski RA. Hirschsprung's disease in the newborn. *J Pediatr Surg* 19:370 (1984).
55. Singh SJ, Croaker GD, Manglick P, et al. Hirschsprung's disease: the Australian Paediatric Surveillance Unit's experience. *Pediatr Surg Int* 19:247 (2003).
56. Bradnock TJ, Knight M, Kenny S, et al. Hirschsprung's disease in the UK and Ireland: incidence and anomalies. *Arch Dis Child* 102:722 (2017).
57. Lall A, Gupta DK, Bajpai M. Neonatal Hirschsprung's disease. *Indian J Pediatr* 67:583 (2000).
58. Constipation Guideline Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 43:e1. (2006)
59. Arshad A, Powell C, Tighe MP. Hirschsprung's disease. *BMJ* 345:e5521 (2012).
60. Wheatley MJ, Wesley JR, Coran AG, Polley TZ Jr. Hirschsprung's disease in adolescents and adults. *Dis Colon Rectum* 33:622 (1990).
61. Crocker NL, Messmer JM. Adult Hirschsprung's disease. *Clin Radiol* 44:257 (1991).
62. Gosain A, Frykman PK, Cowles RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of Hirschsprung-associated enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 33:517 (2017).
63. De Lorijn F, Reitsma JB, Voskuil WP, et al. Diagnosis of Hirschsprung's disease: a prospective, comparative accuracy study of common tests. *J Pediatr* 146:787. (2005).
64. Putnam LR, John SD, Greenfield SA, et al. The utility of the contrast enema in neonates with suspected Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg* 50:963 (2015).
65. Proctor ML, Traubici J, Langer JC, et al. Correlation between radiographic transition zone and level of aganglionosis in Hirschsprung's disease: Implications for surgical approach. *J Pediatr Surg* 38:775 (2003).
66. Stranzinger E, DiPietro MA, Teitelbaum DH, Strouse PJ. Imaging of total colonic Hirschsprung disease. *Pediatr Radiol* 38:1162 (2008).
67. Doig CM. Hirschsprung's disease and mimicking conditions. *Dig Dis* 12:106 (1994).
68. Garcia R, Arcement C, Hormaza L, et al. Use of the recto-sigmoid index to diagnose Hirschsprung's disease. *Clin Pediatr (Phila)* 46:59 (2007).
69. Diamond IR, Casadiego G, Traubici J et-al. The contrast enema for Hirschsprung disease: predictors of a false-positive result. *J. Pediatr. Surg* 42 (5): 792-5 (2007).
70. Cremin BJ: the delayed film in Hirschsprung's disease. *S Afr Med J* 45:67-69 (1971)

71. de Lorijn F, Kremer LC, Reitsma JB, Benninga MA. Diagnostic tests in Hirschsprung disease: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 42:496 (2006).
72. Lewis NA, Levitt MA, Zallen GS, et al. Diagnosing Hirschsprung's disease: increasing the odds of a positive rectal biopsy result. *J Pediatr Surg* 38:412 (2003).
73. Tang YF, Chen JG, An HJ, et al. High-resolution anorectal manometry in newborns: normative values and diagnostic utility in Hirschsprung disease. *Neurogastroenterol Motil* 26:1565 (2014).
74. Pratap A, Gupta DK, Tiwari A, et al. Application of a plain abdominal radiograph transition zone (PARTZ) in Hirschsprung's disease. *BMC Pediatr* 7:5 (2007).
75. Martin LW, Landing BH and Nakai H: Rectal biopsy as an aid in the diagnosis of disease of infants and children. *J Pediatr* 62: 197 (1967).
76. Martin LW and Torres AM: Hirschsprung's Disease. *Surg Clin North Am* 65(5): 1171 - 1180, (1985).
77. Sieber WK: Hirschsprung's disease. In Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, O'Neill JA and Rowe MI (eds): *Pediatric Surgery*, Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc. 995-1022 (1986).
78. Swenson O, Reef JG: Hirschsprung's Disease. In Raffensperger JG (eds): *Swenson's Pediatric Surgery*, Fifth Edition, Connecticut, Appleton & Lange, pp. 555 – 577 (1990).
79. Swenson O, Fisher JH, Gherardi GJ: Rectal biopsy in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *Surgery* 45: 690-995, (1959)
80. Teitelbaum DH, Wulkan ML, Georgeson KE, Langer JC: *Operative Pediatric Surgery* second edition, chapter 44: Hirschsprung disease
81. Dobbins WO, Bill AH: Diagnosis of Hirschsprung's disease excluded by rectal suction biopsy. *N Engl J Med* 272: 990 (1965).
82. Gherardi GJ: Pathology of the ganglionic-aganglionic junction in congenital megacolon. *Arch Pathol* 69: 520 (1960).
83. Noblett HR: A rectal suction biopsy tube for use in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 4: 406 (1969)
84. Alizai NK, Batcup G, Dixon MF, Stringer MD. Rectal biopsy for Hirschsprung's disease: what is the optimum method? *Pediatr Surg Int* 13:121 (1998).
85. Kapur RP. Practical pathology and genetics of Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg* 18:212 (2009).
86. Callaghan R, Nixon H: Megarectum: Physiological observation. *Arch Dis Child* 39: 153 (1964).
87. Schofield DE, Devine W, Yunis EJ. Acetylcholinesterase-stained suction rectal biopsies in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 11:221 (1990).
88. Lake BD, Puri P, Nixon HH, Claireaux AE. Hirschsprung's disease: an appraisal of histochemically demonstrated acetylcholinesterase activity in suction rectal biopsy specimens as an aid to diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 102:244 (1978).

89. Barshack I, Fridman E, Goldberg I, et al. The loss of calretinin expression indicates aganglionosis in Hirschsprung's disease. *J Clin Pathol* 57:712 (2004).
90. de Arruda Lourenção PL, Takegawa BK, Ortolan EV, et al. Does calretinin immunohistochemistry reduce inconclusive diagnosis in rectal biopsies for Hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 58:603 (2014).
91. Janssen Lok M, Rassouli-Kirchmeier R, Köster N, et al. Development of Nerve Fibre Diameter in Young Infants With Hirschsprung Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 66:253 (2018).
92. Teitelbaum DH, Cilley RE, Sherman NJ, et al. A decade of experience with the primary pull-through for hirschsprung disease in the newborn period: a multicenter analysis of outcomes. *Ann Surg* 232:372 (2000).
93. Ramesh JC, Ramanujam TM, Yik YI, Goh DW. Management of Hirschsprung's disease with reference to one-stage pull-through without colostomy. *J Pediatr Surg* 34:1691 (1999).
94. Sulkowski JP, Cooper JN, Congeni A, et al. Single-stage versus multi-stage pull-through for Hirschsprung's disease: practice trends and outcomes in infants. *J Pediatr Surg* 49:1619 (2014).
95. Bonnard A, de Lagausie P, Leclair MD, et al. Definitive treatment of extended Hirschsprung's disease or total colonic form. *Surg Endosc* 15:1301 (2001).
96. Coran AG, Teitelbaum DH. Recent advances in the management of Hirschsprung's disease. *Am J Surg* 180:382 (2000).
97. Langer JC, Durrant AC, de la Torre L, et al. One-stage transanal Soave pullthrough for Hirschsprung disease: a multicenter experience with 141 children. *Ann Surg* 238:569 (2003).
98. Travassos DV, Bax NM, Van der Zee DC. Duhamel procedure: a comparative retrospective study between an open and a laparoscopic technique. *Surg Endosc* 21:2163 (2007).
99. Lynn HB, van Hiedren JA: Rectal myectomy in Hirschsprung's disease: a decade of experience. *Arch Surg* 110: 991-994 (1975).
100. Udassin R, Nissan S, Leman O et al: The mild form of Hirschsprung's disease (short segment): Fourteen years' experience in diagnosis and treatment. *Ann Surg* 194 (6): 767-770 (1981).
101. Diniz G, Aktas S, Ortac R: Evaluation of the diagnostic enigma in Hirschsprung disease. *Min. pediatri* 63:449-57 (2011).
102. Croffie JM, Davis MM et al. At what age is a suction rectal biopsy less likely to provide adequate tissue for identification of ganglion cells. *J Pediatr gastroenterol nutr* 44:198-202 (2007).
103. Yunis EJ, Dibbins AW, Sherman FE Rectal suction biopsy in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *Arch Pathol Lab Med* 100:329-333 (1976).
104. Meinds R, Kuiper G, Parry K et al. Infant's age influences the accuracy of rectal suction biopsies for diagnosing of hirsch- sprung's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13:1801-1807 (2015).

105. de Arruda Lourenc P, Takegawa B, Ortolan E et al. Does calretinin immunohistochemistry reduce inconclusive diagnosis in rectal biopsies for hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 58(5):603–607 (2014).
106. Hayes C, Kawatu D, Mangray S, LeLeiko N Rectal suction biopsy to exclude the diagnosis of Hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55(3):268–271 (2012).
107. Yang WI, Oh JT Calretinin and microtubule-associated protein-2 (MAP-2) immunohistochemistry in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 48(10):2112–2117 (2013).
108. Jorge I H, Bellver P P, Masip V J, Garcia L S Effectiveness of calretinin and role of age in the diagnosis of hirschsprung disease. *Pediatr Surg Int* doi 10.1007/s00383-016-3912-3.
109. Qualman S J, Jaffe R, Bove K E, Munoz H M Diagnosis of Hirschsprung Disease Using the Rectal Biopsy: Multi-institutional Survey. *Pediatric and Developmental Pathology* 2:588-596 (1999).
110. Campbell PE, Noblett HR. Experience with rectal suction biopsy in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 4:406–14 (1969).
111. Kobayashi H, Li Z, Yamataka A, Lane G, Miyano T. Rectal biopsy: what is the optimal procedure? *Pediatr Surg Int* 18:753 (2002).
112. Kurer MHJ, Lawson J, Pambakian H. Suction biopsy in Hirschsprung's disease. *Arch Dis Child* 61:83 (1986).
113. Polley TZ Jr, Coran AG, Heidelberger KP et al Suction rectal biopsy in the diagnosis of Hirschsprung's disease and chronic constipation. *Pediatr Surg Int* 1(2):84–89 (1986).
114. Clark DA: times of first void and first stool in 500 newborns. *Pediatrics* 60:457, (1977).
115. Rosenfield NS, Ablow RC, Markovitz RL et al. Hirschsprung's disease: accuracy of barium enema examination. *Radiology* 150: 393-400 (1984).

EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Hirschsprung Hastalığı (HH) yenidoğan ve çocukluk çağında görülen barsak tıkanıklığı ve kabızlık bulguları ile kendini gösteren zamanında tanı ve tedavisi yapılmadığında ölümcül komplikasyonları olabilen bir hastalıktır. Tanısında anamnez, fizik muayene, laboratuvar, kolon grafisi (kontrast enema) ve anorektal manometri sıklıkla kullanılır. Ancak rektal biopsi yapılmadan kesin tanı konulamaz ve altın standart olarak kabul edilir. Patolojik tanı distal kolonun submukozal ve myenterik plexuslarında bulunması gereken enterik gangliyon hücrelerinin komplet yokluğunun gösterilmesi ile konur. Biopsinin genel anestezi altında yapılan tam kat mı, yoksa yatak başında sedasyonlu ya da çoğu zaman sedasyonsuz yapılan sakşın biopsi mi olması gerektiği konusu tartışılmaktadır. Çok daha konforlu ve az invaziv olması nedeniyle rektal aspirasyon biopsisi (RAB) son yıllarda daha çok tercih edilmektedir. Ancak SRB'nin sensitivite ve spesifitesini etkileyen alınma ve değerlendirme standartları konusunda çok güncel bir tartışma bulunmaktadır. Özellikle alınan biopsi materyalinin yeterli olmaması durumu ve yeniden biopsi alınma gerekliliği RAB en önemli handikabı olarak görülmektedir. Bu konuda yayımlanan çalışmalar genelde retrospektif olup, üzerinde genel bir fikir birliği oluşmamıştır. Kanıta dayalı çalışmalar hastalığın tanısında oluşturulacak algoritmaya yardımcı olacaktır. Ayrıca RAB ile tanı konulması halinde, tam kat biopsi ile kıyaslandığında yapılacak olan tek seanslı ameliyatın (Transanal endorektal pull-through) uygulanması işlemine de büyük kolaylık

sağlayacağı bilinmektedir. Ülkemizde çok sınırlı sayıda merkezde RAB yapılmaktadır.

Amacımız HH şüphesi olan hastalarda, prospektif bir çalışmayla standart bir yöntem uygulanarak alınan RAB örneklerinin histopatolojik olarak tanı koymak için yeterli olma oranını ve yapılan inceleme sonrasında RAB'nin sensitivite ve spesifitesini saptamaktır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

İntestinal obstrüksiyon nedeniyle hastaneye başvuran ve anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve kolon grafisi ile HH'dan şüphelenilen **0- 3 yaş** hastalar.

Kabızlık nedeniyle takip ve tedavi edilen, ancak yeterli medikal tedaviye rağmen kabızlık bulguları geçmeyen, kolon grafisi ve/veya anorektal manometri tetkikleri yapılmış **0-3 yaş** hastalar.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Hirschsprung hastalığı öntanısıyla kliniğimizde yatmakta bulunan çocuğunuzun tanı ve tedavi aşamalarında hemogram biyokimya ve koagülasyon gibi kan tahlilleri görülecek. Ayakta batin grafisi ve kolon grafisi şeklinde görüntüleme yöntemleri ile yakından izlenecek. Ardından kesin tanı için altın standart olan biyopsi alınacaktır. Öncelikli olarak en az invaziv olan ve gerekmedikçe anesteziye gerek duymadan sakşın rektal biyopsi yöntemi kullanılacaktır. Tanı için yeterli miktar alınamadığı takdirde tekrarlanacaktır. Eğer hala tanı için yeterli miktarda biyopsi alınamamış olursa anestezi altında tam kat biyopsi ile tanısı kesinleştirilecektir.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Eğer çocuğunuz Hirschsprung Hastalığı tanısı alırsa tedavi amaçlı ameliyat edilecektir. Eğer ki HH dışlanırsa cerrahi operasyon gerekmezsiniz tanı ve tedavisine devam edilecektir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 40 'dir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 12-18 aydır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmadan tıbbi olarak bir yarar sağlamanız söz konusu değildir. Ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilecektir, yalnızca araştırma amaçlı olduğu ve doğrudan yarar görmeyen ya da tedavinizin seyrinin değiştirilmesi beklenmemelidir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Beklenmemektedir

GEBELİK

Çalışmaya dahil edilemez

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCA OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Yoktur

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Sizin isteğiniz doğrultusunda çıkarılırsınız.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Yoktur

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA

YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Araştırmacılar tarafından karşılanacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için **0542-4317706 no.lu telefondan Prof. Dr. Gökhan KÖYLÜOĞLU'ya başvurabilirsiniz.**

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışmayı destekleyen sorumlu araştırmacılarıdır.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA

ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (*tedavinin*

gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

ÇOCUKLARA YÖNELİK BİLGİLENDİRME

Öncelikle geçmiş olsun... hastanede yatış amacın bunca zamandır seni rahatsız eden karın şişliklerini tuvalette rahat kaka yapamamanı veya ishal olmanı iyi beslenememeni ara ara kusmalarını ve ciddi barsak enfeksiyonlarını tedavi etmek istememiz. Bu rahatsızlık doğuştan kaynaklanan bir hastalıktır. Bizim amacımız seni tedavi edip sağlıklı bir şekilde evine yollamaktır.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren dört sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI ve SOYADI		
ADRESİ		
TEL. veya FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI ve SOYADI		
ADRESİ		
TEL. veya FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI ve SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI ve SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		