



**T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KONJENİTAL MEGAKOLON HASTALARINDA
ENTEROKOLİT İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. MUSTAFA YÜCEL

**Danışman
Prof. Dr. Cüneyt TURAN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2023



**T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KONJENİTAL MEGAKOLON HASTALARINDA
ENTEROKOLİT İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. MUSTAFA YÜCEL

**Danışman
Prof. Dr. Cüneyt TURAN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ANATOMİK LOKALİZASYON.....	3
2.2. EMBRİYOLOJİ.....	3
2.3. HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİ.....	4
2.4. PATOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ.....	6
2.5. GÖRÜLME SIKLIĞI VE GENETİK	8
2.6. EŞLİK EDEN HASTALIKLAR.....	9
2.7. TANI.....	10
2.7.1. KLİNİK.....	10
2.7.2. LABORATUVAR VE RADYOLOJİ.....	11
2.8. TEDAVİ.....	14
2.8.1. CERRAHİ TEDAVİ.....	15
2.9. HIRSCHSPRUNG İLİŞKİLİ ENTEROKOLİT.....	18
2.9.1 ETYOLOJİ.....	19
2.9.2 HİSTOLOJİ.....	21
2.9.3 KLİNİK.....	22
2.9.4 TEDAVİ.....	24
HASTALAR VE YÖNTEM.....	26
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA	36
SONUÇLAR	42
KAYNAKLAR	43
TEZ ONAY SAYFASI	52

KISALTMALAR

Ach	: Asetilkolin
AchE	: Asetilkolinesteraz
ADBG	: Ayakta Direkt Karın Grafisi
BLD	: Bağırsak Lenfoid Dokusu
EDN 3	: Endotelin 3 geni
EDNRB	: Endotelin reseptör B geni
ESS	: Enterik sinir sistemi
GİS	: Gastrointestinal sistem
HEK	: Hirschsprung ilişkili enterokolit
HH	: Hirschsprung hastalığı
IAS	: İnternal anal sfinkter
KSHH	: Kısa segment Hirschsprung hastalığı
LY	: Laparoskopi Yardımlı
LYTERP	: Laparoskopi Yardımlı Transanal Endorektal Pull-Through
MEN	: Multiple endokrin neoplazi
MUC2	: mukus/gel-forming
NANC	: Non-adrenerjik non-kolinerjik
NO	: Nitrik oksit
PGE	: Prostaglandin E
RAIR	: Rektoanal inhibitör refleksi
TZ	: Transizyonel zon
TERP	: Transanal Endorektal Pull-Through
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Ek Anomaliler.....	9
Tablo 2.2: Genel serilerdeki HEK semptomlarının yüzdeleri.....	23
Tablo 3.1: HEK klinik skorlama sistemi.....	27
Tablo 4.1: Hastaların ameliyat zamanları	31
Tablo 4.2: Pull through tipine göre postoperatif HEK geçirme sıklığı arasındaki ilişki.....	31
Tablo 4.3: Aganglionik segment seviyesine göre toplam HEK geçirme sıklığı arasında ilişki.....	32
Tablo 4.4: Ameliyat yaşı ile postoperatif HEK geçirme sıklığı arasında ilişkinin incelenmesi.....	32
Tablo 4.5: Aganglionik segment seviyesi ile ek anomaliler arasındaki ilişki	33
Tablo 4.6: Ek anomali ile toplam HEK geçirme sıklığı arasında ilişki.....	33
Tablo 4.7: Hastalara uygulanan ilk ameliyat ve re-do ameliyatlar	34
Tablo 4.8: Pull through tipine göre tekrar ameliyat olma ihtiyacı varlığının karşılaştırılması.....	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Enterik sinir sistemi çalışma diyagramı.....	6
Şekil 2.2: Myenterik pleksusta ganglion hücreleri yokluğu.....	7
Şekil 2.3: Distal kolon grafisinde aganglionik segment ve geçiş zone.....	12
Şekil 2.4: 2 günlük yenidoğan bir bebekte bağırsak dilatasyonu.....	12
Şekil 2.5: Kronik Konstipasyonlu çocuğa ait rektal distansiyon sonrasında normal rektoanal refleks.....	13
Şekil 2.6: HH olan çocuğa ait anorektal manometri ölçümü ve anal kanal basıncındaki düşmenin olmaması.....	14
Şekil 2.7: Grade 2 HEK’nde kript apsesi.....	22
Şekil 2.8: Grade 4 HEK’te fibropürülan mukozal debris ve ülserasyon.....	22
Şekil 2.9: 3 yaşında HEK hastasının ADBG tetkikinde mukozal kalınlaşma, bağırsak dilatasyonu görünümü.....	24
Şekil 4.1: Hastaların aganglionik segment seviyesinin oransal dağılımı.....	29
Şekil 4.2: Uygulanan cerrahi yöntemlerinin sayısal dağılımı.....	30

ÖZET

Amaç: Hirschsprung hastalığı ile ilişkili enterokolit (HEK) atakları postoperatif dönemde önemli mortalite ve morbidite kaynağı olmaya devam etmektedir. HEK'in kesin patogenezi bilinmemekle birlikte; ameliyat türü, yaş, cinsiyet, aganglionik segment uzunluğu, aile öyküsü ve trizomi 21 gibi faktörler gelişme sıklığını etkilemektedir. Bu çalışmada Hirschsprung hastalığı (HH)'nı komplike hale getiren HEK ataklarının nedenlerini ve gelişme sıklığını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: 2016-2020 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi kliniğinde HH nedeniyle ameliyat edilen 101 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar; yaş, cinsiyet, eşlik eden anomali, aganglionik segment uzunluğu, ameliyat tipi, HEK atak sıklığı ve postoperatif takip sonuçları geriye dönük olarak incelendi. HEK ataklarının tanısında "Klinik skorum sistemi" kullanıldı.

Bulgular: Hastaların 16'sı kız, 85'i erkekti ve ortalama ameliyat yaşı 15 ± 22 ay idi. Bu hastaların aganglionik segment seviyeleri 73 hastada rektosigmoid, 13 hastada uzun segment, 5 hastada kısa segment, 9 hastada total kolonik ve bir hastada total intestinal aganglionozis şeklindeydi. 100 hastaya pull through uygulandı; 55 hasta Swenson (10 hasta kolostomi ile iki seans), 24 hasta tek seans Laparoskopik Swenson, 5 hasta iki seansta (ileostomi ile) Duhamel-Martin modifikasyonu, 10 hasta Laparoskopik Yardımlı Transanal Endorektal Pullthrough (LYTERP), 6 hasta Transanal Endorektal Pullthrough (TERP) tekniği kullanıldı. Down sendromu ile toplam HEK atak sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,05$). HH nedeniyle beş farklı pull through tipi uygulanan 14 hastaya kontrol edilemeyen HEK atakları olması üzerine tekrar cerrahi uygulandı. Uygulanan ameliyat tipine göre hastaların re-do ameliyat ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Aganglionik segment seviyeleri, uygulanan ameliyat tipi ve ameliyat yaşı ile HEK atağı sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$).

Sonuç: Down sendromunun HEK atak sıklığı üzerine ciddi bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Cinsiyet, ameliyat yaşı, ameliyat tekniği, aganglionik segment uzunluğunun HEK insidansı üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Hirschsprung hastalığı, HEK, pull through, Down sendromu



ABSTRACT

Aim: Hirschsprung's disease-associated enterocolitis (HEC) attacks continue to be an important source of mortality and morbidity in the postoperative period. Although the exact pathogenesis of HEC is unknown; Factors such as type of surgery, age, gender, aganglionic segment length, family history and trisomy 21 affect the frequency of development. In this study, it was aimed to evaluate the causes of HEC attacks that complicate Hirschsprung's disease (HH) and the factors affecting the frequency of development.

Materials(Patients) and Metods: 101 patients who were operated on for HD in Erciyes University Medical Faculty Pediatric Surgery Clinic between 2016-2020 were included in the study. patients; Age, gender, accompanying anomaly, aganglionic segment length, type of surgery, frequency of HEC attacks and postoperative follow-up results were analyzed retrospectively. "Clinical scoring system" was used in the diagnosis of HEC attacks.

Results: Sixteen of the patients were girls and 85 were boys, and the mean operative age was 15 ± 22 months. The aganglionic segment levels of these patients were rectosigmoid in 73 patients, long segment in 13 patients, short segment in 5 patients, total colonic in 9 patients and total intestinal aganglionosis in one patient. 100 patients underwent pull-through; 55 patients Swenson (10 patients two sessions with colostomy), 24 patients one session Laparoscopic Swenson, 5 patients two sessions (with ileostomy) Duhamel-Martin modification, 10 patients Laparoscopic Assisted Transanal Endorectal Pullthrough (LYTERP), 6 patients Transanal Endorectal Pullthrough (TERP)) technique was used. A statistically significant correlation was found between Down syndrome and total HEC attack frequency ($p<0.05$). Re-surgery was performed in 14 patients who underwent five different pull-through types due to HH due to uncontrollable HEC attacks. The need for re-do surgery was found to be statistically significant according to the type of surgery performed ($p<0.05$). No statistically significant correlation was found between the aganglionic segment levels, the type of surgery performed, and the age of surgery and the frequency of HEC attacks ($p>0.05$).

Conclusion: It has been determined that Down syndrome is a serious risk factor for the frequency of HEC attacks. It was observed that gender, surgery age, surgical technique, and aganglionic segment length had no effect on the incidence of HEC.

Key words: Hirschsprung's disease, enterocolitis, pull through, Down syndrome



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hirschsprung hastalığı (HH), gastrointestinal sistemde ganglion hücrelerinin gelişimsel yokluğuna bağlı konjenital, fonksiyonel daha sık olarak rektosigmoid bölgeyi tutan bir intestinal obstrüksiyondur. Bu obstrüksiyonun nedeni anatomik olmaktan ziyade tutulan segmentin kendiliğinden gevşeyememesi ve peristaltizme sahip olmamasıdır. Yenidoğanlardaki distal bağırsak obstrüksiyonlarının en sık nedeni HH'dır (1). HH her 5000 canlı doğumda bir görülür. Hastalığın ilk klinik tanımı 1886'da Harald Hirschsprung tarafından yapılmıştır (2, 3). HH'nın tedavisine yönelik ilk başarılı cerrahi girişim 1948 yılında Swenson ve Bill tarafından yapılmıştır. Takip eden yıllarda Duhamel, Martin, State, Rehbein, Soave, Boley kendi adlarıyla anılan teknikler uygulamıştır ve bu tekniklerin modifikasyonları Martin, Boley, İkedo tarafından tanımlanmıştır (2, 4). Bu tedavi yöntemlerinin hepsinde temel prensip, internal anal sfinkterin (IAS) kısmen, eksternal anal sfinkterin tümüyle korunarak, aganglionik segmentin çıkarılıp ganglion içeren bağırsak segmentinin anüse getirilip anastomoz edilmesidir (5). HH'nın belirti ve bulguları yaşa ve aganglionik segmentin uzunluğuna göre değişiklik gösterir. Hastaların çoğunluğu mekonyum çıkaramama, abdominal distansiyon ve safralı kusma ile karakterize klasik distal bağırsak tıkanıklığı tablosu ile başvurur (3). HEK, Hirschsprung hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Şüpheli bir atak esnasında karında şişlik, patlayıcı ve kötü kokulu dışkı, sıvı kaybına bağlı letarji, rektal muayenede patlayıcı gaz ve dışkı deşarjı görülebilmektedir. HEK ataklarında %50'ye varan mortalite oranları bildirilmiştir (6-8). HH için en uygun ameliyat tekniğinin, zamanlamasının ve önleyici tedbirlerin alınabilmesi amacıyla HEK geçirme sıklığını etkileyen faktörlerin araştırılması ve bu nedenlerin ortaya konulmasında fayda bulunmaktadır.

Bu retrospektif çalışmada HEK geçiren hastalarda yaş, cinsiyet, eşlik eden anomali, aganglionik segment uzunluğu, preoperatif/postoperatif HEK geçirme sıklığı, operasyon tekniği, prematürite parametreleri incelenerek HEK için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomik Lokalizasyon

HH gastrointestinal sistemde (GİS) distalden proksimale doğru değişen uzunlukta aganglionik segmentin varlığıyla karakterize bir hastalıktır. Aganglionik segmentin, hastaların %51-81'inde rektosigmoid lokalizasyonla sınırlı olduğu, %10-26'sında uzun segment olarak sigmoid lokalizasyonun daha proksimaline kadar uzandığı görülür (3, 5). Tüm kolonu %3-10 oranda tutar. Total kolonik aganglionoziste aganglionik segmentin proksimal ucu, hastaların %76'sında terminal ileuma kadar uzanır. %19'unda ileumun orta kesimlerine ve %5'inde ise jejunuma kadar uzanır. Nadir görülen diğer bir formda tüm gastrointestinal sistemin tutulduğu total intestinal aganglionozistir (9).

2.2. Embriyoloji

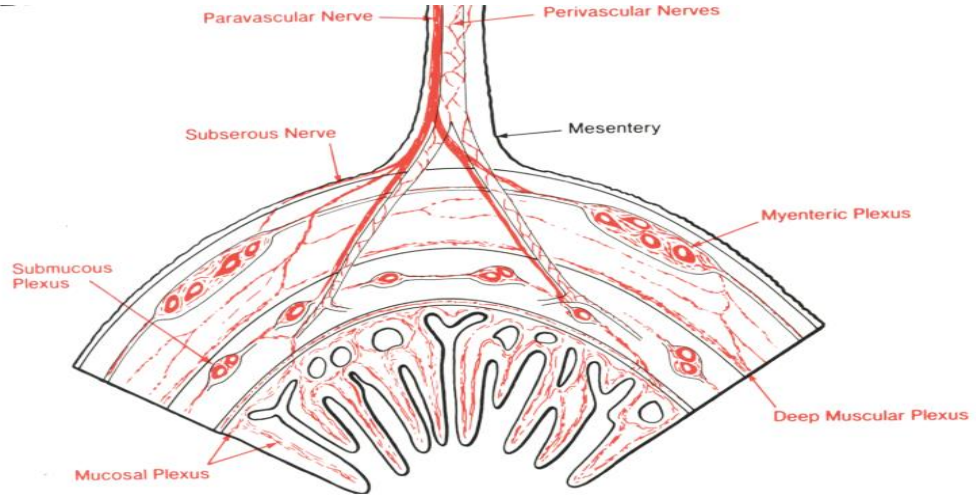
HH'nın kesin sebebi bilinmemekle birlikte GİS'e distal kısmına ganglion göçündeki duraksamaların sebep olduğu öngörülmektedir (10). Nöroblastlar özofagusa 5-6. haftada, mide ve duodenuma 7. haftada ve distal rektuma 12. haftada ulaşır. Bağırsak tübüler bir organ haline gelince, nöronlar bağırsak duvarında derin tabakalara ilerleyerek bağırsağın intrinsik otonom sinir sistemini oluşturan ganglion hücrelerini meydana getirir. Nöroenterik ganglion hücreleri, gestasyonun 4. haftasında torasik somitlerden ayrılarak kranial ve kaudal yönde gastrointestinal kanala göç ederler (11). Nöron proliferasyonu bağırsak duvarında da devam eder. Bu ganglion hücreleri önce Auerbach (myenterik) pleksusunu ardından submukozal Meissner pleksusunu

oluşturur (5). Ekstrasellüler matriks proteinleri nöral krest hücrelerinin bağırsak duvarında uygun yerlere göç edip tutunmasında rol alır (12).

2.3. Histoloji ve Fizyoloji

GİS'in intramural sinir dokusu nöral krest hücrelerinden gelişir. Gastrointestinal kanalın sinir sistemi intrinsik ve ekstrinsik olarak iki ağıdan meydana gelir. GİS'te koordinasyon bu ağların birlikte çalışmasıyla sağlanır. İntrinsik sistem enterik sinir sistemi olarak da isimlendirilir. Ekstrinsik sinir sistemini otonom sinir sistemi oluşturur. Auerbach (myenterik), Henle ve Meissner diye adlandırılan üç ganglion pleksusu intrinsik sinir sistemini oluşturur. Meissner pleksusu ise submukozanın yüzeyinde, Henle pleksusu submukozanın derininde, Auerbach pleksusu sirküler ve longitudinal kas tabakalarının arasında bulunur (Şekil 2.1). Bu pleksuslar arasındaki ilişki, paravertebral sempatik ganglionlardan ayrılan sempatik (adrenerjik) lifler ile vagal ve sakral parasempatik ganglionlardan ayrılan kolinerjik lifler aracılığıyla sağlanır. Sempatik innervasyon, T5 ile L2 vertebralar arasından olur (13). Otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik kısımları peristaltik hareketleri ve intralüminal sekresyonları regüle eder. Sempatik sistemden salgılanan katekolaminler/ noradrenalin peristaltik hareketleri inhibe eder. Bu işlem myenterik pleksustaki kolinerjik sinir hücrelerinin depolarizasyonu sayesinde olur. Sempatik sinir uçları myenterik pleksusta sonlanır. Bunlar sirküler ve longitudinal kas dokuları içine penetre olmazlar. Katekolaminlerin salgılanması bağırsaklarda tonus azalmasına yol açar. Parasempatik transmitter olan asetilkolin (Ach) intestinal tonusu artırır. Myenterik pleksus (Auerbach) bağırsak duvarında dilatasyon ve kontraksiyondan sorumlu iken, submukozal pleksus (Meissner) bağırsakların sekretuar fonksiyonunu üstlenir (14). Parasempatik stimülasyon Ach düzenleyici sinapslarda görülür. Presinaptik bölgedeki bağlı asetilkolin serbest hale geçer, serbest asetilkolin sinaps boşluğunda yayılır ve sonra postsinaptik membran reseptörlerinde tutularak stimulus üretir. Sinaps aralığındaki asetilkolin, Asetilkolinesteraz (AChE) tarafından kolin ve asetata parçalanır. Kolin presinaptik hücreler tarafından tutulurken asetat dolaşıma geçer (14). HH'nda nöral krest hücre migrasyonu durduğundan S2-S4 sakral köklerden çıkan parasempatik lifler aganglionik distal kolonda Ach salgılanmasını modüle edemez. Ach yüksek miktarda salgılanır ve sonuçta aganglionik kolonda sürekli kontraksiyon ortaya çıkar. Bu durum AChE

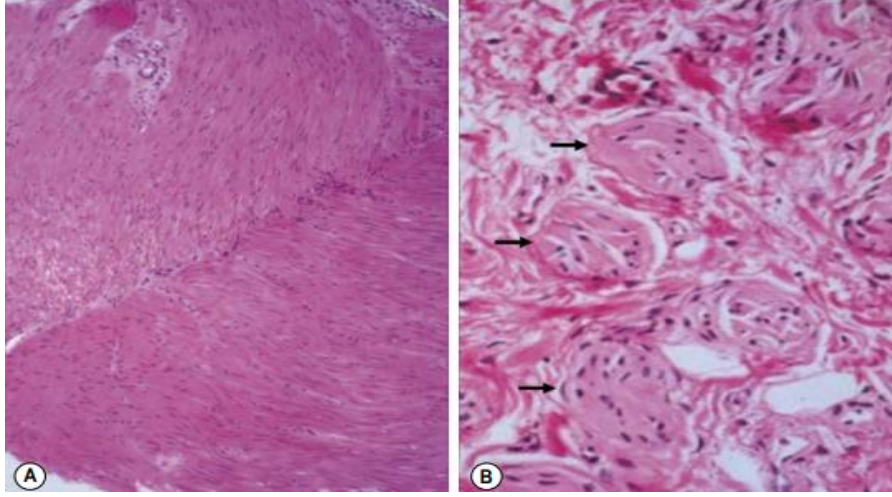
aktivitesini arttırır. Bu artış özellikle lamina propria, muskularis mukoza ve muskularis proprianın parasempatik sinir liflerinde görülür. Artan AchE aktivitesi belirlenmesi, kısa segment HH'nın tanısında özellikle yeterli submukozal doku olmadığı durumlarda ek bulgu sağlar (15, 16). İntrinsik nöronlar bağırsak motilitesinin primer kontrolünde görev yapar. Ekstrinsik kontrol ortadan kalksa bile bağırsak fonksiyonlarında bariz bir aksama olmaz (13). Preganglionik kolinerjik lifler ve postganglionik adrenerjik liflerle ekstrinsik sinir sistemi bağırsak fonksiyonlarının kontrolünü sağlar. Norepinefrin aracılığıyla postganglionik adrenerjik lifler inhibisyonu oluşturur. Sindirim sisteminin motilitesine etkili diğer bir sistem de non-adrenerjik non-kolinerjik (NANC) sistemdir. Peristaltizmin distalindeki bağırsakta gevşemeyi intrinsik sinir sistemini oluşturan plexusların içindeki ganglion hücrelerinin çevresinde yer alan NANC hücreler ve postganglionik sempatik sinir uçları sağlar (17, 18). NANC liflerin uyarılması ile nitrik oksit (NO) salgılanır. Bağırsak duvarındaki düz kas gevşemesinde en etkili nörotransmitter NO'tir (4, 19). NO içeren nöronların eksikliği durumunda bağırsak duvarındaki düz kaslarda gevşeme oluşmaz. Aganglionik bağırsak duvarında nitrik oksit sentetaz enzimi olmadığı için L-arginin'den NO oluşamaz (20, 21). Enterik sinir sistemi nöronları bağırsağın motilitesi ve diğer bazı fonksiyonları üzerine etkili olan bazı peptidler salgılar. Salgılanan bu peptitlerin hemen hepsi bağırsak düz kaslarında gevşemeye neden olur. HH'nda sirküler düz kaslarda metenkefalin, vazoaktif intestinal peptid, P maddesi ve serotonin gibi peptid içeren nöronların sayısı oldukça azdır (22, 23). Sempatik liflerde, myenterik ve submukozal nöronlarda bulunan nöropeptid Y ise aganglionik bağırsak segmentinde ganglionik bağırsak segmentine nazaran daha yüksek yoğunluktadır. Bunun nedeni nöropeptid Y içeren ekstrinsik sinir liflerindeki hipertrofi olabileceği gibi, salgılanamayan nöropeptid Y'nin oluşturduğu yüksek yoğunluk da olabilir (24).



Şekil 2.1 Enterik Sinir Sistemi Çalışma Diyagramı

2.4. Patoloji ve Patofizyoloji

Nöral elemanlar, bağırsak duvarı içine bağırsak visseral bir organ haline geldikten sonra girmekte ve submukoza ve kas tabakaları arasında dağılarak, bağırsağın intrinsik otonom sinir sistemini oluşturan ganglion hücrelerini meydana getirmektedirler. Okamoto'nun hipotezine göre, bu göç bir nedenle durakladığında, distaldeki bağırsaklar aganglionik kalmaktadır. Ganglion hücrelerinin göçü ne kadar erken bir dönemde aksarsa aganglionik segment o kadar uzun olmaktadır (10, 18). Ganglion hücrelerinin göçündeki duraksama, bu hücrelerle birleşmesi gereken preganglionik parasempatik liflerin uzamasını durdurmaz, aksine bu liflerde hipertrofiye ve hiperplaziye neden olur (Şekil 2.2) (25). Aganglionik bağırsak segmenti incelendiğinde ganglion hücrelerinin görülmemesine karşılık fazla sayıda ve hipertrofik sinir lifleri ile karşılaşılır (19). HH'nda aganglionik segmentte parasempatik ganglion pleksuslarının üçü de yoktur. Aganglionik segment ile ganglionik segment arasında bulunan geçiş zonunda ise ganglion hücreleri vardır ancak sayıca azdır. Aganglionik bölgede, kolinerjik ve adrenerjik sinir lifleri sayıca artmış ve hipertrofikdir (4). Aynı zamanda asetilkolinesteraz enzim konsantrasyonu normalden 2-9 kat daha yüksektir (26, 27). Artmış adrenerjik aktivite nedeniyle norepinefrin miktarı da normalden üç kat daha fazladır (28). HH'nda kolonun makroskopik görünümü tanı yaşına göre değişir. Distalindeki obstrüksiyonu aşmaya çalışan ganglionik bağırsak duvarında kalınlaşma, çapında artma ve boyunda uzama olur. Buna bağlı olarak geçiş zonu zamanla belirginleşir ve huni şeklini alır.



Şekil 2.2 A. Myenterik pleksusta ganglion hücreleri yokluğu- B. Ok ile gösterilmiş alanlarda sinir liflerinde hipertrofi

GIS’de düz kasların kasılmasını ve gevşemesini sağlayan faktörler arasında hassas bir denge bulunur. Bu denge ile bağırsak içeriği duraksamadan ilerler. Bu içeriğin ilerlemesi için proksimalindeki bağırsak segmentinde kasılma, distalindeki bağırsak segmentinde ise gevşeme oluşur. İntrinsik sinir sisteminin kontrolündeki mekanizma distaldeki yani IAS’deki gevşemeyi sağlar. Rektuma ulaşan intestinal içeriğin rektal stimülasyon sağlayıp, IAS’de gevşemeye neden olduğu refleksi rektoanal inhibitör refleks (RAIR) denir ve bu refleksin varlığı HH olmadığının en önemli kanıtıdır. Ganglion hücrelerinin olmaması durumunda bu refleks alınmaz. Ganglion hücrelerinin olmaması, bağırsak motilitesi üzerinde ekstrasinir sisteminin aktifleşmesine neden olur. Aganglionik bağırsak segmentinde adrenerjik ve kolinerjik uyarı 2-3 kat artmış, nitrik oksit sentetaz enzim aktivitesi ise azalmıştır (28, 29). Aganglionik bağırsak segmentinde adrenerjik ve kolinerjik sistemin her ikisini içerecek şekilde kasılmayı sağlayıcı uyarılar, gevşeyici uyarıları baskılar haldedir. Aganglionik segmentteki bu kontraksiyon halinin kalmasında NO aracılığıyla sağlanan inhibisyon etkinin olmaması önemli rol oynamaktadır (5). Kasılı haldeki bu bağırsak segmentinde parasempatik sistemin etkisiyle koordine olmayan kütleli hareketler görülür. Sonuçta HH olanlarda ara ara kütleli defekasyonlar görülür ve bu durum HH’ni ekarte ettirmez. Transvers kolonun proksimali nervus vagus tarafından, distali ise pelvik parasempatik sistem etkisi altındadır. Pelvik parasempatik sistem uyarıcı etkiye sahipken, sempatik sistem

rektum duvarında inhibitör etkiye sahiptir. IAS parasempatik sistemde inhibitör etkiye sahiptir. Rektum duvarı gevşek haldeyken IAS kasılı halde kalır. Bu durum anal tonusu sağlar, rektum duvarı gerildiğinde ise gevşeyerek defekasyonun önünü açar. HH'nda parasempatik sistemdeki aksama nedeniyle IAS sürekli kasılı durumda olması sonucunda da IAS hipertrofisi olur. Bu hipertrofi kısa segment HH'nda daha belirgindir. Anal manometride kendini anal tonus artışı olarak gösteren bu hipertrofi, definitif tedavi sırasında yapılacak sfinkterotomi ile çözülebilir (30). Total kolonik aganglionezisli hastalarda haustra kaybına bağlı olarak distal kolon grafisinde kurşun boru, “question mark” görünümü mevcuttur. HH'nda kolonun makroskopik görünümü tanının koyulduğu yaşa göre farklı olabilir. Örneğin yenidoğan döneminde kalın bağırsağın dış görünüşü tamamen normal olabilir. Çocuğun yaşı ilerledikçe proksimaldeki ganglionik segment hipertrofiye olur, çapı ve duvar kalınlığı artar ve boyca da uzar. Bir süre sonra tenyalar kaybolur. Ganglionik ve aganglionik segmentler arasında yer alan transizyonel segment huni şeklini alır. Distaldeki aganglionik bağırsak normal görünümündedir (18).

2.5. Görülme Sıklığı ve Genetik

HH ortalama 5000 canlı doğumda bir görülür (10). Klasik olarak HH'nın miadında bebeklerde görüldüğü düşünülse de literatürde hastalığın prematüre bebeklerde de görülebildiğini bildiren veriler vardır (31). Hastaların yaklaşık %4-8'i prematürdür. Hastalığın klasik formunda olguların %70-80'i erkektir (21, 32). Buna karşılık uzun segment HH'nda kız erkek dağılımı 1:1,3'tür (33). Siyah ırkta hastalık daha nadirdir. HH'nın ailevi yatkınlığı vardır. HH'nın hasta çocuğun kardeşlerinde ve hastalığa sahip anne babanın çocuklarında görülme sıklığının %1,5-17,6 arasında olduğu bildirilmiştir. Bazı serilerde bu oran %30-50'ye kadar çıkmaktadır (3, 20, 22, 32). Hastalık bir çocukta ne kadar uzun bir bağırsak segmentini tutmuşsa, hastalığın çocuğun diğer kardeşlerinde görülme ihtimali o kadar artmıştır (34). Hastalık erkek çocukta ortaya çıkmışsa, daha sonraki erkek kardeşler kız kardeşlere göre %1-4 daha fazla risk altındadır (35). Hastalığın ailevi olguların varlığına rağmen %80-90 oranında sporadik görülmesi, ailevi olgularda farklı segment uzunluklarının etkilenmesi ve cinsiyet farkı gözetmemesi nedeniyle HH'ndan birden fazla genin sorumlu olduğu sanılmaktadır. Uzun segment HH olgularının otozomal dominant, kısa segment HH olgularının ise otozomal resesif bir geçişe sahip olduğu

düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar insanlarda bu hastalıktan sorumlu beş gen ve beş kromozom saptanmıştır. Bunlar; onuncu kromozomda (otozomal dominant) RET geni, 13. kromozomda (otozomal resesif) endotelin reseptör B geni (EDNRB) ve bunun en önemli ligandı olan 20. kromozomda (otozomal resesif) endotelin 3 geni (EDN 3), 22. kromozomda bulunan SOX10 geni, SIP1 geni ve 5. kromozomda bulunan GDNF genidir. Nöral krest hücre proliferasyonunu ve ganglion göçünü ve gen defektlerinin nasıl etkilediği hala bilinmemektedir (36). Uzun segment veya total kolonik HH'nda hastalığın baba tarafından çocuğa aktarılma oranı anneden daha düşüktür (33, 35). HH'yla birlikte görülebilen diğer ek anomaliler de ailevi olgularda daha yüksektir (37).

2.6. Eşlik Eden Hastalıklar

HH'na ek olarak görülebilen hastalıklar ve anomaliler aşağıdaki tabloda incelenmiştir (Tablo 2.1)(38).

Tablo 2.1. Ek anomaliler ve sendromlar

Ek Anomaliler	Sendromlar
Mikrosefali	Trizomi 21
Mental retardasyon	CRASH sendromu
İnguinal herni	Waardenburg sendromu
İnmemiş testis	Konjenital müsküler distrofi
İnce bağırsak atrezisi	Smith-Lemli Opitz sendromu
Kolon atrezisi	Multiple endokrin neoplazi (MEN)tip 2A
Anal atrezi	MEN tip 2B
Genital sistem anomalisi	DiGeorge sendromu
Postaksiyel polidaktili ve kalp hastalığı	Nörofibromatozis tip 1

2.7. Tanı

HH'da tanı klinik, laboratuvar ve radyolojik inceleme ile konur.

2.7.1. Klinik

HH'nda semptomlar ve bulguları hastalıkta tutulan segmentin uzunluğuna ve başvuru zamanına göre farklılıklar gösterir. Günümüzde HH'nın büyük bir kısmı yenidoğan döneminde veya 1 yaşın altında tanı alır (5). Fonksiyonel bir obstrüksiyona neden olan HH, yenidoğan döneminde nonspesifik distal GİS obstrüksiyonu belirtileri olan mekonyum çıkaramama, abdominal distansiyon ve safralı kusma ile karşımıza çıkar (3, 4). Bu belirtiler içinde HH için en tipik olanı, mekonyumun normalden daha gecikmiş şekilde postnatal 24-48. saatler içinde çıkarılamamasıdır. Normalde miadında doğan bebeklerin neredeyse %95'i ilk 24 saatte, geri kalanı ise ilk 48 saatte mekonyum çıkarır (39). Mekonyum çıkaramayan hastada öncelikle abdominal distansiyon oluşur ve safralı kusma bunu takip eder. Hastadan hastaya bu belirtilerin süresi değişkenlik gösterir. Bazı bebekler tipik distal bağırsak tıkanıklığı belirtileri ve hatta bağırsak perforasyon bulguları ile başvurur. Bazı hastalar, verilen rektal uyarı ile dışkılar ve özellikle ek gıdalara geçince belli olan kabızlık ile başvurur (2, 40, 41). Hastaların %10-20'si ise bir yaşından sonra kabızlık, kusma veya karında şişlik şikâyetleri görülür (5). Büyük çocuklarda ise HH kliniği, habitüel kabızlık kliniğine çok benzer. Ayrıntılı anamnez alındığında hastaların mekonyum çıkışında gecikme, kabızlık ve pis kokulu ishal atakları olduğu görülür (22). Kabız olan hastadan farklı olarak, HH olan çocuk daha düşkün görünümündedir. Daha kaşektik, karnı şiş, ekstremiteleri zayıf ve ödemlidir. Karın şişliği daha çok öne ve yanlara doğru olur bu durum kurbağa karnı şeklinde tarif edilir. Kısa segment HH olanlar dışında HH'nda soiling ve normal defekasyon görülmez (18, 42). Kabız çocuklarda zaman zaman büyük hacimli dışkılama ve enkoprezis vardır. HH olan bir yenidoğanda karın şişliği en belirgin bulgudur. Rektal tuşe yapıldığında rektumun normalden küçük olduğu ve parmağı sardığı görülür, tuşeden sonra fışkırır şekilde gaz ve gaita çıkışı olur. HEK atağı varsa sepsisi düşündüren taşikardi, hipotansiyon ve periferik dolaşım bozukluğu gibi belirtiler vardır. Bağırsak perforasyonu oluşmuşsa, karın ön duvarı ödemli, parlak ve hiperemiktir. Prematüre yenidoğanlarda bu tablo HH dışındaki nedenlerde de oluşabilir. HH olan büyük çocukların abdominal distansiyon,

genişlemiş bağırsak segmentlerinin ve sertleşmiş gaitanın karın muayenesinde palpasyonu şeklindedir (5). Tuşe esnasında rektum hastaların %55'inde boştur, %40'ında az miktarda ve %14'ünde de bol miktarda sertleşmiş gaita ile doludur (22).

2.7.2. Laboratuvar ve Radyoloji

Klinik belirti ve bulgular dışında HH tanısında kullanılan tetkikler; X-ray (ayakta direkt karın grafisi, kolon grafisi), anorektal manometri ve rektal biyopsi şeklinde sıralanabilir.

Distal Kolon Grafisi

HH tedavisinin planlanmasında kullanılan en önemli radyolojik tetkik baryumlu distal kolon grafisidir. Kateterin anal sfinkterin hemen proksimaline yerleştirilmesi ve floroskopi altında lateral grafi ler alınırken baryumun yavaş yavaş dilüe edilmiş şekilde verilmesi sonucu elde edilir (Şekil 2.3)(43). Baryumlu kolon grafisinden önce rektal bir girişimin yapılmaması önerilir. Özellikle alçak segment tutulan hastalarda yapılan seri lavmanların geçiş zonunu silerek sensitiviteyi azaltabilir (48). Tuşe yapılmadan ve rektum boşaltılmadan bu çalışma yapılmalıdır. Bu işlemde yaklaşık 20-30 ml birebir sulandırılmış radyoopak maddeyi rektumdan 6 ya da 8F inceliğinde bir kateterin anüsten 2-3 cm içeri itip, radyoopak sıvıyı toplamda 5-10 dakikada distal kolonda bir basınç oluşturmaya müsaade edilmeden vermeli ve burada distal kolonun doğal şekli görülmelidir. Baryumlu kolon grafisiyle transizyonel zondan (TZ) başka, düzensiz kasılmalar, rektosigmoid indeksi tersine dönmesi, spazm, mukozal kaldırım taşı görünümü, mukozal düzensizlik, testere dişi görünümü ve 24. saatte kontrast madde birikimi saptanabilir (44-46). Yenidoğan döneminde proksimal bağırsaktaki genişlemenin yeterli olmaması nedeniyle transizyonel zonun görülme ihtimali daha düşüktür (4,28,64-66). Yenidoğan hastaların çoğunlukta olduğu serilerde kolon grafisinin sensitivitesi % 80-88, yanlış negatiflik oranı ise % 20-28 olarak bildirilmektedir (47).



Şekil 2.3 Distal kolon grafisinde aganglionik segment ve geçiş zone

Ayakta Direkt Karın Grafisi

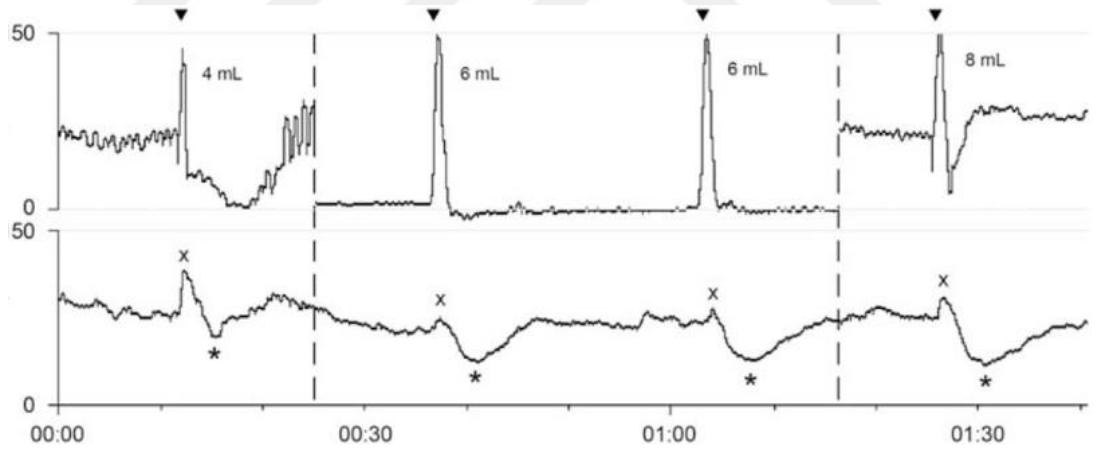
HH'na spesifik bir bulgu yoktur. Pozitif hikâye varlığında tanıyı desteklemek için kullanılır. Yenidoğan döneminde belirti veren hastalarının ayakta direkt karın grafisinde, dilate bağırsak ansları, hava-sıvı seviyelenmeleri, bağırsak duvarında hava, pelviste gaz olmaması gibi distal intestinal obstrüksiyonu gösteren bulgular görülebilir (Şekil 2.4)(43) Pnömooperitoneum perforasyon açısından bilgi verir. Daha büyük çocuklarda ise genişlemiş, içi gaita ile dolu bağırsak ansları görülebilir (5).



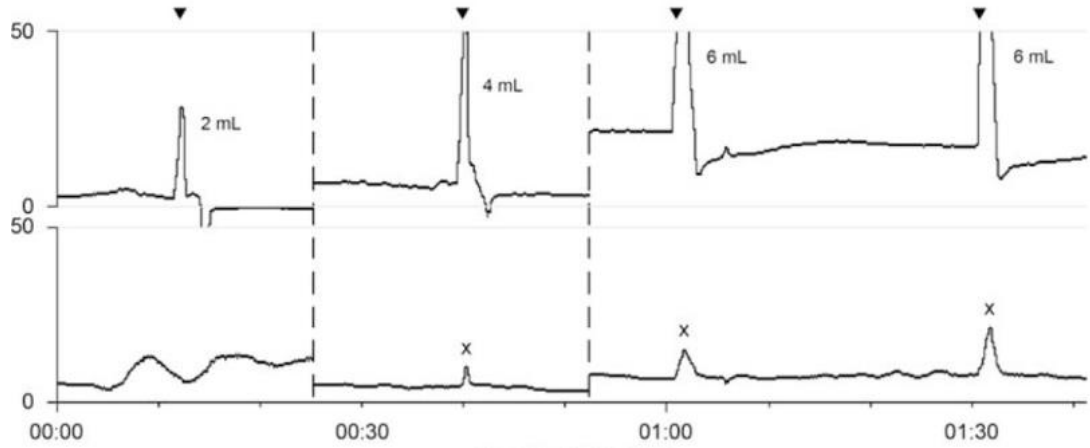
Şekil 2.4 2 günlük yenidoğan bir bebekte bağırsak dilatasyonu

Anorektal Manometri

Anorektal manometri testi, kalıcı semptomlardan sorumlu olan temel patofizyolojik süreci anlamamıza yardımcı olur (49). Bu bilgiler rektumun uyumunu ve hareketliliğini ve rektumun yanıtlarını anlamamızı sağlar. Normal bireylerde rektal distansiyon, rektoanal inhibitör refleks (RAIR) adı verilen anal kanalda geçici bir basınç düşüşüne neden olarak iç anal sfinkter basıncını inhibe eder (50). Kısa segment HH'da kesin tanı olan tek yöntem anorektal manometridir. HH ön tanısıyla yapılan anorektal manometride özellikle RAIR ve anal tonus değerlendirilir. Kronik konstipasyonda bu tetkik normaldir (Şekil 2.5)(112). RAIR'in varlığı net bir şekilde HH olmadığını gösterir. RAIR'in olmaması ve anal kanal istirahat basıncının yüksek olması ise kesin tanı koydurmamakla birlikte HH lehine bulgulardır (Şekil 2.6). Kolay uygulanabilir ancak bazı kullanım kısıtlamaları olan bir yöntemdir. Anorektal manometri ile doğru tanı oranı %85-100 arasında değişir. Ancak yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar da olabilir.



Şekil 2.5 Kronik konstipasyonlu çocuğa ait rektal distansiyon sonrasında normal rektoanal refleks



Şekil 2.6. HH olan çocuğa ait anorektal manometri ölçümü ve anal kanal basıncındaki düşmenin olmaması

Rektal Biyopsi

Konjenital aganglionik megakolon hastalığında en kesin tanı yöntemi Swenson'un tarif ettiği tam tabaka rektal biyopsidir. Anal kanalda pektinat hattın 1,5-2 cm kadar ki kısımda, Auerbach pleksusuna ait ganglion hücreleri yoktur. Bu nedenle, yanlış pozitif sonuçlar elde etmemek için biyopsinin bebeklerde pektinat hattın en az 1 cm, daha büyük çocuklarda da 2– 3 cm proksimalinden yapılması gerekir (3, 51, 52). Tam kat rektal biyopsi materyalinde Auerbach ve Meissner pleksuslarının görülmemesi tanıyı kesinleştirir. Uygun alınmayan biyopsi sonrası, kanama, perforasyon, enfeksiyon veya fibrozis gibi komplikasyonlar görülebilir. Uygun alınsa dahi oluşturduğu fibrozis, definitif operasyon sırasında teknik güçlüğü neden olabilir. Biyopsi tam kat alınabileceği gibi suction (mukozal) biyopsi şeklinde yatak başı olarak da alınabilir (5).

2.8 Tedavi

HH'nın kesin tedavisi cerrahidir. Ameliyat öncesi serum fizyolojik ile lavman uygulanması; semptomların geçici olarak düzelmesini, staz, bakteriyel translokasyonun azalmasını, sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanmasını ve bu şekilde ameliyat öncesi beslenebilmesini, ameliyat sonrası komplikasyon oranının azalmasını sağlar (5).

2.8.1 Cerrahi Tedavi

HH tedavisi için denenen ilk cerrahi işlem lomber sempatektomidir ve o dönemde bu hastaların fayda gördüğü belirtilmiştir. Ladd ve Gross tedaviye ait ilk yazılarını 1941 yılında yayınlamışlardır. HH'nda ilk başarılı cerrahi girişim 1948 yılında Swenson ve Bill tarafından yapılmıştır. Sonrasında değişik teknik ve modifikasyonlar tanımlanmıştır. Son yıllarda güncel cerrahi yöntem olan Transanal Endorektal Pull-Through (TERP), Laparoskopi Yardımlı Transanal Endorektal Pull-Through (LYTERP) ve Laparoskopik Swenson ameliyatının yanında laparotomi ile Swenson, Duhamel, Rehbein, Soave ameliyatı gibi yöntemlerinde kullanımına devam edilmektedir. KSHH'nın tedavisinde de geçmiş yıllarda klasik HH cerrahileri kullanılırken, günümüzde bu teknikler yerini botulinum toksin enjeksiyonu, posterior eksizyonel anorektal myektomi, submukozal sfinkteromyotomi, transanal ya da posterior sagittal myektomi gibi tekniklere bırakmıştır (53, 54).

Kolostomi

Rektal irrigasyon ile tek seans uygulanamayacak olan ve erken dönemde septik halde gelen hastalarda acil olarak kolostomi açılması gerekebilir. Eskiden klasik olarak üç aşamalı olarak cerrahi planlanan hastalarda, definitif operasyon alanını korumak için transvers loop kolostomi tercih edilirdi. İnen kolondan geçiş zonunun hemen proksimalinden kolostomi açılarak iki seans uygulamalarda yapılmaktaydı ancak günümüzde popüler olan hastanın tek seans ameliyatların yapılmasıdır.

Swenson Ameliyatı

Swenson ameliyatının temel prensibi, 2 cm anteriorda 1 cm posteriorda rektal mukoza bırakıldıktan sonra, aganglionik segmentin tamamen çıkarılıp ganglionik segmentin rektal mukozaya anastomoz edilmesidir. Ameliyatın batın tarafındaki kısmı günümüzde oldukça sık olarak laparoskopi yoluyla da yapılır. Bu bölgede pelvik sinirler cerrahi sahada olduğu için, özellikle anteriorda yapılacak diseksiyonda sinir yaralanması ihtimali yüksektir bu nedenle bağırsağa yakın diseksiyon yapılması önerilir. Swenson ameliyatından sonra 3-35% anal stenoz oranında, %4-6 oranında yara enfeksiyonu, %2,9 oranında rektal cuff apsesi ve %13 oranında soiling, nörojenik mesane ve impotans gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (55, 56).

Duhamel Ameliyatı

1956 yılında Bernard Duhamel tarif etmiştir (57). Retrorektal olarak yaklaşılarak rektumda yaklaşık 5-10 cm bırakılarak proksimaldeki ganglionik segmentin rektorektal olarak getirmesi ve dentat çizginin hemen üzerine anastomoz edilmesidir. Anterior diseksiyon yapılmaması ile alt üriner ve ejakulator sisteme ait pelvik sinirler korunur. 1967’de Martin, rektal poş oluşumunu engellemek için klemp yerleştirmeyi tariflemiştir. İki paralel tüp şeklinde duran bağırsak segmentleri stapler ile anastomoz edilir. Aganglionik rektumun proksimal parçası peritoneal refleksiyon hizasından itibaren rezeke edilir (55). Duhamel ameliyatı sonrasında oluşabilecek komplikasyonlardan sık görülenleri kabızlık, kusma, HEK, bağırsak obstrüksiyonu ve ostomi prolapsusu olup; kabızlık ve HEK geç dönem komplikasyonlardır (57-59). HH’nda mortalitenin en sık nedeni olan HEK’in görülme olasılığı, Martin tekniğinde tek seanslı cerrahi yöntemlere göre daha azdır (60).

Soave- Boley Ameliyatı

Soave tarafından HH’nda ilk defa uygulanan bu yöntem önceleri ektramukozal diseksiyon şeklinde ülseratif kolit hastalığı için uygulanmıştır. Soave, rektum mukoza ve submukozasını soymuş, ganglionik segmenti aganglionik musküler cuff’tan distale getirmiştir. Önceleri, rektuma çekilen bağırsak anüse anastomoz edilmezken 1968’de Boley, bunu modifiye ederek distalde anastomoz yapmıştır. Submukozal diseksiyon yapmak için salin enjeksiyonu yapılır. Distal kolon, peritoneal refleksiyonun 4 cm proksimalinden rezeke edilir. Peritoneal refleksiyonun 2 cm distalinden itibaren endorektal diseksiyon başlanır. Endorektal diseksiyon mümkün olduğu kadar distalden yapılmalıdır. Çünkü uzun musküler cuff konstipasyon ve HEK riskini arttırabilir. Anal kanala, büyük çocuklarda 1,5 cm, yenidoğanlarda 1 cm mesafeye kadar aşağıya diseksiyon yapılır. Dentate line’in 0,5 cm proksimalinden rektum mukozası sirküler olarak kesilir. Operasyondan 10 gün sonra ganglionik segmentin serozası musküler cuff’a yapışınca daha distalde kalan bağırsak segmenti rezeke edilir ve mukoza-mukoza anastomozu yapılır. Boley modifikasyonunda, aşağı çekilen kolon, distaldeki musküler cuff’a tek tek sütürlerle dikilir. Bu tekniğin en önemli avantajı pelvik diseksiyonun yapılmamasıdır. Bununla birlikte aşağı çekilen ganglionik bağırsağın etrafında aganglionik kas tabakasının

bulunması konstipasyon ve anorektal stenoz insidansını artırır. Ayrıca %13 oranında da HEK görülür (55, 61).

Laparoskopi Yardımlı Transanal Endorektal Pull-Through (LYTERP)

Rektal irrigasyon ile bağırsak temizliği sonrası 3 adet trokarla batına girilir. Bu tekniğin avantajı proksimal bağırsak segmentlerinden biyopsi alınmasına izin verilmesidir. Geçiş zone, aganglionik zone ve normal bağırsak segmenti belirlenmesi amacıyla 3-4 adet seromüsküler biyopsiler alınır ve frozen biyopsi olarak çalışılır. Ganglion pozitif olan segment tespit edilince mezo diseksiyonu yapılır. Peritoneal refleksiyona kadar yeterli diseksiyon sağlandıktan sonra transanal yoldan, dentat çizginin yaklaşık 1 cm üstünden insizyon yapılır. Musküler cuff posteriordan endorektal mukozal diseksiyonun 1-2 cm altından açılarak peritoneal kaviteye ulaşılır. Serbest bir plana ulaşıldıktan sonra musküler tabaka dairesel olarak kesilerek kolon tamamıyla serbestleştirilmiş olur. Askı süturleri ile ganglion pozitif olan kolon dokusu rektal mukozaya anastomoz edilir (62).

Rehbein operasyonu

Swenson tekniğinden farklı olarak, low anterior kolorektal anastomoz yapılır. Yenidoğanlarda 2–3 cm, daha büyük çocuklarda 4–5 cm aganglionik segment bırakılır. İntraoperatif olarak, Hegar bujileri ile ciddi IAS dilatasyonu yapılır. IAS aganglionik kaldığı için bu dilatasyonlara uzun süre devam etmek gereklidir.

Transanal Endorektal Pull-Through (TERP)

Yalnızca transanal yol kullanılarak yapılan bu teknik 1998 yılında De la Torre Mondragon ve J.A. Ortega Salgado (75) tarafından tanımlanmıştır. Özellikle hayatın ilk 3 ayında rektumda daha az enflamasyon vardır ve submukoza ile musküler tabaka arasında diseksiyon yapmak kolaydır. Transanal endorektal pull-through (TERP) tekniği, Soave-Boley ameliyatının batın açılmadan transanal şekilde yapılmasıdır. Cerrahide; mukozal diseksiyona dentat çizginin 0,5 cm proksimalinden başlanır ve peritoneal refleksiyona kadar devam edilir. Peritoneal refleksiyon hizasında rektal müküler tabaka tam kat kesilir ve rektum ve sigmoid kolon tam kat anüsten çekilir. Aganglionik bağırsak segmenti tamamen çıkarılır ve kalan kolon segmenti anüse tekrar anastomoz edilir (63, 64).TERP tekniğinde anüs retraksiyonuna bağlı olarak

postoperatif dönemde gaita inkontinansı görülebilir. TERP tekniğinin postoperatif komplikasyonları olarak; anüs çevresinde ekskoryasyon, HEK, anastomoz hattında darlık, kabızlık, rektal cuff apsesi, rektal prolapsus ve anastomoz kaçağı sayılabilir. Bu girişimin avantajları arasında; batın insizyonu olmaması ve buna bağlı adheziv obstrüksiyon olmaması, erken postoperatif beslenme, hastanede kalış süresinin kısa olması, pelvik diseksiyon yapılmaması, maliyetin düşük olması sayılabilir.

Transanal Myektomi

Çok kısa segment HH olduğu düşünülen hastalara uygulanabilir olan bu yöntemde aganglionik bağırsak segmentinden şerit şeklinde bir kas demetinin çıkarılarak obstrüksiyonun düzeltmek amaçlanmaktadır. Rektumun arka kısmından yapılan diseksiyonlarda pelvik sinirler ve organlara zarar verilmemiş olur. Bu tekniğin avantajları, minimal invaziv olması ancak tüm hastalarda ganglionik segmente ulaşılamaması en önemli dezavantajıdır (65, 66).

2.9. Hirschsprung İlişkili Enterokolit (HEK)

Harald Hirschsprung doğumdan itibaren kabızlık, rektumda dilatasyon olmadan kolon dilatasyonu (megakolon) olan iki hastayı Berlin'deki Ulusal Çocuk Hastalıkları Kongresinde sunmuş ve bu hastaların en sonunda karın şişliği, ishal ve kilo kaybı/dehidratasyon kliniği sonrasında kaybedildiğini bildirmiştir. Bu öykülerden her iki hastanın da HEK sebebiyle kaybedildiği anlaşılmıştır. HEK'te son 10-15 yılda önemli araştırma alanı olmuştur, buna ilişkin çokça yayın ve araştırma yapılmıştır (67). HH'da fekal staz, bakteri kolonizasyonu, bağırsak mukozasında geçirgenlik artışı ve bakteriyemi meydana gelir. HEK sıklığı %17-50 arasında farklı oranlarda verilmektedir. Bunun ana nedeni tanıda kullanılan kriterler arasındaki farklılıktır. Vieten'in yaptığı derlemede, ortalama HEK oranının %25 olduğu saptanmıştır (69). HH'nın cerrahi tedavisi sonrası HEK sıklığının da %5-35 civarında olduğu ifade edilmiştir. Postoperatif erken veya daha geç dönemde de görülebilir (70-72). Yoğun bakım koşullarının düzelmesi HEK mortalitesinde de belirgin düzelme sağlamıştır (69). Down sendromunda ve uzun segment tutulan hastalarda mortalite %33'e kadar bildirilmiştir (73).

2.9.1 Etiyoloji

Bağırsak sistemindeki bazı anormallikler HEK etiyojisinde rol almaktadır (67, 74, 75). Bunlar;

Anormal enterik sinir sistemi

GİS fonksiyonlarının neredeyse tüm aşamalarında Enterik sinir sistemi (ESS) yer alır. ESS 'nin epitelyal transport, bağırsak motilitesi, enteroendokrin hücrelerden bağırsak aminlerinin salınımı, mukozanın immünolojik savunması ve mukozal kan akımını sağlamak gibi etkileri vardır. HH'da tutulan segmentte parasempatik ganglion hücrelerinin yokluğuyla seyreden anormal bir ESS mevcuttur (74). Bunun yanında HH'nda ganglionik olan bağırsaktaki ESS'nin çalışması yeterli değildir.

Bağırsak bariyer disfonksiyonu

Aşağıdaki alt başlıkların hepsi bağırsak bariyer fonksiyonunda rol alır. Bunların HH de bozuk olup, HEK gelişimine katkısı olduğuna inanılan faktörler (74);

Lümendeki sıvılar; gastrointestinal sistemin ilk savunma hattıdır. Safra, mide asidi, pankreatik sıvılarla mikroorganizmaların ve antijenlerin parçalanması sağlanır. Patojenlerin aşırı çoğalmasını kommensal organizmalar önler. Bağırsak motilitesinin tam çalışması ile bu koruyucu faktörler etkilerini gösterebilir. HH'nda bağırsak motilitesinde bozukluk olduğu için HEK gelişebilmektedir.

Mikroklimat (mukus sıvısı); bağırsak savunmasında mukus sekresyonu, GİS sıvılarından sonraki ikinci savunma hattıdır. Mukus glikolize protein ailesinden olup, epitel hattındaki goblet hücrelerinden salgılanır. Mukus, bakteriyel invazyona karşı rol alır. Bu mukus hattındaki bazı adhezinler mikroorganizmaların epitele yapışmasını engeller ve virüs replikasyonunu önler. Bu hatta oluşan bozulmalar mikroorganizmaların bağırsak duvarına invazyonuyla sonuçlanır. HEK olgularının %39'unda histolojik incelemelerde enterosit adheransı (*Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, and *Cryptosporidium*'a karşı) gösterilmiştir (76). Yetersiz mukozal bariyer varlığı yenidoğanlarda HEK atağı için risk faktörü olarak görülür. (77). HEK atağı geçirenlerde müsin döngüsünün normalden 7 kat daha az olduğu, mukus/gel-forming (MUC2) geninin belirgin şekilde düşük olduğu görülmüştür (78, 79). Normal olan

bağırsakta da bu döngünün yavaş olmasının postoperatif HEK riskini artırdığı düşünülmektedir.

Epitel bariyeri; sonraki savunma hattı epiteldir. İnflamasyonda üretilen proinflatuar sitokinler ve bakteri ürünleri normalde sıkı bileşke proteinlerinin oluşturduğu epitel savunma hattının bozulmasına ve HEK oluşumuna neden olur (80).

Enterik glial hücreler; GİS'te en yaygın olarak bulunur ve yokluğu HEK ile sonuçlanır. Bunun nedeni sıkı bileşkelerin stabilizasyonlarını sağlamasıdır (75).

Mast hücreleri; Mast hücrelerinin kolinerjik uyarısı sonrasında medyatör salınmasına neden olur. Bu mediatörlerin hücrel geçirgenliği artırdığı görülmüştür. Mast hücreleri inflamasyonu artırır. Aganglionik bağırsak segmentinde mast hücreleri sayıca fazla bulunmuş olup, bu durumun primer mi yoksa sekonder mi olduğu bilinmemektedir.

İmmatür mukoza; epitelyal proliferasyondaki defekt ve diferansiyasyon bozukluğuna bağlı oluşur. Bu durum mukoza bütünlüğünü etkiler. Bu immatürite yara iyileşmesini ve onarımını etkiler (80).

Anormal immün yanıt

Vücudumuzdaki en büyük lenfoid organ olan BLD (Bağırsak Lenfoid Dokusu) yemek ve mikroorganizmalar toksinlerine karşı koruma ile görevlidir. GİS'te hem humoral hem de hücrel bağışıklık sistemleri içeren kompleks bir düzen bulunur. Sekretuar IgA mukus içerisinde bulunurken, epitel ve lamina propriada olduğu gibi Peyer plakları ve mezenterik lenf nodlarında da çeşitli T-lenfositler bulunur. HH'da hem hücrel ve hem de humoral immünitede bozukluk vardır. HEK olan hastaların bağırsaklarında normalde görülmeyen, HEK atağı olmayan kontrollerine göre bağırsak duvarında lamina propriada IgA, IgM, IgG içeren plazma hücrelerinde belirgin artış saptamıştır (81).

Anormal mikrobiota

İnsan, GİS'teki kommensal mikroorganizmalar ile simbiyotik bir yaşam halindedir. HEK'e neden olan spesifik bir organizma tariflenmemiştir. Bazı otörler viral ve bakteriyel ajanlarla olabileceğini bildirmişlerdir. HEK olgularının gaitalarında normalden daha yüksek konsantrasyonda "Clostridium Difficile" görülmüştür (82). Şiddetli HEK geçiren hastalarının çoğunluğunda C. Difficile toksini pozitif gaita örnekleri tespit edilmiştir. Bu ağır HEK olgularında bu pozitifliğin uzun bir süre devam ettiği de görülmüştür, ancak bu yazılara karşıt görüşler de mevcuttur. Bu otörler kendi hasta gruplarında çok az pozitiflik saptadıklarını bildirmişler ve hatta sağlıklı yenidoğanların %90'ının dışkısında C. Difficile olduğunu ve toksininin salgılandığını vurgulamışlardır (83-85).

Genetik

HEK olgularında hastalığa yatkınlık oluşturan genetik bir yatkınlığın olduğu düşünülmektedir. HEK'in yüksek oranda görülebildiği Trizomi 21 hastalarında, hastalığa eğilimi artıran bir immünite yetersizliğinden bahsedilmiştir. Moore ve arkadaşları, HH hastalarında HEK'e neden olabilecek ITGB2 (CD18) immünmodülatör gende mutasyon tespit etmiştir. Bu hastalardaki bahsedilen genetik varyasyon, bozuk T-hücre regülasyonu yaparak HEK oluşturmaktadır.

2.9.2 HİSTOLOJİ

Teitelbaum ve arkadaşları HEK atağı esnasında bağırsak duvarında görülen histolojik değişiklikleri derecelendirmişlerdir (86).

Grade 0, normal mukoza;

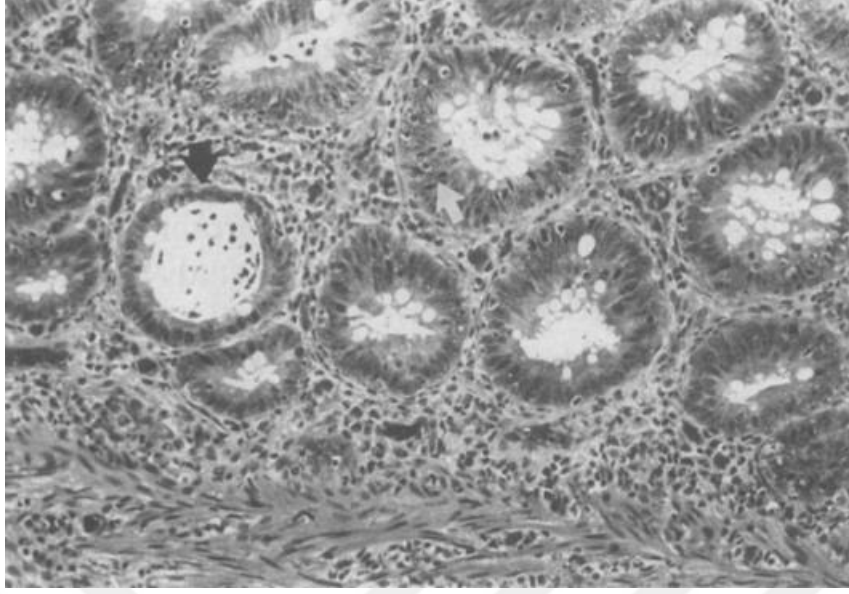
Grade I, kript dilatasyonu veya tutulan müsin ile kript ;

Grade II, yüksek büyütme alanı başına iki veya daha az kript apsesi (Şekil 2.7);

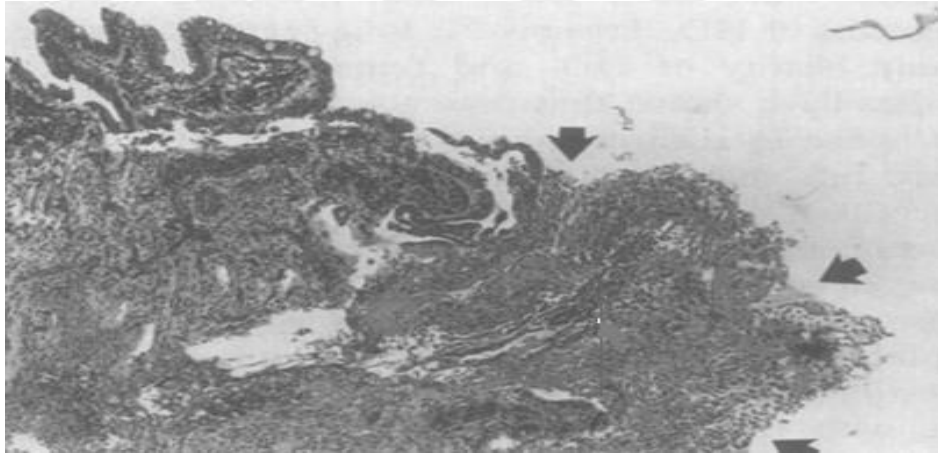
Grade III, çok sayıda kript apsesi;

Grade IV, intraluminal mukozal epitelde fibrinopürülan debris veya ülserasyon (Şekil 2.8);

Grade V. Transmural nekroz veya perforasyon.



Resim 2.7 Grade 2 HEK’nde kript apsesi (ok ile gösterilmiş alan)



Şekil 2.8. Grade 4 HEK’ de fibropürülan mukozal debris ve ülserasyon

2.9.3 KLİNİK

Hirschsprung hastalığının en ciddi komplikasyonu olan HEK’te, ateş, kusma, abdominal distansiyon, zorlu kötü kokulu gaz çıkışı ve pis kokulu ishal ile görülür. Elhalaby ve arkadaşları HEK kliniğini evrelendirmişlerdir. Bu evreleme sistemi hafif hastalıktan (evre 1-sistemik manifestasyon olmayan), şiddetli hastalığa (evre 3-şok tablosu) kadar değişen klinik durumları içermektedir. Literatürde HEK sıklığının farklı bildirilmesinde hastalık dereceleri arasında genel kabul gören bir standart bulunmamasındandır. Bu evrelendirme rutin olarak kullanılmamaktadır. Tablo 2.2’de semptomların genel serilerdeki yüzdeleri verilmiştir (87).

Tablo 2.2 Genel serilerdeki HEK semptomlarının yüzdeleri

İshal (kötü kokulu, patlayıcı)	%80 - 100
Abdominal distansiyon	%30 - 83
Kusma	%10 - 77
Rektal muayenede patlayıcı gaz ve sıvı dışkı atılması	%30-69
Karın ağrısı	%20- 30
Ateş	%11- 50
Uyuşukluk	%30
Bağırsak perforasyonu	%2-5

Ayakta Direkt Karın Grafisi (ADBG)’nde distandü kolon ve birlikte dilate ince bağırsaklar, hava-sıvı seviyeleri, bağırsaklarda duvar kalınlaşması, mukozal düzensizlikler veya perforasyon bulguları görülebilir (Şekil 2.9)(69). Akut HEK vakalarında rektosigmoid bölgede aniden sonlanan gaz distansiyonu ve distalinde gazsızlıkla birlikte olan görünüme cut-off işareti denilmiştir (69). Kontrast enema görüntülemeleri akut evrede perforasyon riski taşır ancak yapılsa mukozada testere dişi manzarasıyla birlikte görülen mukozal ülserasyon ve epitelyal düzensizlikler görüntülenebilir.



Şekil 2.9: 3 yaşında HEK hastasının ADBG tetkikinde bağırsak dilatasyonu görünümü, mukozal kalınlaşma

HEK hastalarında hastalığın şiddetine göre kan tetkiklerinde lökositoz ve periferik yaymada sola kayma gözlenir.

2.9.4 TEDAVİ

HEK tedavisinde hidrasyon çok önemlidir. Akut evre hidrasyonunda öncelikle 20 ml/kg dozdan %0,9 NaCl ile bolus iv sıvı replasmanı hastanın yeterli idrar çıkışı olana kadar devam etmeli ve sonrasında idamede verilecek sıvının 1-1,5 katı olacak şekilde infüzyon yapılmalıdır (88). Karın distansiyonunu azaltmak ve intralüminal kayıpları ölçerek karşılamak için nazogastrik dekompresyon yapılmalıdır, rektal yıkamalarla bağırsakların hem dekomprese edilmesi hem de bakteri kolonizasyonun engellenmesi sağlanmalıdır. Rektal irrigasyon işleminde verilen sıvı en fazla 20 ml/kg olmalıdır. Bu verilen sıvının kalın bir tüp yardımıyla tekrar lümeninden alındığından emin olunmalıdır. Hastanın yaşına göre verilen miktar her seferinde en az 100-150 ml olmalı ve verilen sıvı geri çıkarılmalıdır. Büyük çocuklarda bu miktar 500-1000 ml olması gerekebilir. Rektal irrigasyonlar bağırsaklar dekomprese olana kadar 3-4 kez/gün şeklinde tekrar edilmelidir.

Fulminan hastalık varsa perforasyon riski nedeniyle rektal yıkamalar dikkatle yapılmalı veya bazı riskli hallerde hiç yapılmamalıdır. Rektal yıkamalarla bağırsaklarda etkin dekompresyon oluşmaz ise acilen kolostomi açılması gerekebilir. Kolostomi açılması hastanın neonatal sepsisle ve ilk kez HEK ile başvurduğu hallerde acil olarak karar verilmelidir. Şiddetli HEK vakalarında kolonda pürülan ve gangrenöz görünüm varlığı ile karakterize bağırsak nekrozu gelişebilir ve bu durumlarda kısmi ya da total kolektomi gerekebilir (88). Daha stabil olan olgularda rektal yıkamalarla takip sonrası ile kolonik genişlemesinin normale döndüğü görülebilmektedir.

HEK tedavisini nedeniyle oral alımın uzun süre mümkün olmayacağı hallerde sıvı, enerji, vitamin gereksinimlerini karşılamak için Total Parenteral Nutrisyon (TPN) yapılması gerekebilir. Tüm HEK vakalarında ve özellikle şiddetli vakalarda C. Difficile'yi de içerisine alacak şekilde geniş spektrumlu IV antibiyotik tedavisi başlanır. Antibiyoterapi olarak en sık intravenöz Metronidazole ve/veya Vancomycin tercih edilebilir. C. Difficile toksinlerinin A ve B tiplerinin etkilerini kolonda baskılayan Sakkaromiçes bouldii (Saccharomyces bouldii) tedavisi verilebilir (89). Müsin üretimini artırmak ve bakteriyel translokasyonu engellemek için probiyotik kullanılabilir. Kolestiramin de C. Dif. toksini ve Prostaglandin E (PGE) ye bağlanıp etkili olduğu söylenmektedir. PGE jejunumdan su ve elektrolit salınımını uyarır (88).

HH'da olası HEK atağını preoperatif dönemde önleyebilmek için yapılan rektal irrigasyonlar ile engellenemezse stoma açmak gerekebilir. Preoperatif 3 ay ve postoperatif 1 ay yıkamaların yapılmasının HEK sıklığı ve mortalitesini düşürdüğü gösterilmiştir (78).

Definitif ameliyatlardan sonra oluşabilecek HEK atak sıklığını azaltmak için anal dilatasyonlar, topikal nitrat uygulamaları, proflaktik rektal yıkamalar, sodyum kromoglikat uygulaması, intrasfinkterik botulinum toksin enjeksiyonları, posterior myotomi/miyektomi ve bazen internal sfinkterotomi yapılabileceği söylenmiştir. Postoperatif dönemde obstrüksiyon nedeni olabilecek striktür varlığı ve buna bağlı motilite bozukluğu, distansiyon, HEK durumlarında re-do operasyon önerilebilir (90, 91).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi kliniğinde 2016-2020 yılları arasında HH nedeni ile ameliyat edilen 101 hastanın verileri Erciyes Üniversitesi Hastaneleri arşivinden geriye dönük olarak incelendi. Ameliyatları ve sonrasındaki takipleri kliniğimizde gerçekleşen hastalar çalışmaya dahil edildi. Veri eksikliği nedeniyle çalışmaya 30 hasta dahil edilmedi. Bir hasta kolostomi açılması sonrası takipleri kliniğimizde devam etmediği için istatistiksel analizlerde dışlanmıştır. Dosya kayıtlarından hastanın; cinsiyeti, ek anomali varlığı, aganglionik segment yeri, koruyucu enterostomi açılması, ameliyat yaşı, prematüre olması, verileri kayıt edildi. Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Değerlendirme Kurulu'ndan 04.01.2023 tarihinde 2023/10 karar numarası ile onay alınarak yapıldı.

Tüm hastalarda HH değerlendirmesinde distal kolon grafisi çekildi ve kesin tanı rektal biyopsi ile konuldu. Ameliyatlar beş farklı cerrah tarafından gerçekleştirildi.

Düzeltilici ameliyat sonrası hastalarda anal kanal açıklığı değerlendirilmesinde rektal tuşe ve anal buji kullanıldı.

Hastalara HEK tanısı konulmasında “Klinik skorum sistemi” kullanıldı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. HEK klinik skorumlama sistemi (skorumlamada 10'un üstünde puan alması muhtemel HEK kabul edilir.)

	SKOR
Öykü	
Patlar tarzda diyare	2
Pis kokulu diyare	2
Kanlı ishal	1
Daha önce HEK öyküsü	1
Fizik muayene	
Distansiyon	2
Rektal tuşe sonrası patlar gaz ve gaita çıkışı	2
Periferel perfüzyon bozukluğu	1
Ateş	1
Letarji	1
Radyoloji	
Multipl hava-sıvı seviyeleri	1
Dilate luplar	1
Mukozada testere dişi görüntüsü	1
Rektosigmoid alanda Cut-off işareti	1
Pnömatosis	1
Laboratuvar	
Lökositoz	1
Sola kayma	1
Toplam	20
HEK	>10

Skorumlama sistemine göre 10'un üzerinde puan alan hastalara HEK tanısı aldı. Bu hastalar Teitelbaum ve arkadalarının tariflediği evrelendirme sistemine göre hafif hastalık ya da şiddetli hastalık değerlendirmesi yapıldıktan sonra tedavi başlandı. Hafif vakalarda nazogastrik drenaj, antibiyoterapi, rektal irrigasyon, hidrasyon

uygulandı. Şiddetli HEK vakalarında gelişen sepsis ve septik şok durumlarında bu tedavilere ek olarak yoğun bakım takip gerekliliği açısından değerlendirildi.

3.2. İstatistiksel Yöntemler

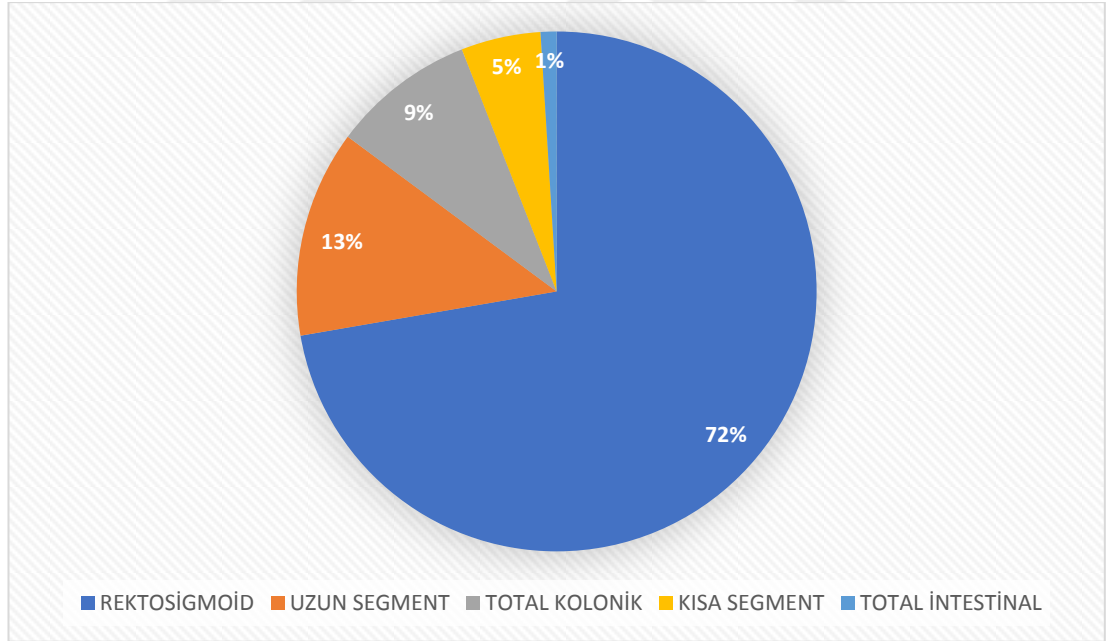
Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. İkili gruplara göre normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Üç ve üzeri gruplara göre normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum - maksimum) olarak kategorik veriler ise frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 16'sı kız ve 85'i erkekti. Yaş ortalamaları kızlarda 6, erkeklerde 6,5 idi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 94'ü matür, 7'si prematüre idi.

Hastaların 73'ünde rektosigmoid, 13'ünde uzun segment, 5'inde kısa segment, 9'unda total kolonik ve birinde total intestinal aganglionozis tespit edildi(Şekil 4.1).

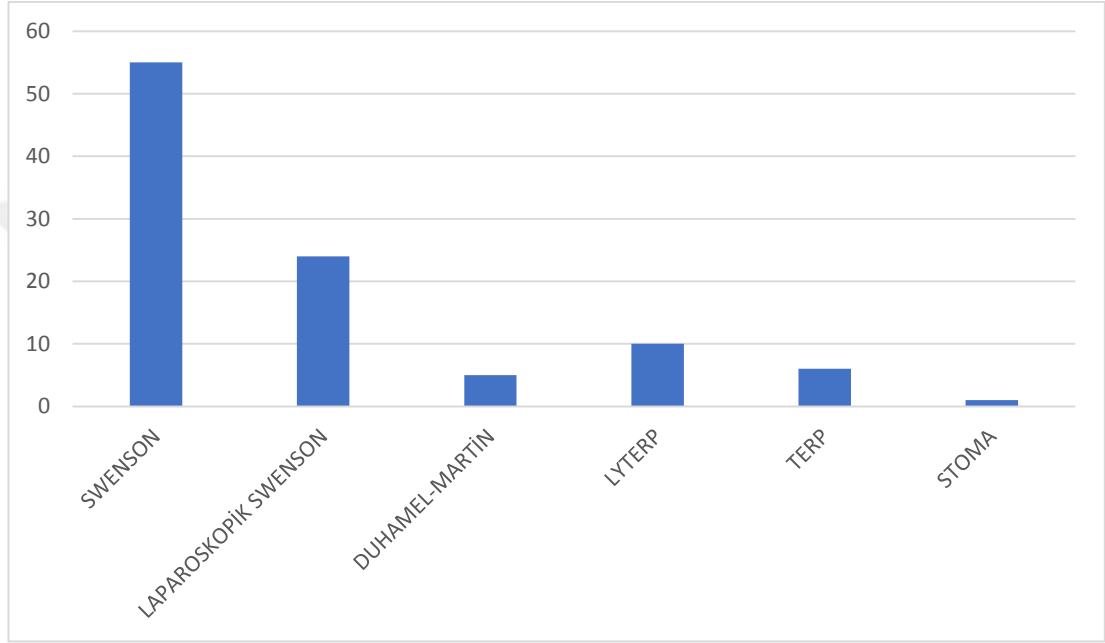


Şekil 4.1. Hastaların aganglionik segment seviyesinin oransal dağılımı

Hastalarda en sık görülen anomali Trizomi 21 idi (n=10). Hastaların üçünde kardiyak anomali, üçünde hipotiroidi, birinde ailevi akdeniz ateşi, birinde batın içi kitle, birinde inmemiş testis, birinde nörofibromatozis tip 1, birinde Mowad Wilson

sendromu, birinde genetik anomali (47 XXY), birinde polidaktili, birinde üreteropelvik bileşke darlığı, birinde nekrotizan enterokolit ve birinde Wegener Granülomatozis mevcuttu.

Down sendromlu hastaların altısında tutulan segment rektosigmoid, biri uzun segment, üçü total kolonik aganglionezis şeklinde bulundu. Down sendromu olan bir olguya duodenal web nedeniyle duodenoduodenostomi yapıldı.



Şekil 4.2. Uygulanan cerrahi yöntemlerinin sayısal dağılımı

Hastalardan 55'ine Swenson, 24'üne Laparoskopik Swenson , 5'ine Duhamel-Martin modifikasyonu, 10'una LYTERP, 6'sına TERP tekniği ile pull through yapıldı ve total intestinal aganglionezis olan bir hastaya stoma açılması sonrasında başka bir merkeze sevk edildi (Şekil 4.2).

Swenson ameliyatı öncesinde 10 hastaya, Duhamel-Martin modifikasyonu yapılan 5 hastaya koruyucu stoma açıldı.

Uzun segment ve biri de total kolonik aganglionezis olan iki hastanın kardeşinde de HH tespit edildi.

Tablo 4.1 Hastaların ameliyat zamanlaması

0-3 ay	47
4-12 ay	12
1-5 yaş	34
6-18 yaş	8

Ameliyat yaşı ortalama 15 ± 22 ay olup, minimum 4 gün ve maksimum 9 yaşıdır.

Tablo 4.2 Pull through tipine göre postoperatif HEK geçirme sıklığı arasındaki ilişki

	Postoperatif HEK		Test İst.	p*
	Ortalama $\pm$ s.sapma	Ortanca (min-mak)		
Pull through Tipi				
Swenson	$1,6 \pm 2,5$	0 (0 - 10)	2,476	0,649
Duhamel-Martin	$3 \pm 4,1$	2 (0 - 10)		
Laparoskopik Swenson	$1,3 \pm 1,8$	1 (0 - 7)		
TERP	$0,3 \pm 0,5$	0 (0 - 1)		
LYTERP	$2,6 \pm 4,6$	1 (0 - 15)		

*Kruskal Wallis testi

Yapılan beş cerrahi teknik ile postoperatif HEK geçirme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,649$)(Tablo 4.1).

Tablo 4.3 Aganglionik segment seviyesine göre toplam HEK geçirme sıklığı arasında ilişki

	Toplam HEK		Test İst.	p*
	Ortalama $\pm$ s.sapma	Ortanca (min-mak)		
Aganglionik segment				
Uzun segment	2 $\pm$ 2,3	2 (0 - 6)	6,791	0,079
Rektosigmoid	2,6 $\pm$ 2,8	2 (0 - 16)		
Total kolon	3,3 $\pm$ 4,6	1 (0 - 11)		
Kısa segment	0,2 $\pm$ 0,4	0 (0 - 1)		

*Kruskal Wallis testi ** Total intestinal aganglionozis seviyesinin gözlem sayısı bir olduğu için karşılaştırmaya dahil edilmemiştir.

Aganglionik segment seviyesi ile toplam HEK geçirme sıklığı arasında anlamlı bir fark yoktur (p=0,079)(Tablo 4.2).

Tablo 4.4 Ameliyat yaşı ile postoperatif HEK geçirme arasında ilişkinin incelenmesi

	Postoperatif HEK	
	r	p
Ameliyat Yaşı (Gün)	-0,141	0,160

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Hastaların ameliyat yaşı ile postoperatif HEK geçirme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p=0,160) (Tablo 4.3).

Tablo 4.5 Aganglionik segment seviyesi ile ek anomali varlığı arasındaki ilişki

	Aganglionik segment seviyesi				Test İst.	p
	Uzun segment	Rektosigmoid	Total kolon	Kısa segment		
Ek anomali						
yok	9 (69,2)	59 (80,8)	6 (66,7)	4 (80,0)	1,607	0,657
var	4 (30,8)	14 (19,2)	3 (33,3)	1 (20,0)		

Pearson ki kare; frekans(yüzde)

Aganglionik segment ile eşlik eden anomali varlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; total kolonik HH olanlarda %33,3, uzun segmentte %30,8, kısa segmentte %20 ve rektosigmoid tipte %19,2 oranında eşlik anomali tespit edilmiştir (Tablo 4.4). Aganglionik segment seviyesine göre eşlik eden anomali varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,657).

Tablo 4.6 Down sendromu ile toplam HEK geçirme sıklığı arasında ilişkinin incelenmesi

	Toplam HEK			
	Ortalama $\pm$ s.sapma	Ortanca (min-mak)	Test İst.	p*
Down Sendromu				
Yok	2 $\pm$ 2,4	1 (0 - 11)	593,5	0,021
Var	4 $\pm$ 3,9	3,5 (0 - 16)		

*Mann Whitney U testi

Down sendromu ile toplam HEK ataklarının sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p=0,021)(Tablo 4.5). Bu analizde Down sendromunun HEK için bir risk faktörü olarak görülmüştür.

Analizlerde diğer ek anomalilerin HEK atağı ile anlamlı ilişkisi bulunmadı (p>0.05).

Tablo 4.7 Hastalara uygulanan ilk ameliyat ve re-do ameliyatlar

İLK AMELİYAT	RE-DO AMELİYAT
Swenson	Sfinkterotomi
Swenson	Kolostomi
Swenson	Kolostomi
Swenson	Sfinkterotomi
Swenson	Botulinum toksin enjeksiyonu
Swenson	Kolostomi
LYTERP	TERP
LYTERP	Sfinkterotomi
LYTERP	Swenson
LYTERP	TERP
Laparoskopik swenson	Swenson
Laparoskopik swenson	Swenson
Duhamel-Martin	Kolostomi
Duhamel-Martin	Kolostomi

HH'a bağı olarak pull through cerrahisi geçirmiş olan hastalar postoperatif dönemde yapılan anal dilatasyon, profilaktik yıkamalara rağmen HEK atakları kontrol altına alınamaz ise tekrar cerrahi işlemler uygulanması gerekebilir (110,111)(Tablo 4.7). Tekrar yapılan operasyonlarda beş hastaya kolostomi açılmış, üç hastaya HEK nedeniyle sfinkterotomi yapılmış, iki hastaya tekrar pull through (Swenson), bir hastaya botulinum toksin enjeksiyonu, bir hastaya TERP yapılmıştır. Bu hastalardan birine perianal fistül ve apse oluşumu nedeniyle kolostomi açılmıştır.

Tablo 4.8 Pull through tipine göre tekrar ameliyat olma ihtiyacı varlığının karşılaştırılması

	Pull through tipi					Test İst.	p
	Swenson	Duhamel Martin	Laparoskopik Swenson	TERP	LYTERP		
Reoperasyon yapılmayan	49 (89,1)	3 (60)	20 (90,9)	6 (100)	6 (60)	10,097	0,039
yapılan	6 (10,9)	2 (40)	2 (9,1)	0 (0)	4 (40)		

Pearson ki kare; frekans(yüzde)

Cerrahi tekniğe göre tekrar ameliyat olma durumunun dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0,039$). Swenson tekniğinde tekrar ameliyat olma oranı %10,9, Duhamel-Martin tekniğinde %40, Laparoskopik Swenson'da %9,1, LYTERP'de %40 olarak bulunmuştur (Tablo 4.8). TERP tekniği ile ameliyat edilen hiçbir hastada tekrar operasyon ihtiyacı olmadı.

HEK tedavisi esnasında şiddetli hastalık olduğu görülen dört vaka yoğun bakım takibinde iken tüm tedavilere rağmen hayatını kaybetti. Bu hastaların ikisi Down sendromuydu.

5. TARTIŞMA

HH, GİS'te ganglion hücrelerinin gelişimsel yokluğuna bağlı fonksiyonel, konjenital bir intestinal obstrüksiyon nedenidir. HH'nda cerrahi tedavi uygulanır. Bu hastalıktaki cerrahi tekniklerin tamamında; IAS kısmen, eksternal anal sfinkter tümüyle korunarak, aganglionik segment çıkarılır ve proksimaldeki ganglionik segment anüse getirilir. HH'nın cerrahi tedavisindeki ilk başarılı yöntem ve sonuç, Swenson ve arkadaşlarının aganglionik segmenti çıkardıktan sonra ganglion (+) olan bağırsak segmentini sirküler şekilde anal sfinktere anastomoz etmeleriyle elde edilmiştir (92). Günümüzde HH için başlıca dört açık cerrahi yöntem ve bunların modifikasyonları uygulanmaktadır. Bunlar: Swenson, Duhamel, Soave ve Rehbein ameliyatlarıdır. Son zamanlarda tek aşamalı yaklaşımın yenidoğanlarda morbiditeyi düşürdüğü görülmüştür (5). Günümüzde, Swenson, Duhamel ve Soave pull through teknikleri tek aşamada laparotomi ile veya laparoskopik destekli olarak başarılı şekilde yapılabilmektedir (9, 93). Rektosigmoid HH'nda TERP uygulanabilirken, uzun segment HH'nda TERP, laparoskopi veya laparotomi yardımıyla yapılabilmektedir (94).

HH'nda laparoskopinin açık cerrahiye göre birçok üstünlüğü bulunmaktadır. Laparoskopik yaklaşım, pelvik yapıların daha ayrıntılı görüntülenmesini sağladığı gibi kozmetik sonuçları da daha iyidir. GİS fonksiyonları daha kısa sürede normale döner. Hastalar ameliyat sonrası erken dönemde beslenir ve daha kısa süre hastanede kalırlar (62, 95).

Hastalığın klasik formunda olguların %70-80'i erkektir (21). Buna karşılık uzun segment HH'nda kız-erkek dağılımı 1:1,3'tür (32, 33). Çalışmamızdaki 101 hastanın

85'i erkek, 16'sı kızdı. Klasik tipteki 73 vakanın 60'ı erkek ve 13'ü kızdı, ve bu değer literatür ile uyumluydu. Prevot'un uzun segment hastalıkta kız ve erkek cinsiyet arasındaki hastalık dağılımı çalışmamızdaki erkek/kız oranı ile uyumlu bulunmadı.

Geniş seriler incelendiğinde aganglionik segmentin, hastaların %51-81'inde rektosigmoid lokalizasyonla sınırlı olduğu, %10-26'sında uzun segment olarak sigmoid lokalizasyonun daha proksimaline kadar uzandığı görülür (3, 5). Tüm kolon vakaların %3-10'unda tutulur ve total kolonik aganglionoziste aganglionik segmentin proksimal ucu, hastaların %76'sında terminal ileuma kadar uzanır. %19'unda ileumun orta kesimlerine ve %5'inde ise jejunuma kadar uzanır. Nadir görülen diğer bir formda tüm gastrointestinal sistemin tutulduğu total intestinal aganglionozistir (9). Çalışmamızdaki hastaların 73'ü rektosigmoid, 13'ü uzun segment, beşi kısa segment, dokuzu total kolonik ve biri total intestinal aganglionozis şeklinde olup bu değerler literatüre uygun bulundu.

HH etiyolojisinde çeşitli genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. HH ile ilişkili olarak RET protoonkogeni, GDNF, NRTN, ECE1, EDN3, EDNRB, SOX10, ZFHX1B, PHOX2B, KIAA1279 genlerinde mutasyonlar saptanmıştır (96). RET mutasyonu ailesel olguların %50'sinde, sporadik olguların %15-35'inde, EDNRB mutasyonu ise tüm Hirschsprung hastalarının %5'inde saptanmıştır (97, 98). Ailesel geçiş total kolonik aganglionozisli hastalarda %15-21 iken ender bir form olan total intestinal aganglionoziste %50'ye ulaşmaktadır (35). Serimizde dokuz hastada total kolonik aganglionozis mevcuttu ve bu hastalardan birinin; total intestinal aganglionozis olan bir hastamızın da kardeşinde HH vardı.

HEK gelişiminde Carneiro ve arkadaşları kız cinsiyetin daha büyük risk altında olduğunu ileri sürmüştür (99). Puri'nin serisinde HEK gelişimi açısından, kız cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olduğunu gösterememiştir (100). Çalışmamızdaki 16 kız hastanın beşinde ve 85 erkek hastanın 42'sinde HEK gelişti, istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunamadı ($p>0,05$).

Hackam, hastaların definitif ameliyat sonrası %32'sinde HEK olduğunu ileri sürmüştür. HEK riskini anastomoz kaçağı, striktür varlığı, ameliyat sonrası

yapışıklıklara bağlı bağırsak obstrüksiyonun oluşması gibi faktörlerin arttırdığını bildirmiştir (70).

Puri'nin, 259 hastalık serisinde bu hastaların %48'inin ameliyat öncesi HEK ile başvurduğu ve %39'unun pull through ameliyatı sonrasında HEK atakları geçirdiği, ameliyat öncesi ve sonrası HEK atağı arasında bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir (101). Çalışmamızda ameliyat öncesinde hastaların %41'inde, sonrasında ise %47'sinde en az bir kez HEK atağı geçirdiği görülmüştür.

Surana ve arkadaşları, rektosigmoid aganglioneoziste HEK insidansını %28, uzun segment ve total kolonik aganglioneoziste %38 olarak bulmuşlardır (83). Uzun segment ve total kolonik olanlarda HEK insidansı %36 bulunmuştur. Rektosigmoid tutulum olan hastalardan çalışmamızda 39 hasta (%53) HEK atağı geçirmiştir. Bu çalışmada aganglionik segment seviyesi ile HEK insidansı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

HH genel olarak ek anomalisi olmayan miadında doğmuş sağlıklı yenidoğanlarda görülen bir hastalıktır. Nörokristopati hastalıklarından birisi olduğu için aynı kökene sahip nöroblastoma ve nörofibromatozis gibi başka hastalıklarla da beraber görülebilmektedir (102). İkedo ve arkadaşları HH'na eşlik edebilecek hastalıkları şu ve görülme sıklığını şu şekilde bildirmişlerdir; Down sendromu (%5-16), intestinal atrezi, rotasyon anomalileri, anorektal malformasyon, mekonyum ileusu, nöronal intestinal displazi gibi gastrointestinal sistem anomalileri (%6), mikrosefali gibi santral sinir sistemi anomalileri, kardiyovasküler sistem anomalileri (%2-8) de HH'na eşlik edebilir (24,103). Çalışmamızdaki hastaların üçünde kardiyak anomali, üçünde hipotiroidi, birinde ailevi akdeniz ateşi, birinde batın içi kitle, birinde inmemiş testis, birinde nörofibromatozis tip 1, birinde Mowad Wilson sendromu, birinde genetik anomali (47 XXY), birinde polidaktili, birinde üreteropelvik bileşke darlığı, birinde nekrotizan enterokolit ve birinde Wegener Granülomatozis mevcuttu. İkedo ve arkadaşlarının 1628 hastalık serisindeki ve çalışmamızdaki ek hastalık oranları ile uyumlu olduğu görüldü (24).

Carneiro ve arkadaşları, majör anomalileri (kardiyak, gastrointestinal, genitoüriner, merkezi sinir sistemi) olan hastalarda %47 olarak tespit ettikleri HEK insidansını Elhalaby'nin majör anomalileri olmayan hastalardaki HEK insidansına kıyasla iki kat

daha yüksek olarak bildirmişlerdir. Benzer şekilde çalışmamızda majör anomalileri olan hastalarda HEK insidansı %50 olarak bulunmuştur. Carneiro, pozitif aile öyküsü olan hastalarda HEK insidansını %57 olarak bulmuştur ve pozitif aile öyküsü olanların uzun segment aganglionezis olma ihtimalinin arttığını belirtmiştir (99). Çalışmamıza dahil ettiğimiz 101 hastanın ikisinin kardeşlerinde de HH mevcut olup, biri uzun segment diğeri total kolonik HH tanısı almıştır ($p>0.05$). Bu hastalar takiplerimizde HEK atağı geçirmemiştir.

Hirschsprung hastalarının prematürlerde daha nadir olduğu düşünülmektedir, Vieten serisinde dört prematür yenidoğanda (hastalarının %5'i) bildirilmiştir ve bu hastalar nekrotizan HEK ile başvurmuş (69). Çalışmamızdaki 101 hastanın 7'si prematür olup bu hastaların biri nekrotizan HEK atağı geçirmesi sonrasında perforasyonla opere edilmişti.

Hastaların çoğu yenidoğan döneminde tanı alırlar. Yapılan çalışmalar, tanı yaşının 1950'li yıllardan günümüze giderek düştüğünü göstermektedir. Hastaların %70-80'i mekonyum çıkaramama, abdominal distansiyon ve safralı kusmayla yeni doğan döneminde tanı alırlar (4). Çalışmamızdaki hastaların %41(n=42)'i yenidoğan döneminde tanı alarak ameliyatları yapıldı.

Parenteral desteklerin kullanıma girmesi ve pediatrik anestezi imkânlarındaki gelişmeler son 30 yılda definitif ameliyatların küçük bebeklerde yapılabilmesine olanak sağlamıştır. Bu sayede, erken dönemde yapılan kolostomi ve sonrasındaki definitif cerrahilerin yerine, yenidoğan ve daha büyük bebeklerde tek seans cerrahiler yapılabilir (104). Pull through yapılamayacak kadar geniş kolonu olan veya malnütrisyonu olan çocuklarda, ilk aşamada kolostomi yapılması uygun bir seçenektir.

Bir seçenek de rektal yıkamalar ile bağırsak çapı küçülmesi sonrasında tek seans ameliyatların yapılabilmesidir. Bu çalışmada geç dönemde başvuran beş hastaya kolostomi açılmıştı.

Down sendromlu hastalarda T hücre sisteminin kalitatif ve kantitatif eksikliği vardır. Bu durum hümmoral bağışıklıkta düzensizlikler ve yetersiz interferon üretimine neden olur(105, 106). Bağışıklık sistemindeki işlev bozukluğunun HEK atağı için güçlü bir

predispozan faktör olduğu bildirilmiştir(107). Bu trizomi 21 hastalarında HEK insidansı farklı serilerde %46-50 sıklığında bildirilmiştir Bu çalışmada Down sendromlu hastalarda HEK insidansı %50 olarak bulunmuş olup, ameliyat öncesi ve sonrası HEK insidansında istatistiksel olarak da anlamlı bir fark bulunmuştur($p<0,05$).

Tarihsel süreçte yayınların bazılarında Duhamel operasyonu sonrası daha düşük oranda HEK'ten bahsedilmişken (99), bazılarında ise Swenson sonrası yüksek insidansla HEK tariflemişlerdir (6, 20, 108). Pullthrough ameliyatında anastomozun daha distale yapılması şeklinde modifiye edilmesiyle de HEK ataklarının görülmeye devam etmesi sonrasında yazarlar olayın operasyon tipi veya zamanıyla ilişkisi olmadığı yorumunu getirmişlerdir. İkedo ve ark. (20) 1628 hastalık serilerinde HEK insidansını Swenson ameliyatı sonrası %35, Duhamel-Martin ameliyatı sonrası %14, Soave ameliyatı sonrası %20, Soave-Boley ameliyatı sonrası %12 olarak raporlamışlardır. Bu çalışmada operasyon prosedürlerine göre postoperatif HEK insidansında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$).

Bu çalışmada hastalara uygulanan ilk cerrahiler sonrasında klinik düzelme olmayıp striktür, HEK atakları gibi nedenlerle re-do ameliyatlar yapılmıştır (Tablo 4.6). Primer pull through tipine göre tekrar ameliyat olma gereksinimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0,039$). Swenson tekniğinde tekrar ameliyat olma oranı %10,9 iken, Duhamel-Martin'de %40, Laparoskopik Swenson'da %9,1, LYTERP'da %40 olarak elde edilmiştir (Tablo 4.7). TERP ameliyatı sonrasında hiçbir hastada tekrar operasyon ihtiyacı olmamıştır ($p>0,05$).

Anal stenoz, pull-through ameliyatları sonrası %3-35 oranında görülür (109). Etiyolojisinde rektal kafın kontraktürü, teknik komplikasyonlar, anastomoz bölgesinde iskemi, anastomoz kaçağı ya da bunların kombinasyonu rol oynamaktadır. Anastomoz darlığı kabızlık ile kendini gösterir ve rektal muayene ile rahatlıkla tanısı konabilir.

Pull through sonrası IAS spazmı da HEK etyolojisinde suçlanmıştır . Ancak bazı hastaların pull through sonrası asla gevşeme refleksini kazanamadıkları da bildirilmektedir. Bu hastalara botulinum toksin enjeksiyonu denenebilir (109). Çalışmamızda pullthrough sonrasında HEK atağı geçiren bir hastaya botulinum

toksin enjeksiyonu uygulanması sonrasında takiplerimizde tekrar HEK atağı görülmedi.

Tekrarlayan HEK tedavisinde lateral internal sfinkterotomi, obstrüksiyon bulguları için kullanılmakta olup, sonuçları karmaşıktır (110). Swenson 27 hastada kullanmış etkisiz bulmuştur (22). Polley üç hastada başarılı bulmuş ama geç sonuçları bildirmemiştir (111). Çalışmamızda postoperatif HEK atağı geçiren üç hastaya sfinkterotomi uygulanmış ve sonrasında atak görülmemiştir. Bu hastaların birinde işlem sonrası fekal inkontinans gelişmiştir.

HH'nın cerrahi tedavisi sonrası ortaya çıkan komplikasyonlar erken ve geç komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Erken komplikasyonlar arasında yara enfeksiyonu, anastomoz darlığı, anastomoz kaçağı, pelvik apse, sterkoral fistül, stomal komplikasyonlar, pull through yapılan segmentin retraksiyonu; geç komplikasyonlar arasında ise kabızlık, HEK, inkontinans ve soiling yer almaktadır. Ancak kimi komplikasyonlar her iki süreçte de görülebilmektedir. Yara enfeksiyonu, kanama, darlık, kolonik obstrüksiyon, stomal komplikasyonlar ise HH'ndan bağımsız tüm cerrahi uygulamalar sonrası görülebilmektedir. Komplikasyonların çoğu ilk aylar içinde ortaya çıkmakta ve zaman içinde düzelme göstermektedir.

6. SONUÇLAR

HH'da HEK atağı gelişmesinde rol aldığı düşünülen faktörlerin değerlendirildiği bu çalışmada elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

1-Down sendromlu hastaların pull through ameliyatı öncesi ve sonrası HEK insidansında artış bulunmuştur. Diğer ek anomalilerin HEK sıklığına etkisi görülmedi.

2- Primer pull through tekniği olarak Duhamel-Martin uygulanan hastalarda HEK atakları sonrası tekrar ameliyat olma gereksiniminin daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

3-Aganglionik segment seviyesi ile HEK gelişme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

4-Operasyon prosedürlerine göre postoperatif HEK sıklığında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

7. KAYNAKLAR

1. Klein MD, Coran AG, Wesley JR, Drongowski R. Hirschsprung's disease in the newborn 1984;19:370-4.
2. Sieber WK WK, Randolph JG, Ravitch MM, O'Neil JA, Rowe MI Hirschsprung's disease. Pediatric surgery. Chicago: Medical Publishers; 1986. p. 995-1019.
3. Swenson O. Swenson's pediatric surgery 1990. 555-78 p.
4. Lister J TP. Hirschsprung's disease. In: Lister J, Irving IM (eds). Neonatal surgery. 3 ed: London: Butterworth and Co. Publisher Ltd; 1990. 523-70 p.
5. AC B. Hirschsprung hastalığı. Başaklar AC (ed). Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları. 1 ed. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006. 605-54 p.
6. Kleinhaus S, Boley SJ, Sheran M, Sieber W. Hirschsprung's disease a survey of the members of the surgical section of the American academy of pediatrics 1979;14:588-97.
7. Rescorla FJ, Morrison AM, Engles D, West KW, Grosfeld J. Hirschsprung's disease: Evaluation of mortality and long-term function in 260 cases 1992;127:934-42.
8. Marty TL, Seo T, Matlak ME, Sullivan JJ, Black RE, Johnson D. Gastrointestinal function after surgical correction of Hirschsprung's disease: long-term follow-up in 135 patients 1995;30:655-8.
9. Bickler SW, Harrison MW, Campbell TJ, Campbell J. Long-segment Hirschsprung's disease 1992;127:1047-51.
10. Okamoto E, Ueda T. Embryogenesis of intramural ganglia of the gut and its relation to Hirschsprung's disease 1967;2:437-43.
11. Douarin N, Teillet M. The migration of neural crest cells to the wall of the digestive tract in avian embryo 1973;30:31-48.

12. Fujimoto T, Hata J, Yokoyama S, Mitomi T. A study of the extracellular matrix protein as the migration pathway of neural crest cells in the gut: analysis in human embryos with special reference to the pathogenesis of Hirschsprung's disease 1989;24:550-6.
13. Wattchow D, Furness J, Costa M, Hutson J, Little K. The distributions and coexistence of peptides in nerve fibres of large bowel affected by Hirschsprung's disease 1991;6:322-32.
14. Schäppi M, Staiano A, Milla P, et al. A practical guide for the diagnosis of primary enteric nervous system disorders 2013;57:677-86.
15. Knowles CH, De Giorgio R, Kapur RP, et al. Gastrointestinal neuromuscular pathology: guidelines for histological techniques and reporting on behalf of the Gastro 2009 International Working Group 2009;118:271-301.
16. DOĞRUYOL H. Hirschsprung hastalığı varyantları 2018;32:152-60.
17. Fujimoto T, Puri P, Miyano T. Abnormal peptidergic innervation in internal sphincter achalasia 1992;7:12-7.
18. Schnaufer L. Hirschsprung's disease 1976;56:349-59.
19. Bodian M, Stephens FD, Ward B. Hirschsprung's disease and idiopathic megacolon 1949;253:6-11.
20. Ikeda K, Goto S. Diagnosis and treatment of Hirschsprung's disease in Japan. An analysis of 1628 patients 1984;199:400.
21. Sherman JO, Snyder ME, Weitzman JJ, et al. A 40-year multinational retrospective study of 880 Swenson procedures 1989;24:833-8.
22. Swenson O, Sherman JO, Fisher J. Diagnosis of congenital megacolon: an analysis of 501 patients 1973;8:587-94.
23. Raffensperger J, Connectuit. Appleton-Lange. Anorectal anomalies 1990.
24. Ikeda K, Goto S. Total colonic aganglionosis with or without small bowel involvement: an analysis of 137 patients 1986;21:319-22.
25. Holcomb GW, Murphy JP, Ostlie DJ. Ashcraft's Pediatric surgery e-book: Elsevier Health Sciences; 2014.
26. Elema J, De Vries J, Vos L. Intensity and proximal extension of acetylcholinesterase activity in the mucosa of the rectosigmoid in Hirschsprung's disease 1973;8:361-8.

27. Ikawa H, Yokoyama J, Morikawa Y, Hayashi A, Katsumata K. A quantitative study of acetylcholine in Hirschsprung's disease 1980;15:48-52.
28. Touloukian RJ, Aghajanian G, Roth R. Adrenergic hyperactivity of the aganglionic colon 1973;8:191-5.
29. Touloukian RJ, Morgenroth III VH, Roth R. Sympathetic neurotransmitter metabolism in Hirschsprung's disease 1975;10:593-8.
30. Holschneider A, Meier-Ruge W, Ure B. Hirschsprung's disease and allied disorders-a review 1994;4:260-6.
31. Teitelbaum D. Hirschsprung's disease and related neuromuscular disorders of the intestine 1998:1381-424.
32. Öztürk H, Otçu S, Önen A, Dokucu Aİ, Gedik Ş, Yücesan S. Hirschsprung hastalığı: 18 yıllık deneyimimiz 2002;16:101-6.
33. Prevot J, Bodart N, Babut J, Mourot M. Hirschsprung's disease with total colonic involvement. Therapeutic problems 1972;4:63-89.
34. Anderson KD, Chandra R. Segmental aganglionosis of the appendix 1986;21:852-4.
35. Badner JA, Sieber W, Garver K, Chakravarti A. A genetic study of Hirschsprung disease 1990;46:568.
36. Edery P, Lyonnet S, Mulligan LM, et al. Mutations of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease 1994;367:378-80.
37. Ure B, Holschneider A, Meier-Ruge W. Neuronal intestinal malformations: a retro-and prospective study on 203 patients 1994;4:279-86.
38. Kenny SE, Tam PK, Garcia-Barcelo M, editors. Hirschsprung's disease. Seminars in pediatric surgery; 2010: Elsevier.
39. Clark D. Times of first void and first stool in 500 newborns 1977;60:457-9.
40. BAŞAKLAR AC, Nuri K, Sönmez K. Indefinite Causes of Gasrointestinal Perforation in Neonates 1991;2.
41. Soper RT, Opitz J. Neonatal pneumoperitoneum and Hirschsprung's disease 1962;51:527-33.
42. Wald A, Chandra R, Chiponis D, Gabel S, nutrition. Anorectal function and continence mechanisms in childhood encopresis 1986;5:346-51.
43. GÜRÜNLÜOĞLU K. Mehmet DEMİRCAN. türkiye klinikleri. 2019;1:54-62.

44. Evans W, Willis R, radium therapy,, medicine n. Hirschsprung's disease; the roentgen diagnosis in infants 1957;78:1024-48.
45. Rosenfield NS, Ablow R, Markowitz R, et al. Hirschsprung disease: accuracy of the barium enema examination 1984;150:393-400.
46. Taxman TL, Yulish BS, Rothstein F. How useful is the barium enema in the diagnosis of infantile Hirschsprung's disease? 1986;140:881-4.
47. Jamieson DH, Dundas SE, Belushi SA, Cooper M, Blair G. Does the transition zone reliably delineate aganglionic bowel in Hirschsprung's disease? 2004;34:811-5.
48. C B. Yenidoğanın Cerrahi Hastalıkları: Palme yayıncılık; 1994.
49. Mishalany HG, Woolley M. Postoperative functional and manometric evaluation of patients with Hirschsprung's disease 1987;22:443-6.
50. Keshtgar A, Ward H, Clayden G, De Sousa N. Investigations for incontinence and constipation after surgery for Hirschsprung's disease in children 2003;19.
51. Aldridge R, Campbell P. Ganglion cell distribution in the normal rectum and anal canal A basis for the diagnosis of Hirschsprung's disease by anorectal biopsy 1968;3:475-90.
52. Martin LW, Landing BH, Nakai H. Rectal biopsy as an aid in the diagnosis of diseases of infants and children 1963;62:197-202.
53. Reding R, De Goyet JDV, Gosseye S, et al. Hirschsprung's disease: a 20-year experience 1997;32:1221-5.
54. Thomas Jr C, Gynecology, Obstetrics. Posterior sphincterotomy in Hirschsprung's disease 1967;124:365-6.
55. Martin L. Surgical management of total colonic aganglionosis 1972;176:343.
56. Swenson O, Bill A. Resection of rectum and rectosigmoid with preservation of the sphincter for benign spastic lesions producing megacolon An experimental study 1948;24:212-20.
57. Avci V, Beger B. Hirschsprung Hastalığı: Duhamel-Martin Deneyimlerimiz 2018;25:355-9.
58. Bufo AJ, Chen MK, Shah R, Gross E, Cyr N, Lobe T. Analysis of the Costs of Surgery for Hirschsprung's Disease: One-Stage Laparoscopic Pull-Through Versus Two-Stage Duhamel Procedure 1999;38:593-6.

59. Karaca İ, Karkiner A, Türk E, et al. Hirschsprung Hastalığında Duhamel-Martin ve transanal endorektal pull through ameliyatlarının sonuçlarının karşılaştırılması 2007;21:20-4.
60. Mao Y-z, Tang S-t, Li S. Duhamel operation vs. transanal endorectal pull-through procedure for Hirschsprung disease: A systematic review and meta-analysis 2018;53:1710-5.
61. Duhamel B. New operation for congenital megacolon: retrorectal and transanal lowering of the colon, and its possible application to the treatment of various other malformations 1956;64:2249-50.
62. Georgeson KE, Robertson DJ, editors. Laparoscopic-assisted approaches for the definitive surgery for Hirschsprung's disease. Seminars in pediatric surgery; 2004: Elsevier.
63. O'Neill JA. Principles of pediatric surgery: Mosby Incorporated; 2004.
64. Zhang SC, Bai YZ, Wang W, Wang W. Clinical outcome in children after transanal 1-stage endorectal pull-through operation for Hirschsprung disease 2005;40:1307-11.
65. Shehata SM, El-Banna IA, Gaber AA, El-Samony AM, Attia M. Long-term evaluation of modified lateral anorectal myomectomy for low-segment hirschsprung disease 1998;133:269-71.
66. Udassin R, Nissan S, Lerna O, Hod G. The mild form of Hirschsprung's disease (short segment): fourteen-years experience in diagnosis and treatment 1981;194:767.
67. Gosain A. Established and emerging concepts in Hirschsprung's-associated enterocolitis 2016;32:313-20.
68. Pini Prato A, Rossi V, Avanzini S, Mattioli G, Disma N, Jasonni V. Hirschsprung's disease: what about mortality? 2011;27:473-8.
69. Vieten D, Spicer R, editors. Enterocolitis complicating Hirschsprung's disease. Seminars in pediatric surgery; 2004: Elsevier.
70. Hackam DJ, Filler R, Pearl R. Enterocolitis after the surgical treatment of Hirschsprung's disease: risk factors and financial impact 1998;33:830-3.
71. Blane C, Elhalaby E, Coran A. Enterocolitis following endorectal pull-through procedure in children with Hirschsprung's disease 1994;24:164-6.

72. ÇELİK A. Hirschsprung enterokoliti (HEK).Çoc. Cer. Derg. 2018;32(3):136-147 doi:10.5222/JTAPS.2018.136
73. Engum SA, Grosfeld JL, editors. Long-term results of treatment of Hirschsprung's disease. Seminars in pediatric surgery; 2004: Elsevier.
74. Austin KM, editor. The pathogenesis of Hirschsprung's disease-associated enterocolitis. Seminars in pediatric surgery; 2012: Elsevier.
75. Keita åv, Söderholm J, Motility. The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors 2010;22:718-33.
76. Teitelbaum DH, Caniano DA, Qualman S. The pathophysiology of Hirschsprung's-associated enterocolitis: importance of histologic correlates 1989;24:1271-7.
77. Hanimann B, Inderbitzin D, Briner J, Sacher P. Clinical relevance of Hirschsprung-associated neuronal intestinal dysplasia (HANID) 1992;2:147-9.
78. Aslam A, Spicer R, Corfield A. Turnover of radioactive mucin precursors in the colon of patients with Hirschsprung's disease correlates with the development of enterocolitis 1998;33:103-5.
79. Buisine M, Devisme L, Savidge T, et al. Mucin gene expression in human embryonic and fetal intestine 1998;43:519-24.
80. Wilson-Storey D, Scobie W. Impaired gastrointestinal mucosal defense in Hirschsprung's disease: a clue to the pathogenesis of enterocolitis? 1989;24:462-4.
81. Imamura A, Puri P, O'Briain D, Reen D. Mucosal immune defence mechanisms in enterocolitis complicating Hirschsprung's disease 1992;33:801-6.
82. Thomas D, Fernie D, Bayston R, Spitz L, Nixon H. Enterocolitis in Hirschsprung's disease: a controlled study of the etiologic role of *Clostridium difficile* 1986;21:22-5.
83. Surana R, Quinn F, Puri P. Evaluation of risk factors in the development of enterocolitis complicating Hirschsprung's disease 1994;9:234-6.
84. Rintala R, Lindahl H. Sodium cromoglycate in the management of chronic or recurrent enterocolitis in patients with Hirschsprung's disease 2001;36:1032-5.

85. Rietra P, Slaterus K, Zanen H, Meuwissen S. Clostridial toxin in faeces of healthy infants 1978;312:319.
86. Elhalaby EA, Teitelbaum DH, Coran AG, Heidelberger K. Enterocolitis associated with Hirschsprung's disease: a clinical histopathological correlative study 1995;30:1023-7.
87. Vieten D, Spicer R. Enterocolitis complicating Hirschsprung's disease. *Seminars in pediatric surgery*. 2004;13:263-72.
88. Frykman PK, Short SS, editors. Hirschsprung-associated enterocolitis: prevention and therapy. *Seminars in pediatric surgery*; 2012: Elsevier.
89. Pastor AC, Osman F, Teitelbaum DH, Caty MG, Langer J. Development of a standardized definition for Hirschsprung's-associated enterocolitis: a Delphi analysis 2009;44:251-6.
90. Levitt MA, Dickie B, Peña A, editors. Evaluation and treatment of the patient with Hirschsprung disease who is not doing well after a pull-through procedure. *Seminars in pediatric surgery*; 2010: Elsevier.
91. 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 2000;232:372.
92. Swenson O. Partial internal sphincterectomy in the treatment of Hirschsprung's disease 1964;160:540.
93. Curran TJ, Raffensperger J. Laparoscopic Swenson pull-through: a comparison with the open procedure 1996;31:1155-7.
94. Peterlini FL, Martins J. Modified transanal rectosigmoidectomy for Hirschsprung's disease: clinical and manometric results in the initial 20 cases 2003;38:1048-50.
95. Hau BD, Quynh TA, Anh VH, Liem N, Techniques AS. Early and late outcomes of primary laparoscopic endorectal colon pull-through leaving a short rectal seromuscular sleeve for Hirschsprung disease 2011;21:81-3.
96. Griseri P, Bachetti T, Puppo F, et al. A common haplotype at the 5' end of the RET proto-oncogene, overrepresented in Hirschsprung patients, is associated with reduced gene expression 2005;25:189-95.
97. Puri P, disorders a. Hirschsprung's disease: clinical generalities 2000:129-36.

98. Stewart DR, von Allmen D. The genetics of Hirschsprung disease 2003;32:819-37.
99. Carneiro P, Brereton R, Drake D, Kiely E, Spitz L, Turnock R. Enterocolitis in Hirschsprung's disease 1992;7:356-60.
100. Menezes M, Puri P. Long-term outcome of patients with enterocolitis complicating Hirschsprung's disease 2006;22:316-8.
101. Menezes M, Puri P. Long-term clinical outcome in patients with Hirschsprung's disease and associated Down's syndrome 2005;40:810-2.
102. Clausen N, Andersson P, Tommerup N. Familial occurrence of neuroblastoma, von Recklinghausen's neurofibromatosis, Hirschsprung's agangliosis and jaw-winking syndrome 1989;78:736-41.
103. Akgür FM, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Colonic atresia and Hirschsprung's disease association shows further evidence for migration of enteric neurons 1993;28:635-6.
104. Cilley RE, Statter MB, Hirschl RB, Coran A. Definitive treatment of Hirschsprung's disease in the newborn with a one-stage procedure 1994;115:551-6.
105. Levin S. The immune system and susceptibility to infections in Down's syndrome 1987;246:143-62.
106. Nair MP, Schwartz S, immunopathology. Association of decreased T-cell-mediated natural cytotoxicity and interferon production in Down's syndrome 1984;33:412-24.
107. Burgio G. Down syndrome: a model of immunodeficiency 1983;19:325-7.
108. Moore S, Albertyn R, Cywes S. Clinical outcome and long-term quality of life after surgical correction of Hirschsprung's disease 1996;31:1496-502.
109. Teitelbaum DH, Coran AG, editors. Reoperative surgery for Hirschsprung's disease. Seminars in pediatric surgery; 2003: Elsevier.
110. Vorm HN, Jensen SI, Qvist N. Lateral sphincteromyotomy in patients with outlet obstruction after surgery for Hirschsprung's disease and short-segment disease 2002;18:368-70.

111. Polley Jr TZ, Coran AG, Wesley J. A ten-year experience with ninety-two cases of Hirschsprung's disease. Including sixty-seven consecutive endorectal pull-through procedures 1985;202:349.
112. Meinds, Rob J., Monika Trzpis, and Paul MA Broens. "Anorectal manometry may reduce the number of rectal suction biopsy procedures needed to diagnose Hirschsprung disease." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 67.3 (2018): 322-327.

