

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HİRSCHSPRUNG HASTALIĞINDA YENİDOĞAN DÖNEMİ VE
SONRAKİ DÖNEMDE YAPILAN TRANSANAL PULL-
THROUGH AMELİYATININ TEDAVİ SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

**ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Dr. Nil Yaşam TAŞTEKİN

**ANKARA
2018**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HİRSCHSPRUNG HASTALIĞINDA YENİDOĞAN DÖNEMİ VE
SONRAKİ DÖNEMDE YAPILAN TRANSANAL PULL-
THROUGH AMELİYATININ TEDAVİ SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Nil Yaşam TAŞTEKİN

**ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Hüseyin DİNDAR**

**ANKARA
2018**

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Nil Yaşam TAŞTEKİN	Tarih: 13 / 06 / 2018
Anabilim/Bilim Dalı : Çocuk Cerrahisi	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Hüseyin DİNDAR	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Hirschsprung Hastalığında Yenidoğan Dönemi ve Sonraki Dönemde yapılan Transanalpull-Throug Ameliyatının Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı



Prof.Dr.Hüseyin DİNDAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

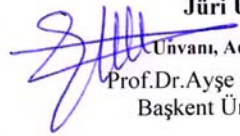
Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı


Prof.Dr.Meltem KOLOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı


Prof.Dr.Ayşe Ebru ABALI
Başkent Üniversitesi

ÖNSÖZ

İdealimdeki mesleği yapmak üzere bulunduğum Ankara Üniversitesi Çocuk Cerrahisi ailesinde hem tez çalışmam boyunca hem geriye kalan eğitimim süresince tüm beceri ve tecrübelerini en ince ayrıntılarıyla bana aktaran, her paylaşımında ne kadar şanslı olduğumu hissettiren, meslek hayatım boyunca da her anlamda örneğim olacak olan asistanı olmaktan gurur duyduğum, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hüseyin DİNDAR'a,

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında büyük bir sabırla bana yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen izlenecek farklı yollar olduğunu bana öğreten Prof. Dr. Tanju AKTUĞ'a, hem cerrahi hemde hayatla ilgili tüm tecrübelerini bize aktaran bir hocadan öte bizlere öncelikle bir baba gibi yaklaşan ve hayatımızı yönlendirmemizde çok büyük emeği olan Prof. Dr. Ahmet Murat ÇAKMAK'a, her başımız sıkıştığında çekinmeden arayabildiğimiz ve yardımımıza koşup gelen, desteğini bizden hiçbir zaman esirgemeyen ablamız Prof. Dr. Meltem BİNGÖL-KOLOĞLU'na ve hayatımıza nasıl iyi bir cerrah olunacağından öte nasıl iyi bir insan olunacağı ile ilgili en temel eğitimleri veren hayatın her alanında bizi koruyup kollayan ve destek olan abimiz Prof. Dr. Aydın YAĞMURLU'ya,

Çocuk cerrahisi hayatındaki ilk adımlarımı atarken hep yanımda olan, ilk ameliyatlarımı bana yaptıran, geniş bilgisi ve tecrübesi ile her zaman destek olan, işini büyük bir titizlikle ve iyi yapmayı kendisinden öğrendiğim ablam Doç. Dr. Gülnur GÖLLÜ BAHADIR'a ve uzmanım olarak büyük bir hoşgörü ve destek ile her şeyi öğreten ve her zaman yanımda olduğunu hissettiren, hayatımın her aşamasında güvenini hissedeceğim abim Uzm. Dr. Ufuk ATEŞ'e;

Asistanlık hayatım boyunca beraber çalışmaktan keyif aldığım, desteklerini benden esirgemeyen ve eğitimimde çok büyük katkıları olan kıdemlilerim Uzm. Dr. Gönül KÜÇÜK ERENSU'ya, Uzm. Dr. Bilge TÜREDİ'ye, Uzm. Dr. Ferid KHANMAMMADOV'a, Uzm. Dr. Fuad MAMMADOV'a ve her türlü çömez eğitiminde üzerimde çok emeği olup aynı zamanda da dostum olan Uzm. Dr. Ergun ERGÜN'e, ilk çömezim olup sonrasında kendisine farklı bir yol seçmiş olan ancak arkadaşlığını ve desteğini benden esirgemeyen Dr. Hakan TUZLALI'ya, hiçbir

konuda desteklerini esirgememiş olan, asistanlık hayatıma renk katan çömezlerim ve arkadaşlarım Dr. Coşkun ÖZBİÇER'e, Dr. Kutay BAHADIR'a, Dr. Anar QURBANOV'a, Dr. Sümeyye SÖZDUYAR'a, Dr. Aynur GURBANOVA'ya, Dr. Fırat SERTTÜRK'e, Dr. Anar CEFEROV'a ve Dr. Mehmet İleriş UYAN'a,

Herşeyden önce bize annelik ve ablalık yapan, her sıkıntılı zamanımızda yanımızda olan başhemşiremiz Gamze GÜLEZ GEDİK olmak üzere, bizlerin üzerindeki yükü hafifletmek için durmadan çalışan arkadaşlarımız, kardeşlerimiz haline gelen hemşirelerimize, klinikteki elimiz ayağımız olan tüm sekreter ve personellerimize, ameliyathanede kendimizi yalnız hissettirmeyen başta Doç. Dr. Özlem Selvi Can olmak üzere tüm anestezi ekibine, ameliyathane hemşire, personel ve sekreterlerine,

Beni özenle büyütüp okutarak bugünlere gelebilmeme imkân sağlayan, hayatımın ve eğitimimin her aşamasında yanımda olan, bana sonsuz güvenleri ile başarmamı sağlayan Annem Gülümser TAŞTEKİN'e, Babam Kamuran TAŞTEKİN'e ve kardeşim Deniz Can TAŞTEKİN'e; tüm dostlarım ve arkadaşlarıma, teşekkür ederim.

Dr. Nil Yaşam TAŞTEKİN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anorektal Bölge Embriyolojisi.....	3
2.2. Anorektal Bölge Anatomisi	4
2.2.1. Pelvik Taban Ve Anal Sfinkter Anatomisi	5
2.2.2. İnternal Anal Sfinkter	6
2.2.3. Eksternal Anal Sfinkter.....	6
2.2.4. Anorektal Bölgenin Damarları ve Sinirleri.....	7
2.2.4.1. Arterler.....	7
2.2.4.2. Venler	8
2.2.4.3. Lenfatik drenaj.....	8
2.2.4.5. İnnervasyon	8
2.3. Anorektal Fizyoloji ve Anal Kontinans Fizyolojisi.....	9
2.3.1. Anal Kontinansı Etkileyen Faktörler	10
2.3.1.1. Anorektal yüksek basınç hattı.....	10
2.3.1.2. Anorektal açığı ve flap valv.....	10
2.3.1.3. Rektal kompliyans, kapasite ve motilite.....	11
2.3.1.4. Anorektal refleksler	11
2.3.1.5. Kolonik geçiş zamanı, gaita hacim ve kıvamı.....	12
2.4. Hirschsprung Hastalığı	12
2.4.1. Tarihçe	12
2.4.2. Görülme sıklığı	13

2.4.3.	Embriyoloji	13
2.4.5.	Etiyoloji	14
2.4.6.	HH'da Görülen Genetik Anomaliler ve Hastalığın Patogenezindeki Moleküler Temelleri.....	16
2.4.7.	Hastalığın Patofizyolojik Özellikleri	18
2.4.8.	Tanı	20
2.4.9.	Görüntüleme Yöntemleri	21
2.4.10.	Anorektal Manometri.....	23
2.4.11.	Rektal Biyopsi.....	24
2.4.12.	Ayrırcı Tanı.....	24
2.4.13.	Eşlik Eden Anomaliler.....	26
2.4.14.	Tedavi	27
2.4.14.1.	Tıbbi tedavi.....	27
2.4.14.2.	Cerrahi tedavi	27
2.4.14.3.	Swenson ameliyatı (Abdominoperineal pull-through)	28
2.4.14.4.	Duhamel ameliyatı (Retrorektal pull-through)	28
2.4.14.5.	Duhamel -Martin ameliyatı	29
2.4.14.6.	Soave ameliyatı (Endorektal pull-through)	29
2.4.14.7.	Rehbein operasyonu (Derin anterior rezeksiyon).....	30
2.4.14.8.	Transanal endorektal pull-trough.....	30
2.4.14.9.	Laparoskopi yardımlı transanal endorektal pull-through (LERP)	31
3.	HASTALAR VE YÖNTEM.....	33
3.1.	Çalışma protokolü ve Etik Onay	33
3.2.	Çalışma Grubu	33
3.3.	Cerrahi Yöntem	33
3.4.	Verilerin Toplanması	34
3.5.	Kısa ve Uzun Dönem Sonuçların Değerlendirilmesi	34
3.6.	İstatistiksel Değerlendirme	37
4.	BULGULAR.....	38
4.1.	Demografik Özellikler ve Ek Anomaliler	38

4.2. Ameliyat Öncesi Tetkikler.....	39
4.3. Ameliyat Verileri, Beslenme Zamanı ve Hastanede Yatış Süresi.....	39
4.4. Ameliyat Yöntemleri	41
4.5. Ameliyat Sonrası Komplikasyonlar ve Reoperasyonlar.....	41
4.6. Kısa Dönem Takip Sonuçları	42
4.7. Uzun Dönem Takip Sonuçları	42
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	53
ÖZET	54
SUMMARY	56
KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR

ADBG	: Ayakta direkt batın grafisi
EAS	: Eksternal anal sfinkter
END	: Endotelin
ENDRB	: Endotelin reseptör bağlayıcı protein
GDNF	: Glial hücre kökenli nörotropik faktör
HH	: Hirschsprung hastalığı
İAS	: İnternal anal sfinkter
LERP	: Laparoskopî yardımcı transanal endorektal pull-through
MEN	: Multiple endokrin neoplazi
NCAM	: Nöral hücre adezyon molekülleri
PICSS	: Pediatrik inkontinans ve konstipasyon skörlama sistemi
RAİR	: Rektoanal inhibitör refleks
TERP	: Transanal endorektal pull-through

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Nörokristopatilerin sınıflandırılması.....	15
Tablo 2. Pediatrik İnkontinans ve Konstipasyon Skorlama Sistemi (PICSS)	36
Tablo 3. Yaşa göre ortalama normal konstipasyon skorları (NKS) ve güven aralıkları.....	36
Tablo 4. Wexner inkontinans derecelendirme skalası.....	37
Tablo 5. Roma III konstipasyon kriterleri	37
Tablo 6. Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri.....	38
Tablo 7. Ek anomaliler	38
Tablo 8. Grupların ek anomali dağılımı	39
Tablo 9. Ameliyat verileri, beslenme zamanı ve hastanede yatış süreleri.....	40
Tablo 10. Ameliyat verileri, beslenme zamanı ve hastanede yatış sürelerinin gruplar arası karşılaştırması	40
Tablo 11. Ameliyat yöntemleri.....	41
Tablo 12. Ameliyat sonrası komplikasyonlar.....	41
Tablo 13. Gruplar arası komplikasyon oranları.....	42
Tablo 14. Kısa dönem sonuçlar	42
Tablo 15. Uzun dönem sonuçlar.....	43
Tablo 16. İnkontinans ve konstipasyon tespit edilen olguların gruplar arası karşılaştırması	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Kloakayı oluşturan yapıların evrimi	3
Şekil 2. Gelişim evrelerinde embriyonun kloakal bölgesinin görünümü.....	4
Şekil 3. Cerrahi ve anatomik anal kanalın sınırları	5
Şekil 4. Levator ani'yi oluşturan kas grupları	6
Şekil 5. Anal kanal, distal rektum ve sfinkterlerin frontal kesitte şematik görüntüsü.....	7
Şekil 6. ADBG	24
Şekil 7. Opaklı kolon grafisi	23
Şekil 8. Yenidoğanlarda LERP trokar girişleri	32
Şekil 9. LERP trokar girişleri.....	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hirschsprung hastalığı (HH), bağırsağın gelişimi sırasında nöral krest hücrelerinin göçünün kesintiye uğraması sonucu oluşan ve ciddi şekilde morbiditeye neden olarak, tıbbi harcamalara yük getiren bir motor fonksiyon bozukluğudur. Bunun sonucu olarak kalın bağırsağın aganglionik bölümü gevşeyemez ve “fonksiyonel” bir tıkanıklık oluşur. HH’nda yaklaşık %80 oranında rektosigmoid bölge (kısa segment HH), %15- 20 oranında ise sigmoid kolonun proksimal kısmı (uzun segment HH) tutulur. Yaklaşık %5’inde ise kolonun tamamı (total kolonik aganglionozis) etkilenebilir. Çok ender olarak da ince bağırsak tutulumu olabilir (1).

Literatürde HH ile ilgili olarak farklı merkezlere ait, pek çok farklı klinik ve deneysel araştırma olmasına karşın, HH’nin tutulum miktarı ve doğal seyrini etkileyen risk faktörleri ile ilgili tam olarak kanıta dayalı veriler elde edilmemiştir (2-5). Aynı şekilde, yine literatüre baktığımızda, HH ile ilgili olarak günümüze kadar pek çok farklı tedavi alternatifi tarif edilmiş olmasına rağmen, günümüzde HH ile ilgili olarak altın standart tedavi yöntemi halen tartışmalıdır. 1940’lı yıllarda Swenson’un HH için kolostomi sonrası pull-through cerrahisini içeren 2 aşamalı ilk definitif cerrahi yöntemi tanımlamasından sonra geçen süreçte, hastalığın daha erken dönemde tanınabilmeye başlanması ve gelişen teknoloji sayesinde, tek aşamalı cerrahi yöntemlerin tanımlanmasına zemin oluşturmuştur (6). Seksenli yıllardan sonra ise, küçük çocuklar ve yenidoğanları da içerecek bir şekilde, tek aşamalı cerrahi tekniklerin güvenilir, etkili ve ucuz maliyetli yöntemler olduğu, literatürdeki genel geçer kabul edilen görüş haline gelmiştir (7, 8). 1990’lı yıllarda geliştirilen laparoskopik yaklaşımlarla birlikte daha az invaziv olan ve hastanede yatış süresini kısaltıp, morbidite oranlarını ciddi şekilde düşüren cerrahi prosedürler HH için tanımlanıp kullanılmaya başlamıştır (2, 9-12).

Bütün bu gelişmelere karşın, özellikle “yenidoğan grubu” için HH’nin tüm literatür tarafından kabul gören, etkili, güvenilir, hızlı, ucuz ve teknik olarak kolay bir tedavi yöntemi henüz tanımlanamamıştır. Bugün için literatürdeki en temel tartışma konusu, yenidoğan döneminde tek aşamalı laproskopik veya laparotomi yardımcı pull-through ameliyatlarının kısa ve uzun dönem takip sonuçlarının ne olduğu ve olası

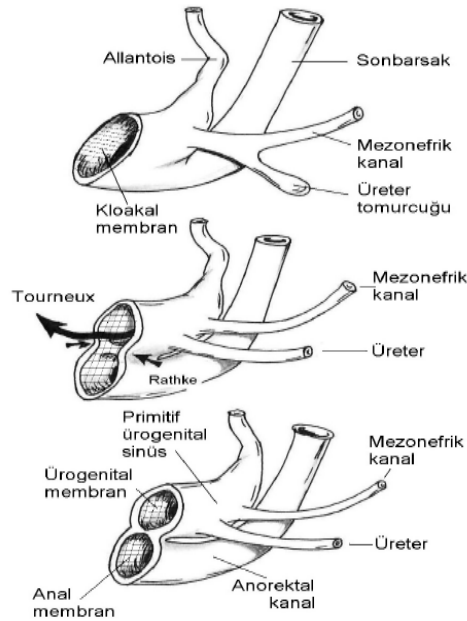
komplasyonların nasıl tedavi edilmesi gerektiğidir (7). Özellikle yenidoğan döneminde ameliyat edilen hastalarda görülen inkomplet inkontinans, konstipasyon ve enterokolit gibi komplasyonların sıklığı, yenidoğan döneminde tek aşamalı cerrahilerden, bazı merkezlerin kaçınmasına neden olmaktadır. Özellikle son yıllarda yenidoğan dönemi ve yenidoğan dönemi sonrası HH için pull-through ameliyatının etkinlikleri, klinik ve fonksiyonel sonuçları ve güvenilirliği karşılaştırılsa da heterojen çalışma grupları, farklı takip protokolleri ve biyopsi teknikleri, yetersiz uzun dönem takip süreleri ve olası komplasyonlar karşısında farklı çözüm önerileri nedeni ile, karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmesi mümkün görülmemektedir (5, 13). Kanıta dayalı tıp açısından değerli verilerin elde edilebilmesi ve HH için özellikle yenidoğan yaş grubunda uygulanabilecek standart takip ve tedavi protokollerinin geliştirilebilmesi açısından, homojen çalışma gruplarının ve objektif çalışma parametrelerin olduğu, karşılaştırmalı uzun dönem takip sonuçlarının literatürde yer alması gerekmektedir.

Bu klinik çalışmanın amacı, HH tanısı alan ve konvansiyonel transanal endorektal pull-through (TERP) ameliyatı veya laparotomi/laparoskopi yardımcı endorektal pull-through ameliyatı planlanmış hastalarda, iki ayrı çalışma grubunda (yenidoğan dönemi ve yenidoğan dönemi sonrası) klinik, cerrahi, fonksiyonel ve uzun-kısa dönem takip sonuçlarını değerlendirmek ve elde edilen verileri literatürdeki diğer çalışmalar ile karşılaştırarak yaş grupları arasında tedavi etkinliği açısından bir fark olup olmadığını tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

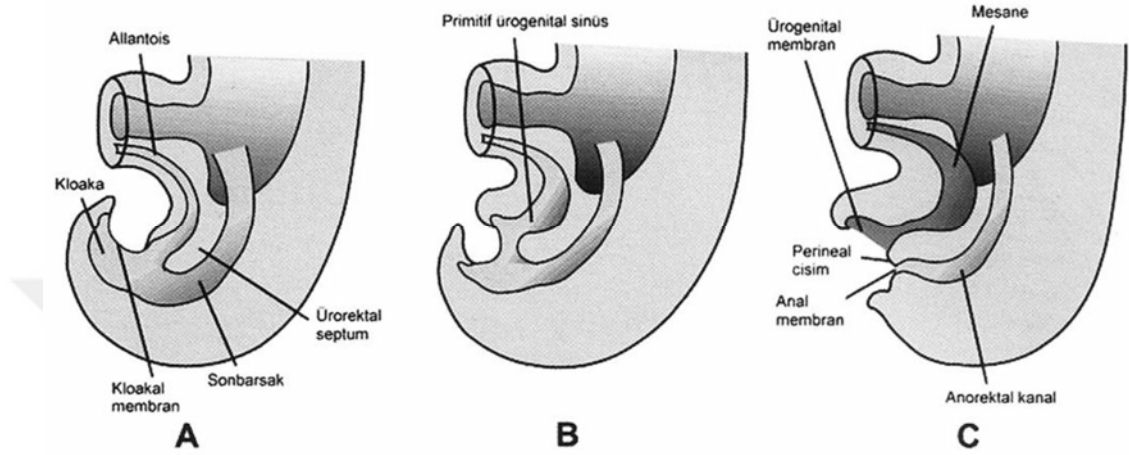
2.1. Anorektal Bölge Embriyolojisi

İntrauterin yaşamın 4. ve 5. haftalarında, allantois, mezonefrik kanal ve sindirim sisteminin distal ucu (hindgut), U şeklindeki “kloaka” adı verilen tek bir boşluk halinde gelişir (Şekil 1). Kloakal boşluğun dış yüzü yüzey ektodermi, iç yüzü ise endodermle kaplıdır. Ektodermle endodermin birbirine temas ettiği bölgeye “kloakal membran” denir. Kloakal membran tarafından kloakal boşluğun ilerde dış ortama açılacağı bölge kapatılmıştır. Allantois ile son bağırsak arasında ürorektal septum (Tourneaux plikası) denilen mezenşimal bir doku bulunmaktadır. Altı haftada embriyo 16 mm uzunluğa erişir ve bu dönemde aşağıya doğru inen ürorektal septum ve yanlardan ilerleyen Rathke plikalarının birleşmesiyle kloaka ikiye ayrılır (Şekil 1). Böylece daha önce tek bir boşluk halinde olan kloaka, arkada anorektal kanal ve önde primitif ürogenital sinus olarak birbirinden bağımsız iki ayrı boşluk haline gelir. Hindgut terminal parçası primitif anorektal kanala, yani kloakanın posterior bölümüne, Wollfian kanalları (genital sistem) ve allantois (üriner sistem) ise primitif ürogenital sinüse, yani kloakanın anterior bölümüne açılır. Dışarıdan ürogenital membran ve anal membran tarafından her iki boşluğun ön kısımları örtülüdür (14).



Şekil 1. Kloakayı oluşturan yapıların evrimi

İntrauterin yaşamın altıncı haftasından sonra ürorektal septumun kloakal membrana temas etmesiyle kloakal membran atrofiye gider. Anal valvler ve dentat hat atrofisinin olduğu yerdir. Kloakal membran atrofiye olduğunda, üriner ve genital ve sindirim sistemleri ayrı ayrı açıklıklar halindedışıarıya açılır (Şekil 2).



Şekil 2. Gelişim evrelerinde embriyonun kloakal bölgesinin görünümü

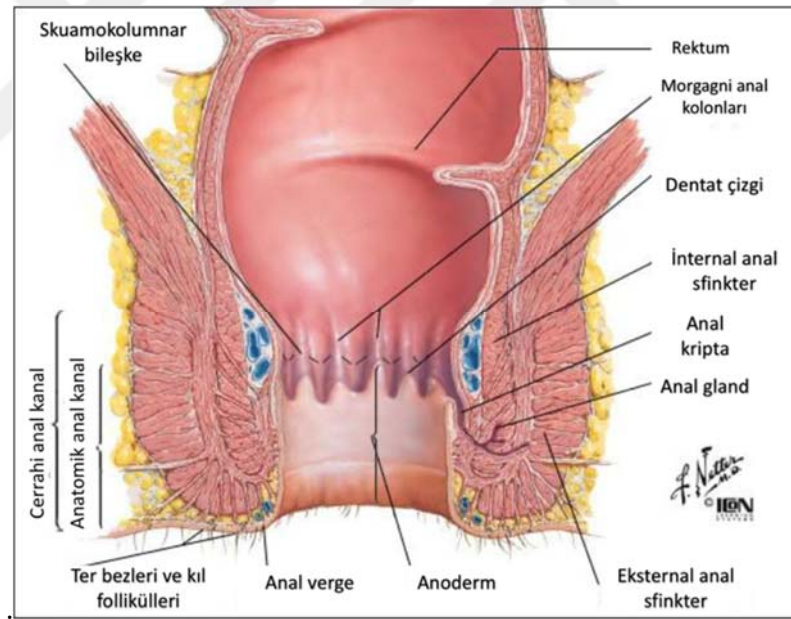
- A. Allantois gelecekteki ürogenital sinüse veya kloakanın anterior parçasına, sonbağırsak gelecekteki anorektal kanala veya kloakanın son arka parçasına açılır. Ürorektal septum mezodermden köken alır. Kloakal boşluğun önünü kaplayan kloakal membranın iç yüzeyi endodermle dış yüzeyi de ektodermle kaplıdır.
- B. Embriyonun kaudal yönde katlanması ürorektal septumun kloakal mebrana yaklaşmasını sağlasa da septum hiçbir zaman kloakal mebrana temas etmez.
- C. Genital tüberkülün uzaması kloakanın ürogenital parçasının önüne doğru çekilmesine neden olur; kloakal membranın yırtılması ile ürogenital sinüsün ve son basanın önünde bir açıklık oluşur. Ürorektal septumun en uç noktası perineal cismi oluşturur.

2.2. Anorektal Bölge Anatomisi

Anal kanal, gastrointestinal sistemin son segmenti olup 2-4 cm uzunluğundadır. Rektumun levator ani kasını delerek geçtiği nokta olan puborektal halkadan başlayıp anüste sonlanır. Rektum, pelvis tabanından geçerek 90 derecelik keskin bir açıyla anüse doğru uzanır. Anorektal bileşke koksiks ucunun aşağısında ve 1-2 cm önünde yer alır. Rektumun üst 2/3 kısmı peritonla kaplıdır, alt 1/3 kısmı ise peritonla kaplı değildir. Periton, erkeklerde rektumdan mesaneye atlayarak excavatio rectovesicalis, kadınlarda ise vajen arka duvarını ve uterusu atlayarak excavatio rectouterine adlı periton çıkımlarını meydana getirir. Anal kanal tanımlamalarında anatomik ve cerrahi anal kanal olmak üzere iki farklı tanım kullanılmaktadır.

Anatomik anal kanal, anal kapı (anal verge) ile linea dentata arasında kalan kısımdır. Cerrahi anal kanal ise, anal verge ile morgagni kolonlarının proksimali arasında kalan 3-4 cm'lik bölümdür (15) (Şekil 3).

Rektum, arkada 3., 4., 5. sakral vertebralar, koksiks, a. rectalis superior, m. priformis, m. koksigeus, m. levator ani, plexus sakralis ve trunkus sempatikus ile komşudur. Önde ise rektumun komşulukları kadınlarda ve erkeklerde farklıdır. Erkeklerde, rektumun ön yüzü mesane fundusu ve seminal vezikülün üst bölümünden excavatio rectovesicalis ile ayrılmıştır. Rektumun periton kıvrımının altındaki kısmı ise, mesane ve seminal vezikülün alt bölümleri, duktus deferensler, üreterlerin terminal parçaları ve prostat ile komşudur. Kadında, periton kıvrımının üstünde uterus, vajenin üst parçası ve excavatio rectouterine rektumun önünde yer alırken, periton kıvrımının altında rektum önde vajenin alt bölümü ile doğrudan komşuluk halindedir (15).

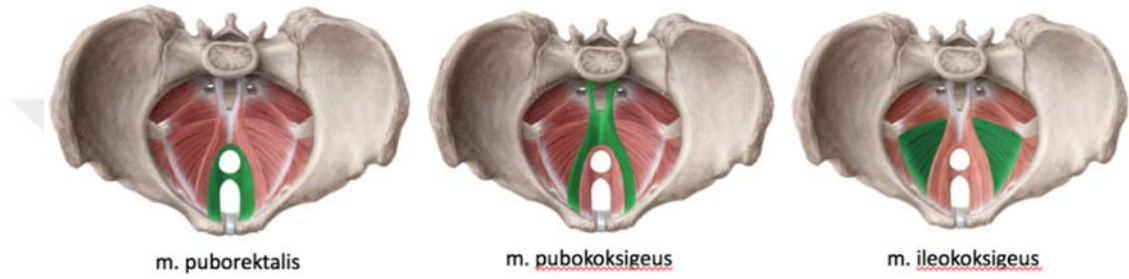


Şekil 3. Cerrahi ve anatomik anal kanalın sınırları

2.2.1. Pelvik Taban Ve Anal Sfinkter Anatomisi

Pelvik taban, m. puborektalis, m. pubokoksigeus ve m. ileokoksigeus kaslarından oluşan m. levator ani kas grubu tarafından oluşturulur (16)(Şekil 4). M. levator ani kas grubunun bir elemanı olan m. puborektalis, rektumun arkasından

dolanarak onu askıya alır. İçinden rektumun geçtiği halka şeklinde bir yapı oluşturan puborektal kas, anatomik olarak EAS ile ilişkilidir ve kontinansı sağlamada en önemli kas yapısıdır. M. puborektalis'in derin lifleri fonksiyonel açıdan EAS ile birleşir ve bu birlikteliğe çizgili kas kompleksi adı verilir (11, 16). Eksternal ve internal anal sfinkterler ayrı olarak tanımlansalar da birbirleriyle ilişkili ve uyumlu hareket ederler. Anüsü tam sarmamasına rağmen m. puborektalis, üçüncü bir sfinkter olarak kabul edilir (1).



Şekil 4. Levator ani'yi oluşturan kas grupları

2.2.2. İnternal Anal Sfinkter

Rektum düz kaslarının aşağıdoğru uzanıp kalınlaşan sirküler lifleri, linea pektinealis'in 8-12 mm distalinde palpe edilebilen bir hat ile sonlanarak İAS'yi oluşturmaktadır. İAS, düz kaslar gibi sürekli maksimum kontraksiyon durumundadır ve istemsiz gaz gaita çıkışını önleyen bir bariyer görevi görür. Anal tonusun istirahat halinde %50-85'inden İAS, %20-30'undan EAS, %15'inden ise genişleyebilen anal yastıkçıklar sorumludur. Sfinkteri sempatik uyarılar kasarken, parasempatik uyarılar gevşetir (15).

2.2.3. Eksternal Anal Sfinkter

M. iliokoksigeus, m. iskiokoksigeus, m. pubokoksigeus, m. puborektalis, derin ve yüzeysel eksternal sfinkter kasları, anüsün önünde ve arkasında birleşen parasagittal kas lifleri ile birlikte EAS'yi oluşturur (15). Rektumun çevresinden perine cildine doğru uzanan bu istemli kas yapıları defekasyon kontrolünden sorumludur. M. levator ani'nin üst kısmından çıkan kas lifleri rektuma paralel olarak uzanarak, parasagittal

liflerle dik olarak karşılaşır. Huni şeklindeki oluşumun üst kısmı m. Levator ani, orta kısmındaki vertikal lifler kas kompleksi, alt kısmı ise EAS adını alır. EAS uyku esnasında bile tonik durumda kasılıdır (11). Elektrostimülatör ile uyarı verildiğinde M. levator ani rektumu öne, kas kompleksi anüsü yukarı doğru çekerken, parasagittal lifler kasılarak anüsü kapatır (17).



Şekil 5. Anal kanal, distal rektum ve sfinkterlerin frontal kesitte şematik görüntüsü

İAS=İnternal anal sfinter; EAS=eksternal anal sfinker; Ç=rektum çevresel kas tabakası; L=rektumun uzunlamasına kas tabakası; LA =levator ani kası

2.2.4. Anorektal Bölgenin Damarları ve Sinirleri

2.2.4.1. Arterler

A. rektalis superior: İnterior mezenterik arterden çıkarak sigmoid kolon mezosu içinden rektumun üst kısmına ulaşır, sağ ve sol olmak üzere iki dala ayrılarak küçük dallar halinde rektuma girer.

A. rektalis media: İnternal iliak arterin yan dalıdır ve rektumun alt 1/3'lük kısmı ile anal kanalın üst kısımlarını besler.

A. rektalis inferior: İnternal pudentalarterin dalıdır ve iskiorektal fossayı geçerek anal sfinkterlere ulaşır. Anal valvlerin altında kalan kısmı, sfinkterleri ve bu bölge derisini besler.

Rektumun başlıca arteri, A. rektalis superior'dur. Rektumun mobilizasyonu sırasında inferior ve median rektal arter bağlansa bile peritoneal refleksiyonun altında kalan kısmın beslenmesi, superior rektal arterin submukozaal kollateral ağı sayesinde olumsuz etkilenmez (18).

2.2.4.2. Venler

Submukozada zengin bir ağ yapan venler, rektum duvarını geçerek rektum çevresinde rektal venöz pleksusu oluşturur. Süperior hemoroidal ven inferior mezenterik ven aracılığıyla portal sisteme dökülür. Median ve inferior hemoroidal ven ise internal iliak ven aracılığıyla sistemik dolaşıma dökülür. Bu, anal kanal çevresindeki doğal bir porto-sistemik şanttır. Pleksus venozus rektalis interna her iki yöne de drene olur. Bu pleksusun üst bölümü süperior rektal (hemoroidal) vene, aşağısında kalan bölümü ise inferior rektal (hemoroidal) vene drene olur. Median rektal ven genellikle ampulla rekti çevresindeki kasların venöz kanını drene eder. Üst hemoroidal pleksus anal kanalın dentat çizgi üzerindeki bölümünde submukozadadır. Dış hemoroidal pleksus ise anal kanalın dentat çizgi altında kalan bölümünde ve cilt altında yerleşir. İki pleksus arasında bağlantı vardır ve iç pleksustaki genişlemeler iç hemoroidleri, dış pleksustaki genişlemeler ise dış hemoroidleri oluşturur (18).

2.2.4.3. Lenfatik drenaj

Rektumun 1/3 üst ve 1/3 orta bölümünün lenf drenajı inferior mezenterik lenf bezlerine, 1/3 alt bölümünün drenajı ise, yukarıya doğru inferior mezenterik lenf bezlerine, yana doğru internal iliak lenf bezlerine olur. Anal kanalın dentat çizgi altındaki kısmının lenfatik drenajı ise, perianal lenfatik pleksusa, oradan da inguinal lenf bezlerine olur (18).

2.2.4.5. İnnervasyon

a. Parasempatik innervasyon: Her iki tarafta sakral 2-4. sinirlerin ön kısımları rektuma dal veren nervus erigentesi oluşturur. Bu dallar Auerbach pleksusundaki gangliyonlara uzanır. Parasempatik sistem barsak duvarının motor sinirleri, sfinkterin inhibitörü ve rektal distansiyonun duyu lifleri olarak görev yapmaktadır (18).

b. Sempatik innervasyon: Sempatik sinirler 2-4. lomber gangliyonlar ve preaortik pleksustan çıkarlar. Lomber 5. vertebra seviyesinde hipogastrik sinirleri oluştururlar ve presakral sinirler gibi posterolateral pelvik duvarlara doğru uzanırlar.

Presakral lifler pelvisin diğerk tarafında pelvik gangliyona katılırlar. İnce barsak duvarında inhibisyon yaparlar ve internal anal sfinkterin motor innervasyonunu sağlarlar (19).

c. İstemli kasların motor innervasyonu: Levator kasının, ischiococcigeus olarak adlandırılan üst kısmı ve pubococcigeus olarak adlandırılan ön kısmının çoğunluğu ile kas kompleksi olarak adlandırılan vertikal liflerde dahil olmak üzere büyük kısmı 3-4. sakral sinirlerin ön kısmından innerve olurlar. Sakral 2-4. sinirlerden meydana gelen pudental sinir de levator kompleksini innerve eder. G. Puborektal olarak bilinen levator kasının alt kısmı (EAS) 4. sakral sinirin perineal dalından ve aynı zamanda pudental sinirin inferior hemoroidal ve perineal dallarından innerve olur (18).

d. Sensitif innervasyon: Anal kanal, linea pectinea'nın 1 cm yukarisına kadar uzanım gösteren ve cilde doğru geniş bir şekilde uzanan oldukça duyarlı bir bölgedir (19). Bu bölgede ağrı (serbest intraepitelyal), dokunma (Meissner cisimciği), soğuk (Krause cisimciği) ve basınç ya da gerilme (Paccini ve Golgi- Mazzoni cisimcikleri) duyularını algılayan sinir sonlanmaları tarif edilmiştir (20). Rektum ise bu uyarılara duyarlı olmamakla birlikte düz kasların parasempatik sinirleri ve rektumun çevresindeki istemli kas mekanizmasının etrafında yerleşmiş proprioseptif reseptörler tarafından algılandığı düşünölen rektal distansiyona karşı duyarlılık mevcuttur (18).

2.3. Anorektal Fizyoloji ve Anal Kontinans Fizyolojisi

Gaitayı rektuma doğru ilerleten peristaltik dalgalar sigmoid kolondaki intraluminal basıncın yeterince artması ile başlar. Rektal dolgunluk hissinin oluşması ve rektumun genişlemesi ile birlikte gerilmeye duyarlı baroreseptörlerce m. levator ani uyarılarak, rektoanal inhibitör ve rektoanal kontraktıl refleksler oluşur. Anal kanalın proksimal kısmına gaitanın geçtiğinin algılanması sonrasında, sosyal durum uygun ise defekasyon başlatılır. Diyafragma ve abdominal kasların kontraksiyonu ile karın içi basınç artırılırken m. Puborektaliste gevşeme meydana gelir. Pelvik taban aşağıya doğru yer değiştirirken anorektal açđ düzleşir, anal kanalın boyu kısalır ve gaitanın distale geçmesine izin verilir. Rektumun sirköler kas kontraksiyonlarının yardımı ve karın içi basıncının daha da artırılmasıyla eksternal anal kanal basıncı yenilir ve

defekasyon gerçekleşir. Rektumun boşalması sonrasında İAS, EAS ve m. puborektalis, tonik aktivitelerine geri dönerler (12, 21).

Gastrointestinal kanal düz kasları, paralel liflerden oluşmuş demetler halinde bulunur. Kas liflerinin her demeti birbirleriyle iyonların bir hücreden sonrakine geçişine izin veren çok sayıda gap bileşkeleri ile elektriksel olarak bağlanmışlardır. Böylece demet içindeki elektrik sinyalleri, bir liften diğerine kolayca ulaşır. Düz kas liflerinin her demeti birbirinden gevşek bağ dokusu ile ayrılmış olmasına rağmen demetler birçok noktada birbiriyle birleşir ve böylece her kas tabakası bir sinsisyum olarak fonksiyon görür. Longitudinal ve sirküler kaslar arasındaki bağlantılar sayesinde, birindeki uyarılma diğerini de uyarabilir. Kas kitlesinin bir yerindeki aktivasyon potansiyeli kas içinde tüm yönlere yayılır. Uyarının ulaştığı mesafe kasın uyarılabilirliğine bağlıdır ve bazen birkaç milimetre sonra dururken, bazen tüm ince barsak boyunca ilerleyebilir (12, 21).

2.3.1. Anal Kontinansı Etkileyen Faktörler

2.3.1.1. Anorektal yüksek basınç hattı

Anorektal birleşim yeri ve anal kanala uygulanan ekstrinsik ve intrinsik basınçlar anal kontinansın sağlanmasında oldukça önemlidir. Ekstrinsik basınç barsak duvarından kaynaklanmakla birlikte intraabdominal basıncın arttığı ıkınma veya öksürme gibi durumlarda da artar. İntrinsik basınç pelvik taban ile sfinkter kaslarından kaynaklanır ve İAS, EAS ve m. puborektalis'in kasılması ile artar. Anal kanalın manometrik incelemeleri sırasında 2-5 cm'lik fizyolojik yüksek basınç hattı saptanmıştır ve bundan %85 oranında İAS düz kaslarının kasılması sorumludur. Bu yüksek basınç hattı barsak içeriğinin rektumdan anal kanala geçmesine engel olur (12).

2.3.1.2. Anorektal aç ve flap valv

M. puborektalis'in tonik kasılmaları anorektal bileşkeyi öne çekerek bir yandan anorektal açığı, diğer yandan anterior flap valv mekanizmasını oluşturur. Dinlenme sırasında anorektal aç 80-90 derecedir. Karın içi basıncın arttığı durumlarda m. Puborektalis'in tonik aktivitesi artar ve anorektal aç daha belirgin hale gelerek,

rektumun anal kanal üzerine kapanmasıyla flap valv mekanizması ortaya çıkar. M. Puborektalis'in gevşemesinde bir yetersizlik var ise, defekasyon sırasında gaitanın anal kanala geçişi engellenir ve pelvik çıkış obstrüksiyonu gelişir. Normalde yüksek basınç hattı ve anorektal açıyla ilişkili flap valv mekanizması kontinansın sağlanmasında en önemli iki komponenttir. Hangisinin daha önemli olduğu açık olmasa da izole sfinkter yaralanmalarında anorektal açı normal iken bile inkontinans oluşur. Ancak anal kanal basıncı normal ise, anorektal açı normal olmasa da inkontinans nadiren gelişir (12, 22).

2.3.1.3. Rektal kompliyans, kapasite ve motilite

Doğal rektosigmoid açısı, dinlenme kontraksiyonu sırasında oluşan retrograd basınç farkı sonucu enterik içerik sigmoid kolona yöneldiği için rektum normalde boştur. Rektum düşük intraluminal basıncını sürdürürken hacmi pasif olarak artırır. Buna rektal kompliyans denilir. Kompliyansın azaldığı durumlarda rektumun dolması ile birlikte ani defekasyon hissi oluşur. Kompliyans arttığına ise, rektum aşırı dolsa da defekasyon hissi oluşmaz. Rektal distansiyon, mide, ince bağırsak ve kolonda inhibisyona yol açar. Bu şekilde gaitanın yavaş birikmesi rektumun uyum sağlayabilmesi için önemlidir. Gaitanın aşırı gelmesi ve hızlı kolonik geçişzamanı, rektumun rezervuar kapasitesini aşarak anal inkontinansa yol açabilir (23).

2.3.1.4. Anorektal refleksler

Rektumdan çıkan afferent sinir uyarıları, n. pudentalis ve pelvik pleksus aracılığıyla sakral 2-3'e taşınırken, anüsten kaynaklanan afferent uyarılar sadece n. pudentalis yoluyla iletilir. Rektumda son duyu algılaması olduğu gösterilememişse de proktektomi sonrasında duyu azalması geliştiği bilinmektedir. Anal kanalda birçok son duyu organı bulunmaktadır ve bunlar ısı, dokunma ve ağrı gibi duyuvarın ayırımını, anüsü çevreleyen cilt dokusuna göre daha iyi yapabilmektedir. Dinlenme sırasında İAS kendi tonusu ile kasılı pozisyonunu sürdürmeye devam eder. EAS ve m. puborektalis ise uykuda bile devam eden devamlı bir elektromiyografik aktivite halindedir. Ayrıca submukozal damarsal yastıkçıklar da anal kanalın kapalı kalmasına yardımcı olur (1). Rektal dolgunluğun artması İAS'nin gevşemesine ve eş zamanlı olarak EAS ve m.

puborektalis tonusunun artmasına yol açar. Böylece, rektum yeni hacmine uyum gösterirken, EAS bazal aktivitesini artırır. Rektumda hacim artışı büyük oranda olursa, defekasyon zorunluluğu ortaya çıkar ve düz kaslarda tam bir gevşeme meydana gelir (12, 21). Rektal distansiyonun hissedilmesini sağlayan reseptörler sadece rektumda değil, aynı zamanda m. levator ani etrafında da bulunur. Rektal distansiyon sonucunda, intramural intrinsik nöronal yolla iletilen rektoanal inhibitör refleks aracılığıyla, İAS'de gevşeme, EAS'de kasılma oluşur. HH'de nöronal sorundan dolayı rektoanal inhibitör refleks yoktur ve rektal distansiyona karşılık gevşeme oluşmaz (1). Üstte sigmoid kolonda ve altta rektumda bulunan iki düşük basınç bölgesinin arasında yüksek basınçlı bir bölge olduğü gösterilmiştir. "Sigmoidorektal bileşke inhibitör refleks" olarak adlandırılan bu refleks ile rektosigmoid bölge gevşeyerek sigmoid içeriğın rektuma geçişi sağlanır. Kolonik kitle yeterli hacme ulaşır, sigmoid kontraksiyonlar başlayana kadar rektosigmoid bölge gevşemez.

2.3.1.5. Kolonik geçiş zamanı, gaita hacim ve kıvamı

Kolonik geçiş zamanı, gaita hacim ve kıvamı da kontinansı etkilemektedir.

2.4. Hirschsprung Hastalığı

Doğumsal aganliyonik megakolon olarak da adlandırılan HH distal bağırsakta myenterik ve submukozal pleksuslarda ganglion hücrelerinin bulunmaması ile karakterize, enterik sinir sisteminin gelişimsel bir bozukluğudur (4, 24). Etkilenen distal bağırsak bölümünde ilerleyici kasılma fonksiyonu olmadığından, hastalarda fonksiyonel bir intestinal tıkanıklık oluşur.

2.4.1. Tarihçe

İlk defa 1691'de Hollandalı bir anatomist olan Frederick Ruysch beş yaşında ölen bir kız çocuğunda megakolonu tanımlamıştır (25, 26). Daha sonra 1886'da Kopenhag'da Queen Louise Çocuk Hastanesinde görevli bir çocuk hekimi olan Harald Hirschsprung Berlin'de bir kongrede bu hastalığın komplikasyonu olan enterokolit atakları nedeniyle ölen yedi ve on bir aylık iki çocuk hastayı sunarak hastalığın klasik

linik ve anatomik özelliklerini tanımlamıştır. 1904 yılında Hirschsprung on hasta daha sunarak hastalığı kolonun doğumsal genişlemesi olarak tanımlamış ve öne sürdüğü asıl patolojinin genişlemiş kolonda olduğu hipotezi yanlış olmasına karşın hastalık kendi adıyla anılmaya başlamıştır (27). Spastik olan distal kolonun fonksiyonel tıkanıklık yarattığını öne süren spastik distal kolon teorisi ilk defa 1900 yılında W. S. Fenwick tarafından öne sürülmüş ve 1901’de distal kolonda ganglion hücrelerinin olmadığını gösteren K. Tittel tarafından kanıtlanmıştır (4, 24, 27). Ancak hastalığın etiyojisi ile ilgili karışıklık 1946’da T. Ehrenpreis proksimal kolonun distal kolondaki fonksiyonel tıkanıklık nedeniyle genişlediğini ileri sürene kadar ve 1948’de F. Whitehouse ve J. Kernohan tarafından myenterik pleksusta ganglion hücrelerinin olmadığını kesin olarak gösterilmesine kadar devam etmiştir (4, 24, 28). HH’na yönelik ilk düzeltici cerrahi, 1948’de O. Swenson ve H. A. Bill tarafından yapılmıştır (29). Son yıllarda ortaya çıkan moleküler genetikteki gelişmeler ve enterik sinir sistemi patofizyolojisi ile ilgili yenilikler hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Ayrıca hastalık ile ilgili bilinçlenmenin artması ile hastaların %90’nına yenidoğan döneminde tanı konulmaya başlanmıştır. Düzeltici cerrahi yöntemlerin gelişmesiyle hastalığın tedavisinde daha az invaziv cerrahi yöntemler kullanılmaya başlanmıştır (4, 24).

2.4.2. Görülme sıklığı

HH’nın görülme sıklığı 1/4400 -1/ 7000 canlı doğum arasında değişmektedir. Erkek çocuklarda dört kat fazla görülmektedir (4, 24). Uzun segment hastalıkta erkek ve kızlarda görülme sıklığı eşittir. HH’na sahip çocukları olan ailelerde görülme sıklığı %6’ya çıkmaktadır. Uzun segment HH’na sahip bir kişinin erkek kardeşlerinde %24 ve erkek çocuklarında %29 sıklıkla görülmektedir (1, 4, 24).

2.4.3. Embriyoloji

Hirschsprung hastalığının etiyojisi kesin olarak bilinmemekle beraber, hastalığın nörojenik prekürsörlerin gastrointestinal sistemin distaline olan göçünün duraksamasından kaynaklandığı düşünülür. Nöroenterik ganglion hücreleri, gestasyonun 4. haftasında torasik somitlerden ayrılarak kranial ve kaudal yönde

gastrointestinal kanala göç ederler. Bu arada sakral nöral krest hücreleri de barsağa kaudalden girerek kraniale doğru göç eder. Önceleri tüm enterik sinir sistemini oluşturan ganglion hücrelerinin hem vagal hem de sakral kaynaklı olduğu düşünülmüş ancak yapılan çalışmalar, sadece kolonun distal yarısının her iki parasempatik sistemden gelen ekstramural sinir lifleri tarafından innerve edildiğini göstermiştir. Kolonun distal yarısı her iki parasempatik sistem tarafından innerve edilse de sakral krest hücreleri, vagal kökenli hücreler barsak duvarına göç etmeden matür hale gelememektedir (1, 30).

Nöroblastlar 5-6. Haftada özofagusa, 7. Haftada mide ve duodenuma ve 12. haftada distal rektuma ulaşır. Bağırsak visseral bir organ haline gelince, nöronlar barsak duvarında derin tabakalara ilerleyerek bağırsağın intrinsik otonom sinir sistemini oluşturan ganglion hücrelerini meydana getirir. Nöron proliferasyonu bağırsak duvarında da devam eder. Ganglion hücreleri önce Auerbach (myenterik) pleksusunu ardından submukozal Meissner pleksusunu oluşturur (1).

Nöral krest hücrelerinin barsak duvarında uygun yerlere göç edip tutunmasında fibronektin, laminin, tip 4 kollajen gibi ekstrasellüler matriks proteinleri rol alır (31). Nöral krest hücrelerinin barsak duvarına tutunmalarını sağlayan diğer moleküller, nöral hücre adezyon molekülleri (NCAM) ve L1CAM gibi nöral hücre adezyon molekülleridir. Aganglionik segmentlerde nöral hücre adezyon moleküllerinin aktivitesinde düşüklük, ekstrasellüler matriks protein aktivitesinde ise anormallikler tespit edilmiştir (1).

2.4.5. Etiyoloji

Nöral krest embriyoda en erken görülen oluşumlardan birisidir. Nöral krest hücreleri olan nöroblastlar, pluripotent hücreler olup çok çeşitli yönde gelişme yeteneğine sahiptirler. Bu hücrelerden adrenal medulla hücreleri, sempatik ve parasempatik sistemin nöronları ve glial hücreler, melanositler ve nöroendokrin hücreler gelişirler. Nöral krestle ilgili sorunlardan kaynaklanan hastalıklar çok çeşitlidir ve değişken klinik tablolara neden olurlar. Nöral krestten köken alan dokuların anomalilerine bağlı gelişen hastalıklar nörokristopatiler olarak adlandırılırlar (4, 24). Nörokristopatilerde kendi içlerinde sadece bir patolojik durum

varsa basit ve birden fazla patoloji varsa karmaşık nörokristopatiler olarak ikiye ayrılırlar (24, 30). Bilinen nörokristopatiler Tablo 1’de sınıflandırılmıştır. HH basit bir nörokristopati olarak tanımlanmaktadır (24).

Tablo 1. Nörokristopatilerin sınıflandırılması

Basit Nörokristopatiler		Karmaşık Nörokristopatiler
Non-neoplastik	Neoplastik	
<ul style="list-style-type: none"> Hirschsprung Hastalığı Albinizm Mandibulofasiyal distozis Otosephali Konjenital santral hipoventilasyon sendromu 	<ul style="list-style-type: none"> Nöroblastom Feokromositoma Medüller tiroid karsinomu Non-kromaffin paragangliyoma Karsinoid tümörler 	<ul style="list-style-type: none"> Nörofibromatozis Multiple Endokrin Neoplazi Tip 1, 2A, 2B Nörokutanöz melanozis Ailesel nöroblastom + HH Haddad sendromu (Konjenital santral hipoventilasyon + HH) Shah- Waardenburg sendromu (Waardenburg sendromu + HH)

Enterik sinir sisteminin ganglion hücreleri nöral krestten köken alırlar ve nöral krestten bağırsaklara göç ederler. Normalde nöroblastlar ince bağırsaklarda embriyoner yaşamın 7. haftasında toplanır ve 12. haftada rektuma ulaşırlar. Bu hücreler öncelikle Auerbach myenterik daha sonrada Meissner submukozal pleksuslarına göç ederler. Nöral krest hücrelerinin distale göçünün durması sonucu HH’nin oluştuğu düşünülmektedir. Aganglionik segmentin uzunluğu ganglion hücre göçünün duraklama zamanına göre değişir (30).

İkinci bir teoriye göre nöral krest hücreleri hedeflerine ulaşır ancak çevrenin uygunsuz koşullarından dolayı sayıca çoğalamaz, differansiye olamaz ve sağ kalamazlar (1, 24). Fibronektin, laminin ve hyaluronik asit nöral hücrelerin gelişimini, göçünü ve bağırsak duvarına yerleşmelerini kolaylaştıran glikoproteinlerdir. Bağırsak duvarında bazal membrandan kas tabakasına uzanan bir ağısı yapı oluştururlar. Nöral krest hücrelerinin bu yapıyı kullanarak bağırsak duvarına yerleştikleri düşünülmektedir (1, 4, 24). HH’da aganglionik bağırsaklarda bu proteinlerin anormal dağılımı gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda aganglionik düz kas lifleri ile sinir

hücreleri arasında anormal hücresel bağlantıların varlığı bulunmuştur. Deneysel olarak aganglionik bağırsaktan alınan düz kas hücre kültürüne, ganglion hücreleri eklendiğinde bunların kas hücrelerine tutunamadığı gösterilmiştir(24). Bu bulgu aganglionik bağırsakta nöral hücre adezyon moleküllerinin (NCAM) normalden farklı olduğu ve nörotropin gibi nörotropik faktörlerin bulunmadığının ortaya konulmasıyla desteklenmiştir (32).

Üçüncü bir teoriye göre RET proto-onkogeni nöral krest hücre göçü ve bağırsakta yaşaması için gereklidir. RET proto-onkogenini etkileyen genetik mutasyonlar nöral kök hücre fonksiyonunu, göçünü ve gelişimini bozmaktadır (32).

2.4.6. HH'da Görülen Genetik Anomaliler ve Hastalığın Patogenezindeki Moleküler Temelleri

HH özellikleri cinsiyet ile değişkenlik gösterebilen, etiyojisinden birden fazla faktörün sorumlu olduğu bir hastalıktır. HH %80-90 oranında sporadik olarak görülür. HH'da %10 aile öyküsü vardır ve bu hastalar çoğunlukla uzun segment hastalığa sahiptirler. HH'li bir kadının çocuklarında hastalığın görülme riski 360 kat fazla iken, erkek hastaların çocuklarında görülme olasılığı 130 kat fazladır. HH'na Down sendromu (%5-16), intestinal atrezi, rotasyon anomalileri, anorektal malformasyon, mekonyum ileusu, nöronal intestinal displazi gibi gastrointestinal sistem anomalileri (%6), mikrosefali veya hidrosefali gibi santral sinir sistemi anomalileri ve kardiyovasküler sistem anomalileri (%2-8) de eşlik edebilir (1, 24).

HH'da gösterilmiş genetik anomaliler aşağıda özetlenmiştir.

1. RET proto-onkogeni embriyolojik yaşamda, nöral krest, ürogenital öncüler, adrenal medulla ve tiroid bezinde; postnatal yaşamda ise periferik ve santral sinir sisteminde ve endokrin sistemde etkilidir. 10. kromozomun uzun kolunda (10q11.21) yer alır ve hücre zarından geçişte önemli bir reseptör proteini olan tirozin kinazı kodlar. Tirozin kinaz reseptörü hücrelerin normal büyüme ve gelişmesi için hayati öneme sahiptir. Bu reseptörlere büyüme faktörleri bağlanır ve hücre içi tirozin kinazları aktive ederek, hücre büyüme ve gelişmesinde çok önemli yolları başlatırlar. RET proto-onkogeni nöral krest hücrelerin göçü ve bağırsakta yaşamaları

için gereklidir (32). Sporadik HH'da %35, ailesel olguların ise %49'unda RET geni mutasyonu gösterilmiştir. Uzun segment hastalığa sahip olguların %76'sında, kısa segment hastalığa sahip hastaların %32'sinde bu gende mutasyon vardır(32, 33). HH'da bu gen lojunda delesyonlar, eklenmeler, missense ve nonsense mutasyonlar gösterilmiştir. RET mutasyonlarının Multiple endokrin neoplazi (MEN) Tip IIA ve IIB'de etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle HH, MEN sendromları ile beraber kompleks nörokristopati şeklinde görülebilmektedir. MEN Tip IIA ile daha yüksek oranda birliktelik göstermektedir (32, 33).

2. Glial hücre kökenli nörotropik faktör (GDNF) ilk gösterilen RET reseptör bağlayıcısıdır. GDNF reseptörü ve RET'i içeren karmaşık bir reseptör kompleksine bağlanır. GDNF veya reseptörü bulunmadığında RET bağlantılı uyarı oluşmaz. GDNF geni 5p13 lokalizasyonunda yer alır ve mutasyonları Hirschsprung hastalarının %0.9-%5'inde görülür. Beraberinde çoğunlukla RET mutasyonlarının eşlik etmesi bu mutasyonların tek başına HH oluşturamadığını düşündürür. HH'da aganglionik bağırsakta GDNF ekspresyonunun azalmış olduğunun gösterilmesi, GDNF azlığına bağlı RET reseptörünün aktive olamaması ve bunun sonucu enterik nöroblastların göçünde duraklama olduğunu düşündürür (32, 34).
3. Neurturin, persephin ve artemin RET reseptör kompleksini oluşturan diğer bağlayıcı reseptörlerdir. Neurturin'in parasempatik ve enterik nöron gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir. Bu reseptör genlerine (19p13.3) ait mutasyonlar HH'da RET mutasyonları ile beraber gösterilmiştir (32, 34).
4. Endotelinler (END1, END2, END3), endotelin B reseptör (ENDRB) kompleksine bağlanan ve bu reseptörü aktive eden proteinlerdir. Özellikle END3 ve ENDRB, bağlayıcı protein sistemi enterik sinir sisteminin gelişimi, nöral krest migrasyonu ve farklılaşması için çok önemlidir. Bu reseptör kompleksi çalışmadığı zaman özellikle melanoblastlar ve enterik sinir sistemi öncüleri etkilenir. Bu reseptör kompleksini kodlayan

genlerdeki (13q22, ve 20q13) mutasyonlar cilt saç ve iris hipopigmentasyonu ile giden özellikte orta hat saç perçeminde pigment anomalisi, deride hipopigmente alanlar, sensorinöral sağırılık, heterokromi, buz mavisi gözlerle karakterize Waardenburg sendromuna neden olur. Waardenburg sendromlu hastalarda değişken derecelerde aganglionozis görülebilir. HH ve Waardenburg sendromu birlikteliği Shah- Waardenburg sendromu ya da Waardenburg 4 olarak adlandırılır. END3ve ENDRB genlerinde homozigot mutasyona sahip hastalar, sendromun tüm özelliklerini gösterirler (34-36).

5. Shah-Waardenburg sendromuna END3ve ENDRB mutasyonlarının yanı sıra SOX gen ailesinde yer alan, bir transkripsiyon faktörünü kodlayan SOX10 (22q12-13) genindeki mutasyonlar da neden olmaktadır. SOX10 embriyonik gelişimin erken basamaklarında nöral krest ve glial hücrelerde eksprese edilmektedir. SOX10 mutasyonları otozomal dominant kalıtım göstermektedir ve hasta bireylerin çocuklarında hastalığın gelişme riski %50'dir. SOX10 mutasyonlarına bağlı gelişen Shah-Waardenburg sendromunda hastaların çoğunluğu uzun segment hastalığa ya da total kolonik aganglionozise sahiptirler (34, 35).

Yukarıda bahsedilen genetik anomalilerin tam olarak nasıl nöral krest hücre göçünde duraklamaya yol açtıkları ve fenotipik olarak HH ile sonlandıkları bilinmemektedir. Ancak bu sonucun karmaşık bir süreç ve birden fazla genin etkileşimi sonucu geliştiği düşünülmektedir. Nöral krest hücrelerinin farklılaşmaları, göçleri ve hedef organda yaşamlarının devamlılığını içeren normal gelişim basamaklarının herhangi bir dönemindeki sorun HH'na yol açabilmektedir (32, 34, 35).

2.4.7. Hastalığın Patofizyolojik Özellikleri

Hirschsprung hastalığı, sindirim sistemi boyunca nöral krestlerden meydana gelen gangliyon hücre prekürsörlerinin tam olarak kolonize olmamasının sonucunda gelişir. HH'de ışık mikroskopunda görülen patoloji, myenterik sinir pleksusunda ganglion hücrelerinin bulunmaması; bunun yerine kalın ve yoğun sinir liflerinin

varlığıdır. Yapılan kontrollü bir çalışmada sinir lifi yoğunluğu normal ganglionik kolonlarda 27,5 sinir/10 mm² iken aganglionik kolonda 83,5 sinir/10 mm² olarak ölçülmüştür (37). Bağırsaklardaki gangliyon hücrelerinin ağırlıklıkaynağı vagal nöral kresttir. Vagal nöral krest sinir oluşumu sırasında arka beyin bölgesinden gelişir. Gelişim süresince nöral krest hücreleri intestinal sistem boyunca genellikle rektum en son kolonize olacak şekilde kranialden kaudale doğru göç ederler. Bu gangliyon hücrelerince bağırsakların tamamen kolonizasyonu, nöral öncü hücrelerin tam olarak proliferasyonu, göçü, devamlılığı ve farklılaşmasına bağlıdır. Bu aşamalardaki herhangi bir defekt agangliyonozis tablosuna yol açar (24).

Ganglion hücrelerinin yokluğu, proksimalde değişik uzunluklarda olabilir. Aşağıda yalnız rektumu tutacak şekilde veya tüm kolonu tutabilir. Bazı vakalarda ince bağırsağa uzanacak şekilde hatta mide dahil tüm gastrointestinal sistemi kapsayacak kadar uzun segment olabilir. Aganglionik bölümün anüsten, proksimalde normal bağırsakta ganglion hücrelerinin olduğu noktaya kadar uzandığı, atlama alanlarının, yani ganglion hücresi içeren lokalize alanların olamayacağı ve ganglion hücresi içeren rektal biyopsinin Hirschsprung hastalığı tanısından uzaklaştıracağı düşünülmektedir. Frozen biyopsi ile görünür geçiş, zonu en fazla %80 olguda korelasyon göstermektedir. Bu nedenle iyi bir patolog tanı için önemlidir. Asetilkolinesteraz artışı yanında NADPH diaforaz negatifliği boyamaları da doğru tanıyı koymaya yardımcı olur (24).

Bağırsak motilitesi, ganglionların intrinsik nöronları tarafından kontrol edilerek gevşemeye neden olur. HH'da non-adrenerjik non-kolinerjik internöronların ve NO'in yokluğu sonucu aganglionik segment gevşeyemez ve sürekli kasılı kalır. Ganglion hücrelerinin olmaması nedeniyle internal anal sfinkter gevşeyemez. Hirschsprung hastalığının klasik patolojik görünümü; proksimalde dilate bağırsak segmenti, değişik uzunluktaki geçiş alanı ve distalde dar görünen aganglionik bağırsak segmentinden oluşur. Proksimal intestinal duvar, ödem ve müsküler hipertrofiye bağlı olarak kalınlaşmıştır. Geçiş alanı; yenidoğanlarda, enterokolit varlığında ve ince bağırsakta ise, belirgin olmayabilir (1).

Hirschsprung hastalığında, ganglionik barsak kısmında normal motor aktivite gözlenirken, aganglionik bölüm, spazm ve/veya itici peristaltizmin kaybı sonucu, fonksiyonel obstrüksiyona neden olur. Kolinerjik ganglion hücrelerinin

yokluğueşgüdümlü peristaltizme engel olur ve sakral parasempatik pleksustan gelen kolinerjik lifler kas hücrelerini doğrudan etkileyerek, kontrol dışı kasılmalara neden olur. Auerbach pleksusundaki intramural nonadrenerjik inhibe edici nöronların olmayışı ve artmış noradrenalin içeriğinekarşın, adrenerjik inhibitör sistemin fonksiyonel bozukluğu, sirküler kas tabakasını gevşetecek uyarıların yokluğuna neden olur. Bu otonomik dengesizlik sonucu, aganglionik bağırsak ve internal sfinkterde sürekli kontraksiyon durumu meydana gelir. Artmış adrenerjik ve kolinerjik uyarıcı liflerin etkileri ve NO sentez kaybı aşırı derecede kontraktıl düz kasa neden olmaktadır. Normal bireylerde rektumun distansiyonu, internal anal sfinkterde refleks gevşemeye neden olur. Hirschsprung hastalığı olanlarda, intramural ganglion hücrelerinin olmamasına bağlı olarak, anorektal refleks görülmez (24, 38).

2.4.8. Tanı

Klinik Bulgular: HH yenidoğan döneminde ve bu dönemden itibaren konstipasyon şikâyeti olan her çocukta akla getirilmelidir. HH temel olarak 3 farklı klinik tablo gözlenir (39). Bunlar;

1. Yenidoğan döneminde intestinal tıkanıklık tablosu
2. Kronik konstipasyon ve büyüme ve gelişme geriliği bulguları
3. Enterokolit tablosu

Yenidoğan döneminde intestinal tıkanıklık tablosu: Hastalık yaklaşık %50-90 oranında yenidoğan döneminde bulgu verir. Son 20 yıldır hastalık ile ilgili bilgi birikiminin artması nedeniyle hastaların %90'ından fazlasına yenidoğan döneminde tanı konulmaktadır. HH genellikle term yenidoğanlarda görülen bir hastalıktır. Ancak %4-6 oranında prematür yenidoğanlarda da bildirilmiştir. Hastalığın yenidoğan dönemindeki klasik ortaya çıkış bulgusu bebeğin yaşının ilk 48 saati içinde mekonyum çıkarmamasıdır. Normal term bebeklerin %95'i ilk 24 saat içinde, kalan %5'i ise ilk 48 saat içinde mekonyum çıkartırlar (40). Ancak hastaların %6-42'sinde bu öykü olmayabilir. Hastalığın yenidoğan dönemindeki diğer bulguları karında distansiyon ve safralı kusmadır. Karında distansiyon, safralı kusma ve mekonyum çıkarmama ile karakterize yenidoğan intestinal tıkanıklık bulguları olan her hastada

HH ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Yenidoğanda benzer intestinal tıkanıklık bulguları oluşturan diğör nedenler ise intestinal atreziler, mekonyum ileusu, hipoplazik sol kolon sendromu ve mekonyum tıkaç sendromudur (1). Fizik incelemede genellikle karında distansiyon ve rektal uyarı sonrasında bol miktarda patlayıcı tarzda dışkılama gözlenir. HH nedeniyle yenidoğan döneminde ortaya çıkan intestinal tıkanıklık tablosu rektal girişim ve lavmanlarla düzelebileceğı gibi bazı hastalarda özellikle uzun segment hastalığı olan yenidoğanlarda acil kolostomi uygulaması gerekebilir.

Kronik konstipasyon ve büyüme gelişme geriliğı bulguları: HH yenidoğan döneminden sonra ise kabızlık, karın şişliğı ve gelişme geriliğı ile kendini gösterebilir. Yenidoğan döneminden beri kabızlık yakınması olan her hastada HH mutlaka akla getirilmelidir. Ayrıca enterokolit ataklarını düşöndüren, konstipasyon dönemini izleyen bol sulu kötü kokulu, patlayıcı tarzda ishal öyküleri de olabilir. Aile öyküsü mutlaka sorulmalıdır. Fizik incelemede distansiyon ile beraber rektal dijital incelemede anal tonus artışı hissedilebilir(41).

Enterokolit tablosu: Hirschsprung hastalığının en ciddi komplikasyonu olan enterokolit, ateş, kusma, abdominal distansiyon ve pis kokulu ishal ile karşımıza çıkar. Enterokolit hem ganglionik hem de aganglionik segmentlerde görülür. Barsak içeriğinin stazı, mukozal kan dolaşımının bozulmasına ve bakteriyel translokasyona yol açarak enterokolit oluşumuna neden olur. Günümüzde erken tanı ve tedavi imkânlarının gelişmesi ile enterokolit sıklığı azalmıştır. Tedavi edilmezse toksik megakolona ve kolon perforasyonuna neden olabilir. Aganglionik segment ne kadar uzunsa perforasyon ihtimali o kadar yüksektir. Toksik megakolon tespit edilen hastaya acil kolostomi açılması yaşam kurtarıcı olabilir, ancak kolostomiye rağmen enterokolit devam edebilir (42, 43).

2.4.9. Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme ayakta, yatarak ve yan pozisyonda çekilen direkt graflerle başlar. Bu graflerde genellikle dilate bağırsak segmentleri, kolon düzeyinde hava sıvı seviyeleri ve pelvis ve rektumda gaz yokluğu ya da azlığı ile karakterize distal intestinal tıkanıklık bulguları mevcuttur (Şekil 6). Çok nadir olarak HH nedeniyle intestinal perforasyon gelişen hastalarda direkt graflerde serbest hava görülür. HH

tanısı gecikirse yenidoğan bebeklerde yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan ince bağırsak ve kalın bağırsak perforasyonları gelişebilir (1)

Yenidoğan bebeklerde kontrast madde ile çekilen kolon grafisi HH'nı diğer yenidoğan intestinal tıkanıklık nedenlerinden ayırt etmekte yardımcıdır. Yenidoğanlarda, ender olsa da önceden var olan ya da işlem sırasında gelişebilecek bir perforasyon açısından baryum yerine suda çözünen özellikte bir kontrast madde tercih edilmelidir. Ayrıca suda çözünen kontrast maddeler mekonyum tıkaçlarını gidermede daha etkindirler. Osmolalitesi çok yüksek opak maddeler sıvı elektrolit bozukluklarına yol açabileceği için kullanılmamalıdır. Kolon grafisinden önce rektal uyarı, muayene ve yıkamalardan kaçınılmalıdır. Bu işlemler dar aganglionik bağırsaktan geniş ganglionik barsağa geçişi gösteren geçiş zonunun görüntülenmesini zorlaştırabilir. Mekonyum çıkarmayan bir yenidoğana yapılan ilk lavman mutlaka skopi altında ve suda çözünür opak madde ile yapılarak eş zamanlı kolon grafisi de çekilmelidir. İşlem sırasında kateter sadece anüse yerleştirilmeli, daha ileri itilmemelidir. Balonlu kateterler kullanılmamalı, kullanılırsa da balonu şişirilmemelidir. Erken doldurma işlemi çok dikkatli yapılmalı, ilk kontrast madde çok yavaş ve kontrollü verilerek, rektumun hızla doldurulmasından kaçınılmalıdır. Geçiş zonu erken doldurma aşamasında görüntülenip, rektum ya da sigmoid kolon tamamen dolduğunda kaybolabilir. İlk filimler hasta dekubitus pozisyonunda iken çekilen lateral filimler olmalıdır. Opak madde, geçiş zonu görüntülene kadar ya da tüm kolon doldurulana kadar verilmelidir. Daha sonra kateter çekilerek boşalma filmleri çekilmelidir. HH klasik radyografik görüntüsü dar spastik bir distal intestinal segment ile dilate proksimal segmentin bir arada görülmesidir (Şekil 7). Kolon grafisinde çap farklılığının olduğu geçiş bölgesinin görülmesi tanı koydurucudur. Kolonda herhangi bir bölgede görülebilmemesine rağmen, geçiş zonu çoğunlukla rektosigmoid bölgededir. Geçiş zonu görüntülenemese de boşalma grafilinde geç ya da az boşalma olması, 24 saat sonra çekilen direkt grafide halen kontrast maddenin bulunması da HH açısından şüphe uyandırıcıdır. Bazen distal bağırsakta ödem spazm ve mukoza düzensizliği ile karakterize enterokolit bulguları da gözlemlenebilir. Klinik olarak enterokolit şüphesi olan hastalarda perforasyon ve sepsis riski yüksek olduğundan kolon grafisi kontrendikedir. Ne yazık ki; bütün hastalara kolon grafisi ile tanı koymak mümkün değildir. Farklı araştırmacılara göre uygun teknikte yapılan kolon grafisinin tanısal doğruluk oranı

%76-92 arasında bulunsa da %29 oranında yanlış pozitiflik ve %20 oranında yanlış negatiflik gösterebilmektedir (41, 44). Ayrıca yenidoğanlarda, kısa segment ve tüm kolonu tutan HH'da geçiş bölgesi belirgin olmayabilir. Kolon grafisinde geçiş bölgesinin yerinin belirlenebilmesi cerrahi planlamayı ve yaklaşımı kolaylaştırdığı için avantajlıdır. Ancak bir çalışmada radyolojik geçiş bölgesi ile patolojik geçiş bölgesi arasında sadece %62,5 oranında uyum olduğu gösterilmiştir (44).



Şekil 6. ADBG



Şekil 7. Opaklı kolon grafisi

2.4.10. Anorektal Manometri

Anorektal manometri HH tanısında kullanılan diğer bir yöntemdir. HH ön tanısıyla yapılan anorektal manometride özellikle rektoanal inhibitör refleks (RAİR) ve anal tonus değerlendirilir. RAİR'in varlığı HH olmadığını gösterir. RAİR'in olmaması ve anal kanal istirahat basıncının yüksek olması ise kesin tanı koydurmamakla birlikte HH lehine bulgulardır. 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 sonuçlarda olabilir. Holschneider ve ark göre ise anorektal refleks oniki günden küçük yenidoğanlarda ve prematür bebeklerde tam olarak gelişmemiştir (45).

2.4.11. Rektal Biyopsi

Rektal biyopsi HH tanısında altın standarttır. Rektal biyopsi örneklerinde ganglion hücrelerinin bulunmaması ve hipertrofik sinir uçlarının gösterilmesi tanı koydurucudur. 1959 yılında Swenson tarafından tanımlanan tam kat rektal biyopsi uzun yıllar tanıda kullanılmasına rağmen kanama, skar dokusu oluşumu ve genel anestezi gereksinimi gibi dezavantajlara sahiptir (8, 46, 47). Hastalıkta varolan distal rektal patolojinin daha iyi anlaşılması ve submukozal ve myenterik pleksustaki aganglionozis düzeyinin aynı olduğunun gösterilmesinden sonra aspirasyon yöntemi ile yapılan mukoza ve submukozayı içeren, daha yüzeysel doku alınmasına olanak veren emme rektal biyopsisi günümüzde en sık kullanılan yöntem haline gelmiştir. Yatak başında ya da kinikte genel anestezi gereksinimi olmadan uygulanabilmesi ve %0,2 gibi düşük komplikasyon oranı bu yöntemin avantajlarıdır (1). En önemli dezavantajı bazen ganglion hücrelerinin değerlendirilebilmesi için yeterli oranda submukoza içermeyen biyopsilerin alınmasıdır. Diğer bir problem ise biyopsilerin normalde ganglion hücresi içermeyen anal bölgeye yakın alınmasıdır. Dentat çizginin 1 cm üzerine kadar olan alanda fizyolojik aganglionozis olduğundan doğru değerlendirme için biyopsilerin dentat çizginin 2cm proksimalinden alınması gerekir. Emme yöntemi ile yapılan rektal biyopsinin tanısal doğruluk oranı %99,7 olarak bildirilmektedir (1). Ancak bazı hastalarda histopatolojik değerlendirme tam kat rektal biyopsiye göre daha zor olabilmektedir. Hemotoksilen eosin ile boyanan örneklerde yeterli değerlendirme yapılamadığında asetilkolin esteraz boyaması yardımcıdır. HH'da asetilkolin esteraz boyanmasında belirgin artış gözlenmesi tanısaldır (48). Emme yöntemi ile yapılan rektal biyopsi ile kesin tanı konulamayan hastalarda tam kat rektal biyopsinin yapılması gereklidir.

2.4.12. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken hastalıklar aşağıda belirtilmiştir:

- Mekanik intestinal tıkanıklıklar:
 - Distal ileal veya kolonik atreziler
 - Mekonyum ileusu

- Mekonyum tıkaç sendromu
- Hipoplastik sol kolon sendromu
- Fonksiyonel intestinal motilite bozuklukları:
 - Prematürite
 - Sepsis ve elektrolit dengesizlikleri
 - Hipotiroidi
 - Fonksiyonel kabızlık
 - İntestinal nöronal displazi

Yenidoğan döneminde intestinal tıkanıklık tablosu oluşturan tüm mekanik ve fonksiyonel nedenler ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Mekanik obstrüksiyon nedenlerinden olan intestinal atrezilerde, rektal uyarı ve lavmanlarla dışkılama olmadığı gibi kolon grafisinde kullanılmamış kolon ya da mikrokolon görünümü vardır. Ayrıca direkt grafilerde daha proksimalde tıkanıklığı düşündüren geniş tabanlı hava sıvı seviyeleri görülür. HH da genellikle direkt grafide kolon düzeyinde hava sıvı seviyeleri, özellikle de pelvis girişinde geniş tabanlı seviyeler gözlenir. Kolon grafisinde ise total kolonik aganglionozis dışında kullanılmamış kolon görünümü yoktur. Yenidoğan döneminde mekonyum ileusu da HH ile karışabilir. Mekonyum ileusunda direkt grafide sağ alt kadranda buzlu cam görünümü, çoğunlukla hava sıvı seviyeleri olmadan ince bağırsaklarda dilatasyon ve kolon grafisinde kullanılmamış kolon görünümü ve bazen görüntülenebilir terminal ileumda mekonyum tıkaçlarına ait dolma defektleri görülür. Özellikle total kolonik aganglionozisi hem mekonyum ileusu hem de distal ileal atrezilerden ayırt etmek oldukça güçtür. Ancak ameliyat bulguları ile ayırt edilebilirler.

Mekonyum tıkaç sendromu daha çok prematüre yenidoğanlarda görülen kolon düzeyindeki mekonyum tıkaçı nedeniyle distal intestinal tıkanıklık bulgularına yol açan bir durumdur. Kolon grafisi hem tanı koydurucu hem de tedavi edici özelliكتedir. Genellikle grafi sırasında mekonyum tıkaçı atılır ve tıkanıklık bulguları düzelir.

Hipoplastik sol kolon sendromu daha çok diyabetik anne bebeklerinde görülen ve kolon grafisinde splenik fleksuraya kadar kolonun daha ince kalibrasyonda

izlendiği, splenik fleksuradan sonra ise normal çapta olduğu bir durumdur. Geçiş bölgesi splenik fleksurada olan HH ile karışır. Genellikle lavmanlarla hipoplastik kolon çapı genişler ve ek tedaviye gerek kalmaz. Hem mekonyum tıkaç sendromu hem de hipoplastik sol kolon bulguları olan bebeklerde altta yatan bir HH bulunabileceğinden kesin ayırıcı rektal biyopsi ile yapılır. Prematüre bebeklerde distal kolon matürasyonu yetersiz olduğundan geç mekonyum çıkışı ve fonksiyonel intestinal tıkanıklık bulguları görülebilir. Bu bebeklerde bulgular devam ederse ya da yenidoğan döneminden sonra tekrarlırsa aspirasyon biyopsisi yapmak gerekebilir (1). Ayrıca fonksiyonel intestinal tıkanıklık bulguları gösteren tüm yenidoğanlar hipotiroidi açısından araştırılmalıdır. HH yenidoğan döneminden sonra en sık fonksiyonel kabızlık ile karışır.

2.4.13. Eşlik Eden Anomaliler

HH'na %20 oranında konjenital anomaliler eşlik eder. Down sendromu (Trizomi 21) HH'da %4-16'sında görülür. Bu hastalarda ilginç olarak enterokolit tablosu daha yüksek oranda gelişir. Kolon ve ince bağırsak atrezileri %0,8 oranında HH ile beraber görülebilir. İntestinal atrezi onarımı sonrası tıkanıklık bulguları geliştiren hastalarda altta yatabilecek bir HH akla getirilmelidir. HH %3,4 oranında anorektal malformasyonlar ile beraber görülebilir. Bunun yanı sıra Trizomi 18, Currarino lemesi, Smitz Lemli Opitz sendromu, Ondine'ın laneti (santral hipoventilasyon sendromu) ve daha önce bahsedilen benzer genetik sorunlarla seyreden nörokristopati sendromları HH ile beraber görülebilir (3, 5).

Total kolonik aganglionozis: HH %3-12'sinde tüm kolon aganglioniktir. Bu hastalarda cerrahi tedavi daha g, mortalite ve morbidite daha yüksektir. Aile hikayesi yüksek oranda pozitifdir. Tanı koymak bazen zor olabilir. Çoğunlukla yenidoğan intestinal tıkanıklık bulgularını gösterirler. Kolon grafisinde dilate ince bağırsaklar, kullanılmamış kolon görünümü veya hepatik ve splenik fleksuranın yuvarlaklaşması sonucu kolonun soru işaretine benzer görünüm alması görülebilir. Ancak radyolojik çalışmalar hastaların sadece %20-30'unda tanısaldır. Tanı genelde intestinal tıkanıklık nedeniyle yapılan laparotomi sırasında konulur. Appendiksin frozen incelemesi tanısaldır ve ameliyat süresini kısaltabilir. Dehidratasyon, elektrolit

dengesizlikleri, sepsis, büyüme gelişme geriliği gibi komplikasyonlar daha yüksek oranda görülür. Tedavi öncelikle iyi çalışan bir ileostomi açılması ile başlar. Sıvı elektrolit dengesizlikleri düzeltilir, gerekirse total parenteral beslenme başlanır. Düzeltici ameliyatlar daha ileri yaşlarda yapılır(1, 3, 47).

2.4.14. Tedavi

2.4.14.1. Tıbbi tedavi

Hirschsprung hastalığının kesin tedavisi cerrahidir. Yalnızca lavmanlarla dışkılanmanın sağlanması, obstrüksiyon devam ettiği için, perforasyon ve enterokolit komplikasyonlarına yol açabilme riski nedeniyle etkisiz olarak kabul edilmektedir. Ancak, hastaların operasyon öncesi serum fizyolojik kullanılarak lavman ve rektal irrigasyonlarla dekomprese edilmesi ve dilate segmentin çapının azaltılması, sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, ameliyat sonrası komplikasyonları azaltma ve gereksiz rezeksiyondan kaçınılması açısından önemlidir (39).

2.4.14.2. Cerrahi tedavi

HH'da tedavi cerrahidir. Cerrahi tedavinin amacı aganglionik bağırsak segmentinin çıkarılması ve anal sfinkter fonksiyonu korunarak gastrointestinal sistemin anüse kadar ganglionik bağırsak ile devamlılığının sağlanmasıdır. HH için ilk düzeltici ameliyatın Swenson ve Bill tarafından tarif edilmesinden günümüze kadar geçen sürede, hastaların büyük çoğunluğuna yenidoğan döneminde tanı konulmasının etkisiyle ve düzeltici cerrahi yöntemlerin gelişmesiyle hastalığın tedavisinde daha az invazif cerrahi tedavi yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Geçmişte HH tanısı alan hastalara ilk yapılan girişim kolostomi uygulamasıydı. Bunun nedeni hastaların çoğunluğunun geç tanı alması ve düzeltici ameliyattan önce çok dilate olmuş ganglionik kolonun boşaltılması ve çapının küçültülmesinin gerekli olması idi. Ayrıca kolostomi varken yapılan anal anastomozlar sonrasında; kaçak, darlık ve sfinkter hasarı gibi komplikasyonların daha az oranda gelişeceğine inanılmakta idi.

Yenidoğan döneminde getirilen çocuklarda ise düzeltici ameliyatın, hasta 10 kilo olduğu zaman yapılmasının anal sfinkter yapılarının korunması için gerekli

olduğu ve kolostomisiz yenidoğan bebeklerin enterokolitten kaybedilme risklerinin yüksek olduğu inanışları nedeniyle, bu hastalarda da yaklaşım öncelikle kolostomi uygulamak ve düzeltici ameliyatı daha sonra yapmak yönünde idi. Uzun yıllar boyunca düzeltici ameliyat öncesi sağ üst transvers kolostomi açılıp, ameliyattan birkaç ay sonra kapatılarak üç aşamalı düzeltici ameliyat yapıldı. Az da olsa halen günümüzde bu yaklaşımı benimseyen merkezler bulunmaktadır. Daha sonraları geçiş zonunun hemen proksimalinden kolostomi açıp düzeltici ameliyat sırasında kolostomiye aşağıya çekme yaklaşımı ile düzeltici işlemler bazı merkezler tarafından iki aşamaya indirildi (1, 6, 13).Günümüzde HH için başlıca dört açık cerrahi yöntem ve bunların modifikasyonları uygulanmaktadır. Bunlar Swenson, Duhamel, Soave ve Rehbein ameliyatlarıdır. Son zamanlarda ise laparoskopi destekli ameliyatlar daha popüler hale gelmiştir (1).

2.4.14.3. Swenson ameliyatı (Abdominoperineal pull-through)

Swenson ve Bill, HH'da ilk başarılı cerrahi yaklaşımı uygulayan kişilerdir. Operasyonun tekniği aganglionik distal rektumun hastalıklı olduğu ve normal dışkılama için bu bölümün çıkarılmasının zorunlu olmasına dayanır. 1948'de tarif edildiği günden beri ufak değişikliklerle hala kullanılmaktadır. Mesane ve ejakülatör mekanizmanın innervasyonu ameliyat sahası içerisinde olduğu için, özellikle ön tarafta yapılan diseksiyonlarda sinir zedelenmesi olabilmektedir. Swenson ameliyatının geç dönemdeki en önemli komplikasyonu, myektomi yapmayı gerektirebilen ve %12-26 oranında görülen enterokolittir. Bu hastalar rektal tuşe sonrası pis kokulu, fişkırır tarzda gaita yaparlar. Bu durumun Swenson ameliyatında internal anal sfinktere dokunulmadığından dolayı olduğu düşünölmektedir (8, 10). Swenson ameliyatından sonra %4-6 yara enfeksiyonu, %2,9 pelvik apse ve %13 oranında fekal soiling, nörojenik mesane ve impotans gibi komplikasyonlar görölebilmektedir (8, 10, 13).

2.4.14.4. Duhamel ameliyatı (Retrorektal pull-through)

İlk olarak 1956 yılında Bernard Duhamel tarafından Swenson ameliyatındaki aşırı pelvik diseksiyonun önüne geçmek için Swenson ameliyatından modifiye

edilerek tanımlanmıştır (49). Bu işlemin prensipleri internal anal sfinkteri koruma, sadece retrorektal boşluğu açma, takiben ganglionik kolonun retrorektal pull-through işlemi ve kolorektal septumun eliminasyonudur (3). Erken dönemde mortalite, anastomoz kaçağı, fonksiyonel inkontinans, konstipasyon ve diyare, intestinal obstrüksiyon kısmen daha az görülür. Duhamel ameliyatının rektal poş oluşturma tekniğini modifiye eden varyasyonları vardır. Martin-Altemeier, Martin- Caudill bunlardan bazılarıdır (8, 13).

2.4.14.5. Duhamel -Martin ameliyatı

Duhamel operasyonundan sonra, kör sonlanan rektal poşa fekalom oluşmasınedeniyle, Martin iki bağırsak segmentinin ortak duvarlarını stapler kullanarak ortadan kaldırmayı önermiştir. Böylece orjinal rektum, oluşturulan yeni rektumun ön duvarını yapmakta ve duyu yeteneğini korumakta, ayrıca, anterior diseksiyon yapılmadığı için, fekal ve üriner kontinansı sağlayan sinirler korunmuş olmaktadır (13). Duhamel pull-through tekniğinin Martin modifikasyonu ile uzun segment rektum ve sol kolon bırakılarak su ve elektrolit absorpsiyonu kolaylaştırılmış olur. Ancak bazı araştırmacılar bu yöntemde uzun bırakılan kolonun çocuğun defekasyon yapma yetisini bozduğu ve işlem sonrası enterokolit insidansını arttırdığını söylemektedirler (3).

2.4.14.6. Soave ameliyatı (Endorektal pull-through)

Franco Soave tarafından 1960 yılında tanımlanmıştır (50). Soave ameliyatında rektal mukoza soyulur. Rektal kas tabakası yerinde bırakılır, proksimaldeki ganglionik kolon, mukozası çıkarılmış ve posterior myotomi yapılmış rektum içinden geçirilerek bırakılır ve 2 hafta sonra distale anastomoz yapılarak aganglionik kolon segmenti rezeke edilir. Soave ameliyatı daha sonra Boley tarafından modifiye edilerek tek seansta yapılır hale gelmiştir. Soave ve Boley ameliyatının avantajı, pelvik diseksiyon yapılmaması nedeniyle pelvik sinirlerin zedelenmemesidir. Bununla birlikte aşağıya indirilen normal kolonun üzerinde aganglionik bir kas tabakasının bulunması, konstipasyon ve anorektal stenoz insidansını artırır. Ayrıca %13 oranında enterokolit görülmektedir (3, 13).

2.4.14.7. Rehbein operasyonu (Derin anterior rezeksiyon)

Rehbein ameliyatının amacı, bütün konjenital agangliyonik megakolon olgularına eşlik eden anal sfinkter akalazyasını çok güçlü bir anal dilatasyonla ortadan kaldırmak ve aganglionik ve hipoganglionik segmentleri rezeke ettikten sonra, geride çok kısa bir aganglionik segmentin kalmasına izin verecek şekilde pektinat hattın 3-5 cm proksimalinde kolorektal bir anastomoz yapmaktır. Pelvirektal diseksiyon Swenson ameliyatındaki gibi yapılır. Ancak küçük bebeklerde rektumun 2-3 cm, daha büyük çocuklarda 4-5 cm'lik bir parçası korunur. Rehbein ameliyatında internal anal sfinkter aganglionik kaldığından (sfinkter akalazyası) anal dilatasyon programına ameliyattan sonra da devam edilmesi şarttır. Dilatasyona ameliyattan 2 hafta sonra başlanabilir (51). Çok kabul gören bir ameliyat yöntemi değildir.

2.4.14.8. Transanal endorektal pull-trough

Endorektal pull-through, ilk 1952 yılında Yansey sonra da 1964 yılında Soave tarafından tanımlanmıştır. Operasyonun esası rektumun mukoza ve submukozasını uzaklaştırmak ve gangliyonik bağırsağı agangliyonik mürküler kılıf içerisinde aşağı çekmektir. İşlem Boley tarafından modifiye edilmiş ve anüste bir primer anastomoz yapılmıştır. Aganglionik bağırsağın mürküler kılıfı içerisinde kalınarak önemli duyuşal lifler ve internal sfinkterin bütünlüğü korunmuş olur. Yalnızca transanal yol kullanılarak yapılan TERP De la Torre ve arkadaşları tarafından 1998' de tanımlanmıştır (2). TERP tekniğı, Soave-Boley ameliyatının batın açılmadan anüs içinden yapılmasıdır. Rektal yoldan kolonu serbestleştirmekte zorluk olduğı takdirde, laparoskopik olarak intraabdominal kolon serbestleştirilebilir. Ameliyatta; mukozal diseksiyona dentat çizginin 0,5-1 cm proksimalinden başlanır. Submukozal diseksiyona peritoneal refleksiyonun üstüne kadar devam edilir, sonra rektal kas tabakası sirküler olarak kesilip, rektum ve sigmoid kolon tam tabaka anüsten mobilize edilir. Bu şekilde ortalama 25-30 cm (15-45 cm) kadar bağırsak rezeke edilebilir. Frozen incelemesi yapılarak gangliyon pozitif kısım tespit edilir. Rektal mürküler kılıf posteriordan longitudinal olarak kesilerek, daha sonra anastomoz tamamlanır (2).

TERP'in postoperatif komplikasyonları olarak; perianal ekşkoriasyon, enterokolit, anastomoz darlığı, tekrarlayan kabızlık, kaf apsesi, adeziv obstrüksiyon,

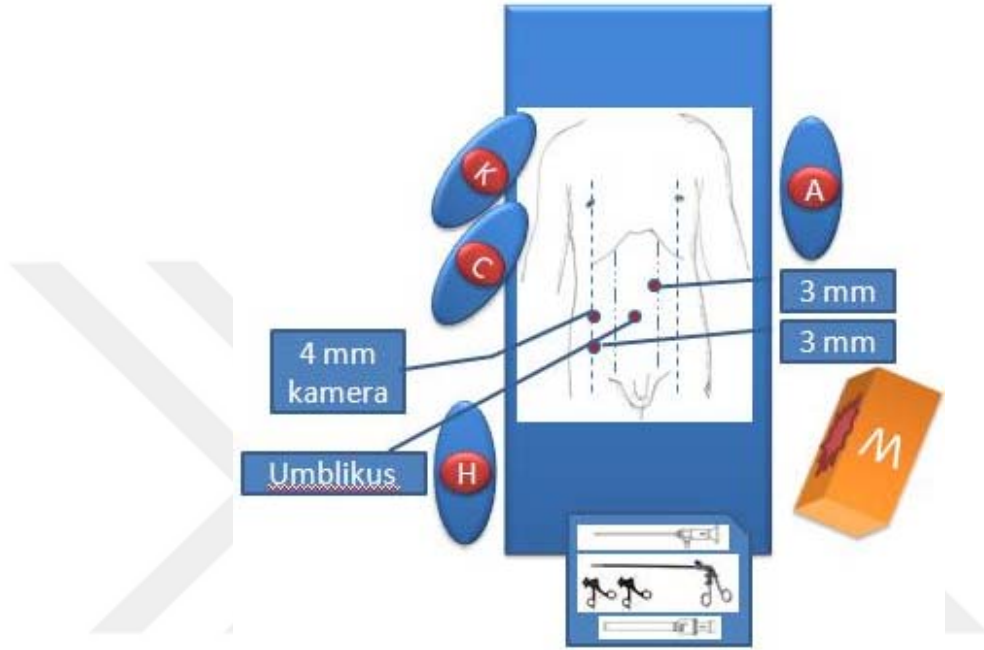
rektal prolapsus ve anastomoz sızdırması sayılabilir. Bu girişimin üstünlükleri arasında; karında kesi olmaması, erken postoperatif beslenme, hastanede kalış süresinin kısa olması, minimal intraabdominal diseksiyon, düşük maliyet, düşükbağırsakyapışıklığı oranı sayılabilir. Ayrıca HH'da aganglionik segmentin %75 kadarının rektosigmoid kolona sınırlı olması, bu tekniğin hastaların büyük çoğunluğunda uygulanma şansının mevcut olduğunu göstermektedir (52).

2.4.14.9. Laparoskopik yardımcı transanal endorektal pull-through (LERP)

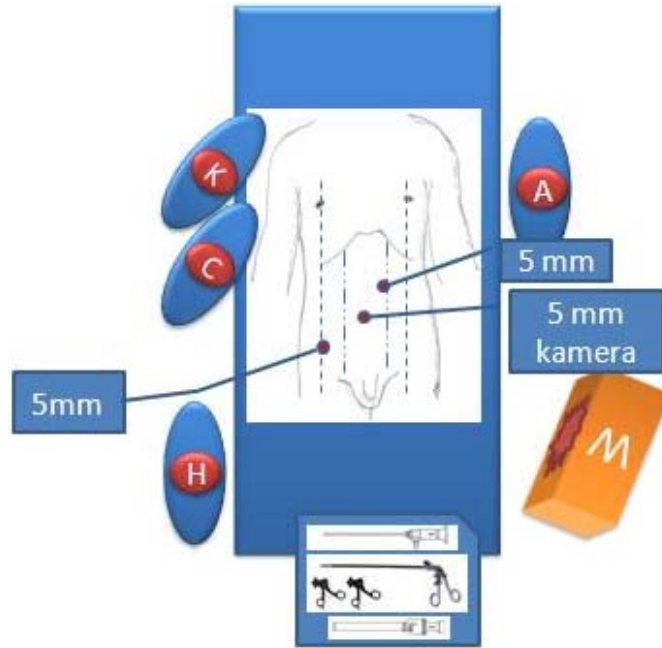
Aganglionik segmentin distal kolonda olduğu hastalarda uygulanabilir etkili bir yöntemdir. Eğer aganglionik segment proksimal kolondan başlıyorsa veya tüm kolonu tutuyorsa laparoskopik yardımcı Duhamel prosedürü uygulanmalıdır. Bu tekniğin uygulanabilmesi için öncelikle rektal irrigasyon ile bağırsak temizliği yapılması gerekir. Büyük çocuklarda rektal irrigasyona ek olarak bağırsak lavajı önerilmektedir. Yöntem 3 trokar ile uygulanır. Yenidoğanlarda sağ umblikus hizasında rektus laterale 4mm lik kamera trokarı yerleştirilir. Sonrasında umblikus üzerinde sol rektus laterali ve umblikus altı sağ rektus lateralinden iki adet 3mm'lik çalışma trokarı yerleştirilir (Şekil 8). Yenidoğan dönemi dışındaki çocuklarda ise umblikustan 5 mm'lik kamera trokarı yerleştirilir. Umblikus üzeri sol rektus lateralinden ve umblikus altı sağ rektus lateralinden 5 mm'lik iki adet çalışma trokarı yerleştirilir (Şekil 9). Sonrasında intraabdominal prosedür geçiş zonunun belirlenmesi ile başlar. Bunun için genellikle frozen amaçlı 3 veya 4 adet seromusküler biyopsi alınarak patolojik incelemeye gönderilir. Normal gangliyon yapıları rapor edilene kadar frozen için biyopsi alınmaya devam edilir. Gangliyon varlığı tespit edilmeden kolon diseksiyonuna başlanılmamalıdır. Geçiş zonunun proksimalinde ganglion tespit edilince kolon diseksiyonuna başlanır. Bu işlem sıklıkla hook elektrokoter ile yapılır. Diseksiyona geçiş zonunun 10-20 cm yukarısına kadar devam edilmelidir (53).

Daha sonra rektuma geçilerek 6 veya 8 adet retraksiyon dikişi dairesel olarak anüs çevresine koyulur. Dentat çizginin yaklaşık 5-10 mm yukarısından çepeçevre bir insizyon uygulanır. Endorektal diseksiyona rektum duvarının musküler kafi serbestleşene kadar dairesel olarak devam edilir. Musküler kaf posteriordan endorektal mukozal diseksiyonun 1-2 cm altından açılarak peritoneal kaviteye ulaşılır. Serbest bir

plana ulaşıldıktan sonra müsküler tabaka dairesel olarak kesilerek kolon tamamıyla serbestleştirilmiş, olur. Askı sütürleri yardımı ile kolon dışarı alınır ve anüse tek tek emilebilir sütürler ile primer anastomoz yapılır. İşlemin sonunda kolonun yerleşimi ve gerginliği laparoskopik olarak kontrol edilir (53).



Şekil 8. Yenidoğanlarda LERP trokar girişleri



Şekil 9. LERP trokar girişleri

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışma protokolü ve Etik Onay

HH tanısı ile “*yenidoğan döneminde*” ve “*yenidoğan dönemi sonrasında*” TERP veya LERP ameliyatının sonuçlarının değerlendirilmesi için retrospektif bir kohort çalışması yapıldı. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan 27 Kasım 2017 tarihinde, “19-1184-17” karar numarası ile onay alındı.

3.2. Çalışma Grubu

Bu çalışmada, 2006-2017 yılları arasında, HH tanısı alan ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı’nda TERP veya LERP ameliyatı yapılan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Belirtilen tarihler arasında HH tanısı alıp, farklı yöntemler ile ameliyat edilen veya total kolonik agangliyozis tanısı alan hastalar bu çalışmanın dışında tutuldu.

Retrospektif dosya taraması sonrası, çalışmaya dahil edilmesine karar verilen hastalardan iki farklı çalışma grubu oluşturuldu.

- **Grup I:** Yenidoğan dönemi ameliyat olanlar, ameliyat yaşı ≤ 28 gün (n=26)
- **Grup II:** Yenidoğan dönemi sonrası ameliyat olanlar, ameliyat yaşı > 28 gün (n=49)

3.3. Cerrahi Yöntem

Hastalarda HH değerlendirilmesinde ayakta direkt batın grafisi (ADBG), opaklı kolon grafisi ve anal manometri yöntemleri kullanıldı ve tüm hastalarda kesin tanı rektal biyopsi ile koyulduktan sonra birincil cerrahın tercihinine göre TERP veya LERP ameliyatı uygulandı. Grup II’deki hastalar ameliyata kadar anal dilatasyon veya lavman uygulamaları ile takip edildi ve hiçbir hastada perforasyon görülmedi. Endorektal pull-through ile birlikte stoma kapatılması uygulanacak olan hastalarda kolon stoma kapatılması sırasında mobilize edildi.

Genel anestezi indüksiyonundan sonra tüm hastalar litotomi pozisyonuna alındı ve ameliyat sırasında mesaneyi boşaltmak için Foley sonda yerleştirildi. Tüm

hastalarda ince bir rektal kaf bırakılarak transanal mukozektomi yapıldı. Mukozektomiye dentat çizginin 5 mm üzerinden başlanarak 2-4 cm'e kadar devam edildi. Sonrasında rektal kaf aşağı doğru çekilerek çepeçevre insizyon yapıldı ve kolon diseksiyonu yapıldı. TERP ameliyatında geçiş zonuna kadar kolonik mobilizasyon gerçekleştirildi. Ganglionik bağırsağın anal kanala çekildiğini doğrulamak için frozen biyopsiler gönderildi ve geçiş bölgesinin üst kısmında kalan dilate bağırsaklar aganglionik kısım ile birlikte rezeke edildi. LERP ameliyatı uygulanan hastalarda, transanal mobilizasyona kolon ya da rektumun karın içinden mobilize edildiği seviyeye kadar devam edildi. Tüm hastalarda koloanal anastomoz emilebilir sütürlerle gerçekleştirildi. Postoperatif üçüncü haftada koloanal anastomoz anestezi altında kalibre edildi. Anastomozda darlık saptandığı durumlarda hastalara, evde günlük dilatasyon programı veya anestezi altında aralıklı dilatasyon programı başlandı.

3.4. Verilerin Toplanması

Tüm hastaların demografik verileri, ek anomaliler, ameliyat öncesi tetkikleri, ameliyat yaşı, ameliyata kadar takip şekli, ameliyat yöntemleri, ameliyat süreleri, ameliyat sonrası beslenme süreleri, ameliyat sırasında çıkarılan bağırsak uzunlukları, yatış süreleri, ameliyat sonrası kısa ve uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi ve komplikasyonları, reoperasyonlar, HH ile ilişkili enterokolit görülüp görülmediğihasta dosyaları incelenerek kaydedildi. Hastaların klinik bulguları ve anorektal fonksiyonları hakkındaki en son bilgi hasta yakınları ile telefonla görüşülerek elde edildi. Bu telefon görüşmesinde hastaların kontinans ve konstipasyon durumları, sosyal yaşam kaliteleri hakkında bilgiler alındı.

3.5. Kısa ve Uzun Dönem Sonuçların Değerlendirilmesi

Kısa dönem sonuçlar için aşağıda belirtilen çalışma parametreleri değerlendirildi:

- Ameliyat sonrası enterokolit
 - Ameliyat sonrası enterokolit; öykü, fizik muayene, radyolojik ve laboratuvar bulgularından oluşan 2009 Hirschsprung'la ilişkili

enterokolit (HİEK) skora sistemine göre tanımlandı. HİEK skoru için on altı değişken değerlendirildi. Her bir değişkenin karşılık gelen bir puanı vardı ve görüşmenin sonunda puanlar toplanarak toplam HİEK skoru elde edildi. Ondan düşük olan skorlar HİEK ile uyumlu olarak kabul edildi (54).

- Perianal dermatit
- Anastomoz darlığı
 - Postoperatif üçüncü haftada anestezi altında muayene ile değerlendirildi
- Anastomoz kaçağı

Ameliyat sonrası anastomoz darlığı ortalama 2. ayda (1-4 ay), perianal dermatit ise ortalama 2,1 haftada (1-8 hafta) izlendi. Anastomoz kaçağı açısından değerlendirildiğinde hiçbir hastada anastomoz kaçağı izlenmedi. Ameliyat sonrası enterokolit ortalama 13,6 ayda (4-24 ay) izlendi.

Uzun dönem takip sonuçları için ise üç yaşından büyük hastaların, istemli barsak hareketleri, soiling (külöt kirletme) ve konstipasyon durumları aşağıdaki skora sistemleri kullanılarak değerlendirildi:

- Pediatrik İnkontinans ve Konstipasyon Skora Sistemi (PICSS) (Tablo 2)(55)
 - İnkontinans için minimum ve maksimum değerler: 0-32, üç yaş ve üstü hastalar için ortalama skor 24,1 (Güven aralığı:23,2-25). Skor olarak 23,2 ve altı inkontinans olarak kabul edilmiştir (55).
 - Konstipasyon için minimum ve maksimum değerler: 0-29. Skor olarak yaş gruplarına göre konstipasyon kabul edilen değerler Tablo 3'de verilmiştir (55).
- Wexner inkontinans skoru (Tablo 4) (56)
- Roma III konstipasyon skoru (Tablo 5) (57)

Tablo 2. Pediatrik İnkontinans ve Konstipasyon Skorlama Sistemi (PICSS)

				İnkontinans			Konstipasyon		
Çocuğunuz gün içinde bebek bezi kullanıyor mu?	Her zaman	Bazen	Hayır	0	2,5	5	-	-	-
Çocuğunuz geceleri bebek bezi kullanıyor mu?	Her zaman	Bazen	Hayır	0	2,5	5	-	-	-
Çocuğunuz ne sıklıkla kaka yapıyor?	Günde birkaç kez	Günde bir	Daha az	0	2,5	5	4	2	0
Çocuğunuzun kakasının görünümünü genellikle nasıl?	Sulu	Bazen sulu bazen katı	Katı	0	2	4	1	0,5	0
Çocuğunuz kaka yapma isteğini kontrol edebiliyor mu?	Evet, her zaman	Bazen	Hayır	5	2,5	0	-	-	-
Çocuğunuz kakasının ya da gazının olduğunun ayrımını yapabiliyor mu?	Evet, her zaman	Bazen	Hayır	4	2	0	1	0,5	0
Çocuğunuz iç çamaşırını istemeden az miktarda dışkı kaçırarak kirletiyor mu?	Evet, her zaman	Bazen	Hayır	-	-	-	0	1	2
Çocuğunuz tuvalete gittiğinde bağırsaklarını tam olarak boşaltmada sorun yaşıyor mu?	Evet, her zaman	Bazen	Hayır	-	-	-	0	1,5	3
Çocuğunuz kakasını yaparken ağrı hissediyor mu?	Evet, her zaman	Bazen	Hayır	2	1	0	0	2	4
Çocuğunuzun bağırsaklarını boşaltmak için çok fazla ıkınması gerekiyor mu?	Evet	Normal	Hayır	2	1	0	0	2	4
Çocuğunuz çok sık gaz çıkarıyor mu?	Evet, her zaman	Bazen	Hayır	-	-	-	0	1	2
Çocuğunuzun kabızlığı var mı?	Evet, her zaman	Bazen	Hayır	-	-	-	0	2	4
Çocuğunuzun karın ağrısı oluyor mu?	Evet, her zaman	Bazen	Hayır	-	-	-	0	2	4

Tablo 3. Yaşa göre ortalama normal konstipasyon skorları (NKS) ve güven aralıkları

Yaş (ay)		36-41	42-47	48-59	60-71	>71
NKS	M	21,2	20,0	19,5	21,9	21,2
	CI	17,8-24,6	16,2-23,8	17,9-21,1	20,1-23,7	20-22,4

*M=ortalama, CI=%95 güven aralığı

Tablo 4. Wexner inkontinans derecelendirme skalası

İnkontinans tipi	Sıklık				
	Hiçbir zaman	Nadiren (ayda bir kez)	Bazen (ayda 1'den fazla, haftada 1'den az)	Sıklıkla (Haftada 1'den fazla, günde 1'den az)	Günde 1 ve fazlası
Katı	0	1	2	3	4
Sıvı	0	1	2	3	4
Gaz	0	1	2	3	4
Ped ihtiyacı	0	1	2	3	4
Yaşam tarzı değişikliği	0	1	2	3	4

* Skorun 0–5 arasında olması iyi, 5–15 arasında olması orta derecede, 15-20 arasında olması zayıf kontinans olarak kabul edilir.

Tablo 5. Roma III konstipasyon kriterleri

<input type="checkbox"/> Haftada 2 veya daha az sayıda dışkılama
<input type="checkbox"/> Haftada en az 1 kez inkontinans öyküsü
<input type="checkbox"/> Ağrılı veya zor dışkılama öyküsü
<input type="checkbox"/> İstemli gaita tutma
<input type="checkbox"/> Rektumda sert fekal kitle öyküsü
<input type="checkbox"/> Tuvaleti tıkayacak boyutta büyük ve sert gaita öyküsü

* En az iki ay süre ile iki veya daha fazlasının pozitif olması konstipasyon olarak değerlendirilir.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizinde Windows 21.0 sürümü için IBM SPSS yazılımı (Armonk, NY: IBM Corp.) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler için grup karşılaştırmaları, bağımsız örneklem t-testi veya Mann-Whitney U testi ile yapıldı. p değeri <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler ve Ek Anomaliler

HH tanısı ile TERP veya LERP uygulanan 75 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 53'ü erkek, 22'si kız; yaş ortalamaları 16,2 ay (3gün-8 yaş) olarak belirlendi. Hastaların ortalama takip süresi 32,6 ay olarak belirlendi (2-120 ay). Çalışma grupları göz önüne alındığında tespit edilen demografik özellikler Tablo 6'da özetlenmiştir. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,464$).

Tablo 6. Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri

	Kız	Erkek	Yaş ortalaması
Grup I	9 (%34,6)	17 (%65,4)	18,8 gün (3-28 gün)
Grup II	13 (%26,5)	36 (%73,5)	23,8 ay (1-96 ay)

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların sekizinde (%10,6), bir veya birden fazla ek anomali olduğu tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda görülen ek anomaliler ve yüzdeleri aşağıda verilen Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Ek anomaliler

Ek anomali	n (%)
Üriner	4 (%5,3)
Kardiyak	1 (%1,33)
Korpus kallozum agenezisi	1 (%1,33)
Mental retardasyon	1 (%1,33)
Malrotasyon	1 (%1,33)
Hipotoni	1 (%1,33)

Çalışma grupları, ek anomali görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde ise, Grup I'deki üç hastada (%11,5) ek anomali varken, Grup II'de 5 hastada (%10,2)

ek anomali tespit edildi. Çalışma grupları ek anomali görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p=0,361$) (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların ek anomali dağılımı

Ek anomali*	Grup I n (%)	Grup II n (%)
Var	3 (%11,5)	5 (%10,2)
Yok	23 (%88,5)	44 (%89,8)

* $p=0,361$

4.2. Ameliyat Öncesi Tetkikler

HH şüphesi ile hastaların 72'sine (%96) ameliyat öncesinde kolon grafisi çekilmişti ve bunların 67 tanesi (%89,3) HH ile uyumlu görünümde idi. Hastaların yedisine (%9,3) ameliyat öncesi Anorektal manometri yapıldı ve hepsinde RAİR negatif ve anal kanal dinlenim basıncı yüksek olarak saptandı. Anorektal manometri yapılan hastaların tümü Grup II'deki hastalardı. Hastaların tümünden ameliyat öncesinde veya ameliyat sırasında rektal biyopsi gönderildi ve tamamında ganglion hücresi negatif saptandı.

4.3. Ameliyat Verileri, Beslenme Zamanı ve Hastanede Yatış Süresi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama ameliyat süreleri, çıkarılan ortalama bağırsak uzunluğu, ortalama beslenmeye başlama zamanı ve ortalama hastanede yatış süresi Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Ameliyat verileri, beslenme zamanı ve hastanede yatış süreleri

	Ameliyat süresi (saat)	Çıkarılan bağırsak uzunluğu (cm)	Beslenme zamanı (gün)	Hastanede yatış süresi (gün)
Ortalama	2,547	27,5733	2,66	5,84
Std. Sapma	0,6481	14,13943	1,564	3,311
Median	2,5	25	2	5
Min.	2	2	1	2
Max.	5	85	10	20

Çalışma grupları ameliyat süresi, ortalama beslenmeye başlama zamanı ve hastanede yatış süreleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p>0,05$). Buna karşın, Grup I’de çıkarılan bağırsak uzunluğunun, Grup II’ye kıyasla anlamlı ölçüde daha az olduğu saptandı ($p=0,034$) (Tablo 10).

Tablo 10. Ameliyat verileri, beslenme zamanı ve hastanede yatış sürelerinin gruplar arası karşılaştırması

		Ameliyat süresi (saat)	Çıkarılan bağırsak uzunluğu (cm)	Beslenme zamanı (gün)	Hastanede yatış süresi (gün)
Grup I	Ortalama	2,53	22,80	2,27	5,27
	Std. Sapma	0,69	11,48	1,11	2,72
	Median	2,5	20	2	5
	Min.	2	2	1	2
	Max.	5	45	5	15
Grup II	Ortalama	2,55	30,10	2,88	6,15
	Std. Sapma	0,63	14,85	1,73	3,57
	Median	2,5	25	2	5
	Min.	2	10	1	2
	Max.	4,5	85	10	20
p değeri		0,859	0,034	0,144	0,350

4.4. Ameliyat Yöntemleri

Hastaların beşinde (%6,6) laparotomi ihtiyacı olurken, 22 hastaya (%29,3) LERP ameliyatı yapıldı. Laparotomi yapılan hastalardan üçünde (%4) daha önceden açılmış olan kolostominin serbestleştirilmesi amacı ile, birinde eski laparotomi nedeniyle (%1,3), geri kalan bir hastada (%1,3) ise kolon yeterince serbestleştirilemediği için laparotomi uygulandı. Her iki grup laparotomi ve laparoskopik yardımcı ameliyat açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Ameliyat yöntemleri

	Laparotomi	LERP
Grup I	1 (%3,8)	10 (%38,5)
Grup II	4 (%8,1)	12 (%24,5)
p değeri	0,150	0,206

4.5. Ameliyat Sonrası Komplikasyonlar ve Reoperasyonlar

Yetmişbeş hastanın beşinde (%6,8) ameliyat sonrası komplikasyon izlendi. Bunlardan ikisinde yetersiz rezeksiyon nedeniyle tekrar TERP yapıldı (%2,6), birisi ameliyat sonrası rektal kanamalar nedeni ile değerlendirilerek anastomoz hattında granülasyon dokusu saptanarak tedavi edildi (%1,3), biri rektal kafın yetersiz eksizyonu nedeniyle tekrar ameliyat edildi (%1,3) ve bir hasta ameliyat sonrası sepsis nedeniyle izlendi (%1,3) (Tablo 12). Gruplar arasında komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,651) (Tablo13).

Tablo 12. Ameliyat sonrası komplikasyonlar

	Grup I	Grup II
Yetersiz rezeksiyon	1 (%1,3)	1 (%1,3)
Rektal kanama		1 (%1,3)
Rektal kafın yetersiz eksizyonu		1 (%1,3)
Sepsis		1 (%1,3)

Tablo 13. Gruplar arası komplikasyon oranları

	Komplikasyon*	
	Var (%)	Yok (%)
Grup I	1 (%3,8)	25 (%96,2)
Grup II	4 (%8,3)	45 (%91,7)

*p=0,651

4.6. Kısa Dönem Takip Sonuçları

Hastaların 12'sinde anastomoz darlığı görüldü (%16,2), darlık görülme zamanı ortalama 2 ay (1-4 ay) idi. Hastaların 11'inde dilatasyonlar ile sorun çözüldürken birinde rektal kafın sıkı olması nedeniyle kolostomi açılıp sonrasında rektal kaf serbestleştirildi. Perianal dermatit 31 hastada (%41,9) izlendi ve ortalama görülme zamanı 2,1 hafta (1-8 hafta) idi. Hiçbir hastada anastomoz kaçağı izlenmedi. Ameliyat sonrası enterokolit 12 hastada (%16,2), ortalama 13,6 ayda (4-24 ay) görüldü (Tablo 14). Kısa dönem sonuçlar açısından her iki çalışma grubunun verileri ve istatistiksel karşılaştırma sonuçları Tablo 14'de özetlenmiştir. Kısa dönem sonuçlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05)

Tablo 14. Kısa dönem sonuçlar

	n (%)	Ort. görülme zamanı	Min-max	Grup I	Grup II	p
Anastomoz darlığı	12 (%16,2)	2 ay	1-4 ay	3 (%11,5)	9 (%18,8)	0,522
Perianal dermatit	31 (%41,9)	2,1 hafta	1-8 hafta	11 (%42,3)	20 (%41,7)	0,957
Enterokolit	12 (%16,2)	13,6 ay	4-24 ay	5 (%19,2)	7 (%14,6)	0,743

4.7. Uzun Dönem Takip Sonuçları

Uzun dönem takip sonuçları değerlendirildiğinde, tüm çalışma gruplarındaki 3 yaş ve üzeri olgular (58 olgu) göz önüne alındığında toplam ortalama PICSS inkontinans ve konstipasyon skorları sırası ile 20,3±6,6 (0-29,5) ve 18,1±5,7 (6-26,5) olarak tespit edilmiştir. Wexner inkontinans ve Roma III konstipasyon skorları sırasıyla toplam ortalama 3,6±5,1 (0-20) ve 1,6±1,4 (0-4) olarak belirlenmiştir.

Yukarıda özetlenen uzun dönem takip skorlarının çalışma gruplarına özel verileri ve gruplar arasında skorlar açısından istatistiksel olarak karşılaştırma sonuçları Tablo 15’de özetlenmiştir. Bu bulgular ışığında, yenidoğan döneminde ameliyat edilen olguların inkontinans skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış olmasına rağmen (PICSS ve Wexner inkontinans için sırası ile $p=0,66$ ve $0,068$), konstipasyon skorları açısından, yenidoğan dönemi lehine, anlamlı farklılık tespit edilmiştir (PICSS ve Roma III için sırası ile $p=0,001$ ve $0,015$).

Üç yaş sonrası uzun dönem takip edilen 58 olgunun skorlamaları sonucu, inkontinans ve konstipasyon tespit edilen olguların sayısal olarak değerleri ve gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma verileri ise Tablo 16’da özetlenmiştir. Buna göre inkontinans tespit edilen olgular için gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmezken ($p=0,514$) PICSS konstipasyon skorlamasına göre konstipasyon varlığı tespit edilen olguların yenidoğan döneminde (Grup 1) anlamlı olarak daha az olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$). Buna karşın Roma III konstipasyon skorları ile tespit edilen konstipe olgular açısından iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,061$).

Tablo 15. Uzun dönem sonuçlar

		PICSS inkontinans skoru	PICSS konstipasyon skoru	Wexner inkontinans skoru	Roma III konstipasyon skoru
Grup I	n	15	15	15	15
	Ortalama	21,06	22,13	2,66	0,87
	Std. Sapma	6,23	4,63	5,47	1,18
	Median	23,5	23,5	İşktrew90 asdlkj 0	0
	Min.	3	11	0	0
	Max.	26	26,5	20	4
Grup II	n	43	43	43	43
	Ortalama	20,09	16,60	3,95	1,81
	Std. Sapma	6,75	5,38	4,87	1,34
	Median	21	17,5	3	2
	Min.	0	6	0	0
	Max.	29,5	26	20	4
p değeri		0,676	0,001	0,068	0,015

Tablo 16. İnkontinans ve konstipasyon tespit edilen olguların gruplar arası karşılaştırması

	PICSS İnkontinans		Wexner İnkontinans		PICSS konstipasyon		Roma III konstipasyon	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Grup I	3 (%20)	12 (%80)	1	14	4 (%26,7)	11 (%73,3)	4 (%26,7)	11 (%73,3)
Grup II	14 (%32,6)	29 (%67,4)	2	41	34 (%79,1)	9 (%20,9)	23 (%53,5)	20 (%46,5)
p	0,514		0,672		<0,001		0,061	

5. TARTIŞMA

HH'nın tedavisinde farklı alternatifler geliştirilmiş olmasına rağmen, günümüzde genel olarak kabul edilen yaklaşım olan pull-through ameliyatlarının, laparotomi/laparoskopi yardımcı bir şekilde yapılması ile ilgili olarak literatürde bugüne kadar yayınlanmış pek çok klinik araştırma bulunmaktadır. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında, konvansiyonel bir şekilde veya laparotomi/laparoskopi yardımcı pull-through ameliyatlarının HH için kullanılabileceği ve laparotomi/laparoskopi yardımcı cerrahi yöntemin teknik olarak her ne kadar zor olsada uygulanabileceği genel olarak kabul edilen görüştür (58-60). Buna karşın, özellikle yenidoğan yaş grubunda bu ameliyatların güvenilirliği ve etkinliği ile ilgili kanıta dayalı bilgiler, bize kesin tedavi protokolleri oluşturabilecek verileri vermekte yetersiz kalmaktadır. Ek olarak, yenidoğan döneminde yapılan bu ameliyatların, yenidoğan sonrası dönemde HH nedeni ile cerrahi tedavi uygulanan hastalardan, özellikle üç yaş ve sonrası uzun dönem takipte, inkontinans, konstipasyon ve yaşam kalitesi açısından bir farkı olup olmadığı tartışmalıdır (61-63). Kısaca özetlemek gerekirse, HH tanısı alan bir yenidoğana hemen cerrahi tedavi uygulanmalı mı, yoksa yenidoğan dönemi sonrası cerrahi tedavi uygulanmasının daha mı etkili ve güvenilir olduğu asıl cevaplanması gereken sorudur. Bu nedenden dolayı, bu klinik çalışmamızda bizde, yenidoğan döneminde HH tanısı ile pull-through ameliyatı uygulanmış hastalar ile yenidoğan dönemi sonrası ameliyat edilmiş hastaları, geriye dönük olarak tarayarak, bu hasta grupları arasında klinik ve fonksiyonel sonuçlar arasında bir fark olup olmadığını araştırmayı ve üç yaş sonrası uzun dönem takip sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmadaki temel hipotezimiz ve üniversite hastanemiz de kabul ettiğimiz genel görüş, yenidoğan döneminde ameliyat edilen HH olgularının daha iyi uzun dönem takip sonuçları olduğu yönündedir. Bu klinik çalışmada da temel olarak bu hipotez araştırılmaktadır.

Literatürde HH'nın tanısının koyulmasında kullanılan temel yöntemler arasında, günümüzde en sık olarak tercih edilenler opaklı kolon grafisi, anorektal manometre ve altın standart olarak rektal biyopsi sonrası patolojik değerlendirmedir (62-67). Neuvonen ve arkadaşları, yapmış oldukları çalışmada, bu tanı yöntemlerinden en az iki tanesi ile HH tanısının desteklenmesi gerektiğini, aksi halde yanlış tanı

sonrası yanlış tedavi yöntemlerinin uygulanarak hastalara zarar verilebileceğini belirtmişlerdir (68). Tang ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada ise, yüksek çözünürlükle anorektal manometrenin yenidoğan grubunda HH tanısı için kullanımı değerlendirilmiş ve opaklı kolon grafisi, anorektal manometre ve hatta biyopsinin bile bazı kısıtlamaları olduğu belirtilmiştir (69). Opaklı kolon grafisinin literatürde tariflenen en önemli kısıtlamalarından birisi özellikle yenidoğan döneminde duyarlılığı ve özgünlüğünün düşük olmasıdır. Bunun nedeni kolonik kalibrasyon derecesinin lokalizasyon ve seviyesinin yenidoğanlarda tam olarak anlaşılabilmesidir. Bunun da en önemli sebebi, bu değişikliğin, distal kolon tıkanıklığının süresine bağımlı olmasıdır. Benzer şekilde anorektal manometre kullanımının da özellikle yenidoğan döneminde tanı koymada yetersiz kalabileceği literatürde bildirilmiştir (64, 69, 70). Lu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, anorektal manometre ile HH tanısı alan hastalar içerisinde üç tanesinin yanlış tanı aldığı ve bu üç hastasında yenidoğan grubunda olduğu belirtilmiştir. Bunun nedeni olarak da yenidoğanların düşük maksimum anal dinlenme basınçları olduğu vurgulanmıştır (71). Benzer şekilde Enriquez ve arkadaşlarının yapmış oldukları ve yenidoğan döneminde anorektal manometre kullanımı ile HH tanısının araştırıldığı çalışmada yazarlar, ilk anorektal manometre ölçümünde rektoanal inhibitör refleks elde edilmediği takdirde, 1. ay sonuna kadar haftalık tekrarlayan anorektal manometre ölçümlerinin yapılması gerektiğini önermişlerdir (72). HH tanısı koymada en etkili ve güvenilir yöntem olarak kabul edilen rektal biyopsi ve patolojik inceleme için de literatürde farklı görüşler bulunmaktadır. Rektal biyopsi ile ilgili literatürde bildirilen en önemli sorunlar perforasyon riski ve çoklu biyopsilere neden olan yetersiz biyopsi materyali alınmasıdır. Bu sorunları ortadan kaldırma amaçlı, Hirsch ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, 156 hasta HH tanısı için rektal biyopsiler ile değerlendirmiş ve fleksible endoskop ve jumbo biyopsi forsepsi kullanımı ile herhangi bir komplikasyon olmadan %93 oranında yeterli biyopsi materyali alınabildiği bildirilmiştir (73). Keyzer-Dekker ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada tek bir rektal biyopsi ile HH tanısı koymanın duyarlılığı ve özgünlüğü araştırılmış ve sonuç olarak tek bir biyopsinin, %81 duyarlılığı (pozitif prediktif değeri) ve %97 özgünlüğü (negatif prediktif değeri) olduğu belirtilmiştir. Buna göre tek bir biyopsi ile HH tanısı alan hastalardan neredeyse %20'sinin, HH olamayabileceği vurgulanmıştır (74). Tanının

kesinleştirilmesi için yapılan tekrarlayan biyopsilerin ise özellikle yenidoğan döneminde intestinal perforasyon riski yaratabileceği her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Biz, kliniğimizde HH tanısı koymak için yukarıda özetlenen her üç yöntemi de kullanmaktayız. Literatürle eş değer olarak, bütün HH'ları için bu çalışma da dahil olmak üzere rektal biyopsi uyguladık. Yenidoğan döneminde opaklı kolon grafisi veya anorektal manometre ölçümü dışında temelde rektal biyopsi ile kesin tanının konulmasının daha uygun olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle çalışmamızda bütün olgular için rektal biyopsi sonucu pozitif olan olguları HH olarak kabul ettik.

HH için, cerrahi sonrası uzun dönem takipte dikkat edilmesi gereken temel noktalar konstipasyon olup olmaması ve inkontinans gelişip gelişmemesidir. Literatürde, günümüze kadar farklı birtakım uzun dönem takip araçları tanımlanmış olmasına karşın, bu araçların özellikle çocuk hasta grubunda kullanımı kısıtlıdır (7, 10, 55). Ek olarak, bu araçların birbirlerine olan üstünlükleri ve hangi takip aracının daha avantajlı, hızlı, etkili ve güvenilir olduğu tartışmalıdır. Buradaki temel problem, cerrahi sonrası “iyi sonuç” olarak kabul edilen tam kontinansın sağlanması ve konstipasyonun olmaması gibi “subjektif” çıktıların “objektif” skorlama sistemleri ile değerlendirilmeye çalışılmasıdır. Günümüzde, klinik çalışmalarda uzun dönem sonuçların değerlendirilmesi için HH'da en sık kullanılan takip araçları PICSS inkontinans ve konstipasyon skorlama sistemi, Wexner inkontinans skorlama sistemi ve Roma III konstipasyon skorlama sistemleridir. Bu takip araçları içerisinde PICSS kullanımının en büyük avantajı tek bir ölçek ile hem konstipasyonun hem de inkontinansın aynı anda değerlendirilebilmesidir. PICSS ilk kez Feigl ve arkadaşları tarafından 2003 yılında tanımlanmıştır (55). Bu çalışmada ki temel amaç, yetişkinler için kullanılan ölçme değerlendirme sistemlerine benzeyen ama çocuklar için kullanılıp çocuk gelişimini de göz önünde bulunduran, basit ve güvenli bir skorlama sistemi geliştirmektir. Feigl ve arkadaşları çalışma sonucunda iki yaş üzerinde güvenli bir şekilde kullanılabilen PICSS'i geliştirmişlerdir. Araştırmacıların konstipasyon ve inkontinansı bir arada değerlendirmesinin sebebi konstipasyonun literatürde tanımlandığı üzere inkontinansa neden olabileceğidir (55). Staiano ve Tozzi'nin yapmış oldukları bir çalışmada konstipasyon olan olguların %95'inde, konstipasyona sekonder fekal inkontinans geliştiği bildirilmiştir (75). Keshtgar ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada ise yine benzer şekilde ileri konstipasyonun,

taşma inkontinansına neden olabileceği belirtilmiştir (76). PICSS'in etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı, Aworanti ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınladıkları 51 olguluk retrospektif çalışmada, PICSS'in HH sonrası gerçekleştirilen pull-through ameliyatlarının uzun dönem takip sonuçlarını değerlendirmede etkili ve yüksek duyarlılığa sahip bir araç olduğunu vurgulamışlardır (77). Bizde bu çalışmamızda, PICSS kullanımının diğer uzun dönem takip araçlarına nazaran, uygulama kolaylığı ve daha objektif ve anlaşılır tanımlamaları ile daha uygun ve kullanışlı olduğunu düşünmekteyiz. İleriki çalışmalarda ise prospektif karşılaştırmalı araştırmalar ile hangi skorlama sisteminin uluslararası kullanıma sahip, standart yöntem olarak kabul edileceği ortaya konmalıdır.

Günümüz literatüründe, her ne kadar HH tedavisi için farklı pull-through cerrahileri tanımlanmış olmasına karşın genel olarak en sık tercih edilen iki yöntem modifiye Soave ekstra-mukozal endorektal pull-through ve tamamen transanal gerçekleştirilen pull-through cerrahileridir (7, 8, 10-13, 24, 47, 50, 53). Bu cerrahi prosedürler sonrası pek çok farklı kısa ve uzun dönem sorun tanımlanmış olmasına karşın, özellikle TERP cerrahisi sonrası literatürde en sık rastlanan kısa dönem problemler, perianal dermatit gelişimi, anastomoz kaçağı veya anastomozda darlık gelişmesi ve enterokolit oluşumudur. Bu problemlere ek olarak, uzun dönemde görülen en önemli sorunlar ise yukarıda kısmen de olsa özetlenen inkontinans gelişimi ve konstipasyondur.

HH nedeni ile pull-through cerrahisi uygulanmış olgularda erken ve geç dönem sonuçlar açısından literatür incelendiğinde, temel olarak özellikle yaş grubu gözetmeksizin (yenidoğan grubu dahil), günümüzde kabul gören görüş, tek evreli cerrahilerin daha kısa hastanede yatış süresi, daha az anastomoz kaçağı veya darlık problemi ve daha az perianal dermatit ve enterokolit ve çok daha az konstipasyon ve inkontinans sorunu nedeni ile çok evreli cerrahilerden daha fazla tercih edildiği şeklindedir (2, 4, 5, 28, 53, 77-79). Nazem ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada tek evreli (14 hasta) ve çok evreli (48 hasta) pull-through ameliyatı uygulanmış olgular, erken ve geç dönem komplikasyonlar açısından birbirleri ile karşılaştırılmış ve sonuç olarak her iki yönteminde normal fonksiyon kazanımı için başarılı olduğu, buna karşın tek evreli cerrahi sonrası daha az hastanede yatış süresi ve düşük erken ve geç komplikasyon oranları nedeni ile tek evreli cerrahinin birincil

olarak tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir (80). Bizde literatür ile benzer şekilde tek evreli cerrahinin, çok evreli cerrahi yönetime göre daha az erken komplikasyon oranlarına sahip olduğuna inanmaktayız. Bu nedenle, kendi üniversite hastanemizde de hemen hemen her zaman tek evreli pull-through cerrahisi tercih edilmektedir.

Tek evreli pull-through cerrahisi her ne kadar günümüzde tercih edilen temel tedavi yöntemi olsa da literatürdeki en tartışmalı konulardan birisi de özellikle yenidoğan döneminde bu cerrahi yöntemin güvenli ve başarılı bir şekilde gerçekleştirilip gerçekleştirilemeyeceğidir. Literatürde yenidoğan grubu ile ilgili olarak HH sonrası özellikle güvenilirliği ve uzun dönem sonuçlarını araştıran kanıt düzeyi yüksek, prospektif karşılaştırmalı çalışma oldukça nadirdir (7, 28, 69). Bu nedenle, bu konu ile ilgili genel kabul görmüş bir yaklaşımda henüz literatürde bulunmamaktadır. Huang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, HH tanısı ile TERP yapılmış 56 hasta yenidoğan ve yenidoğan sonrası çalışma gruplarına ayrılmış ve erken-geç dönem sonuçlar değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonucunda yazarlar, yenidoğan döneminde gerçekleştirilen TERP cerrahisinin cerrahi süresi ve hastaların hastanede yatış süresinin daha kısa olduğunu, buna karşın, yenidoğan döneminde defekasyon patenelerinin iyileşmesinin daha uzun süre aldığı ve bunun da daha fazla soruna neden olduğunu bildirmişlerdir (58). Lu ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada, literatürde yayınlanan en geniş serilerden birisi olacak şekilde HH tanısı alan ve tek evreli TERP cerrahisi uygulanan 650 hasta, yenidoğan dönemi (186) ve yenidoğan dönemi sonrası (464) sonuçlar açısından değerlendirilmiştir (71). Bu çalışma sonucunda, literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde, yenidoğan döneminde perianal dermatit, anastomoz problemlerinin ve enterokolitin daha sık yaşandığı, özellikle yenidoğan döneminde, cerrahi sonrası ilk 3 ayda sık defekasyona sekonder iyileşme süresinin uzadığı vurgulanmıştır.

İster laparotomi/laparoskopi yardımcı, isterse konvansiyonel olsun, TERP sonrası yenidoğanlarda '*erken dönemde*' iyileşme süresinin uzaması ve daha fazla komplikasyon görülmesinin nedenleri ile ilgili olarak literatürde farklı görüşler olsa da temel olarak kabul edilen görüş, yenidoğanların zayıf bağışıklık sistemlerinin olması ve buna bağlı olarak enfeksiyon duyarlılıklarının fazla ve cerrahi toleranslarının düşük olmasıdır (1, 4, 5, 7, 29). Hackam ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, HH sonrası enterokolit gelişiminin risk faktörleri araştırılmış ve yenidoğanlarda sfinkter

spazmı ve anastomoz striktürlerine sekonder gelişen intestinal obstrüksiyonun, cerrahi sonrası enterokolit gelişimindeki temel risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (81). Literatürde, buna benzer farklı çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (54, 59, 71). Yenidoğan döneminde çok hızlı ve sık gelişen bu anastomoz darlığı ve tıkanıklıklarının engellenmesi için genel olarak önerilen çözüm, anastomoz bölgesine cerrahi sonrası bir hafta boyunca lastik tüp yerleştirilmesidir. Bu şekilde gelişebilecek olan enterokolitin de önlenebileceği bildirilmiştir (71). Biz bu çalışma sonrasında, kısa dönem takip sonuçları açısından literatür ile karşılaştırılabilir sonuçlar elde etmedik. Çalışmamızda yenidoğan grubu ile yenidoğan grubu dışında gerek ameliyat komplikasyon oranları gerekse de kısa dönem takip sonuçları arasında anlamlı bir fark tespit etmedik. Anlamlı olarak tespit edilen tek fark yenidoğan grubundan çıkarılan barsak segmentinin anlamlı şekilde daha kısa olmasıydı. Burada temel sorun, “yenidoğan döneminde” çıkarılan barsak segmenti ile “yenidoğan dönemi sonrası” çıkarılan barsak segmentini “metrik uzunluk birimi” açısından birbiri ile karşılaştırılabilmenin güçlüğüdür. Her ne kadar, biz çalışmamızda yenidoğan döneminde istatistiksel olarak daha kısa metrik barsak segmenti çıkardığımızı bulsakta, tüm barsak uzunluğuna göre yüzdesini hesaplayamadığımız için, kısa barsak segmenti çıkarmanın kısa ve uzun dönem takipte sonuçları etkileyip etkileyemediğini yorumlayamayız. Ancak yenidoğan döneminde gerçekleştirilen cerrahinin aganglionik segment geniş olmadığı için daha kısa rezeksiyona olanak tanıdığını düşünmekteyiz. İleriki çalışmalarda, çıkarılan barsak segmentinin hastanın yaş dönemine göre yüzdesel oranlarının bulunup, bu oranların karşılaştırılmasının daha doğru sonuç vereceğine inanmaktayız. Bu bulgular ışığında, düşüncemiz, yenidoğan döneminde ameliyat edilen olgularda, asıl fark yaratan etkenin tecrübeli cerrah ve “*laproskopi yardımı*” pull-through cerrahisi ve buna bağlı olarak hastanın ameliyat sonrası yeni duruma alışması ve defekasyon paterninin normale dönmesinin daha hızlı ve kolay bir şekilde olmasıdır. Buradaki bir başka etkende, hastalara yenidoğan döneminde bile olsa LERP yapılabilmesi ve bu sayede, eksize edilecek agangliyonik segmentin çok daha doğru bir şekilde görülerek tespit edilebilmesidir. Bu nedenlerden dolayı yenidoğan döneminde, literatürle ters olarak, daha fazla erken dönem komplikasyon tespit etmediğimizi düşünüyoruz.

HH sonrası TERP cerrahisinin uzun dönem takip sonuçları ile ilgili literatürde pek çok vaka serisi şeklinde klinik çalışma bulunmaktadır (59, 64, 68, 77, 82). Buna karşın, özellikle yenidoğan döneminde gerçekleştirilen TERP cerrahisinin uzun dönemde başarısı ile ilgili olarak gerek çalışmalardaki metodoloji farkı gerekse cerrahi öncesi ve sonrası standart yaklaşım yokluğu, kesin bulguların elde edilmesini zorlaştırmaktadır. Literatürde, TERP sonrası uzun dönemde görülen en önemli sorun olan konstipasyon ve inkontinans için öne sürülen temel nedenler, fonksiyonel obstrüksiyona neden olan uzun müsküler kılıf, cerrahi teknik yanlışlığına sekonder doku yaralanması ve intraoperatif biyopsinin yanlış değerlendirilmesidir (83). Dickie ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada HH için uygulanan TERP sonrası Soave kafi olarak da adlandırılan musküler kılıfın uzun bırakılmasının fonksiyonel obstrüksiyon ve konstipasyona neden olan en önemli risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (83). Lu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise kısmi internal anal sfinkter rezeksiyonu ve V-şekilli müsküler kılıf rezeksiyonunun konstipasyon oranını azalttığı bildirilmiştir (71). Yenidoğan grubu özelinde düşündüğümüzde ise, literatürde bu grupta daha fazla konstipasyon görülebileceği vurgulanmaktadır. Bunun nedeni olarak da ileri sürülen görüş, yenidoğan döneminde anastomoz darlığının daha fazla görülebilmesi ve agangliyonik segmentin patolojik olarak tespitinde yenidoğanın tam gelişmemiş sinir sistemine bağlı olarak hata yapılma ihtimalinin bulunmasıdır (12, 13, 16, 47, 80, 84). Konstipasyona benzer şekilde, inkontinans içinde cerrahi sırasında internal sfinkter ve pelvik sinirin hasar görmesi ve rektum bölgesinin normal fizyolojik yapısının bozulması gösterilebilir. Obermayr ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, özellikle yenidoğan döneminde internal sfinkter hasarının, anatomik yapılar arasında demarkasyon hattının tam olarak iyi görünememesi nedeni ile daha sık görüldüğü ve bunun da inkontinansa sebep olduğu bildirilmiştir (85). Neuvoven ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada ise yenidoğanlarda kısa anal kanal bulunması ve defekasyon hissinin tam olarak oluşmaması nedeni ile daha fazla inkontinans görüldüğü bildirilmiştir (68). Bizde bu çalışmamızda uzun dönemde konstipasyon ve inkontinans varlığını değerlendirdik. Literatürün aksine, bizim çalışmamızda inkontinans açısından yenidoğan dönemi ve yenidoğan sonrası dönem arasında anlamlı bir fark tespit edilmezken, konstipasyon açısından yenidoğan grubunun anlamlı şekilde daha az konstipasyon sorunu ile karşılaştığını belirledik.

Buradaki düşüncemiz, uygun hazırlık, tecrübeli cerrah, kaliteli biyopsi ve laporoskopi yardımı ile eksize edilecek agangliyonik segmentin doğru tespit edilmesi ile birlikte, yenidoğan döneminde uzun dönem takipte iyi sonuçlar elde edilebileceği şeklindedir.



6. SONUÇLAR

1. Biz bu çalışmamızda, HH nedeni ile gerçekleştirilen TERP cerrahisinin yenidoğan dönemi dahil tüm yaş grupları için etkili ve güvenilir bir yöntem olduğunu belirledik.
2. Uzun dönem takipte her ne kadar inkontinans açısından iki çalışma grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilemese de konstipasyon sorununun, yenidoğan döneminde uygulanan cerrahi tedaviler sonrası, anlamlı şekilde daha az görüldüğünü belirledik. Bunun nedeni olarak, yenidoğan döneminde anastomozda striktür veya kaçak gelişimi önlendiğinde ve titiz bir cerrahi teknik ile anal sfinkter hasarı oluşturulmadığında hastalarda uzun dönem takipte daha az inkontinans veya konstipasyon problemi geliştiğine inanmaktayız.
3. Aynı şekilde, tecrübeli cerrahi ekip ve kaliteli ekipman ile gerçekleştirilen LERP cerrahisi ile agangliyonik segmentin yerinin kesin olarak tespitinin yapılmasının, özellikle yenidoğan döneminde başarılı kısa ve uzun dönem takip sonuçlarına zemin hazırladığını düşünmekteyiz.
4. PICSS kullanımının çocuklarda diğer uzun dönem takip araçlarına nazaran, uygulama kolaylığı ve daha objektif ve anlaşılır tanımlamaları ile daha uygun ve kullanışlı olduğu bu çalışmada bir kez daha ortaya çıkmıştır.
5. Bu çalışma neticesinde elde edilen verilerin, daha anlamlı ve literatür ile karşılaştırılabilir sonuçları olması açısından, daha geniş çalışma grubu ile prospektif uzun dönem takipli farklı araştırmaların gerçekleştirilmesi gerektiğine inanıyoruz. Aynı şekilde, HH ile ilgili olarak özellikle yenidoğan dönemini ilgilendiren araştırmaların sayısının artması da bu dönem ile ilgili kanıta dayalı veriler açısından mutlak gereklidir.
6. Bu çalışma neticesinde yenidoğan döneminde de HH nedeni ile gerçekleştirilen TERP veya LERP cerrahisinin, kaliteli patolojik çalışma ve tecrübeli cerrahi ekip ile birlikte güvenli ve başarılı bir şekilde gerçekleştirilebileceği ortaya konmuştur.

ÖZET

Hirschsprung Hastalığında Yenidoğan Dönemi Ve Sonraki Dönemde Yapılan Transanal Pull-Through Ameliyatının Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Bu çalışmanın amacı, Hirschsprung Hastalığı (HH) tanısı alan ve transanal endorektal pull-through (TERP) ameliyatı veya laparotomi/laparoskopi yardımıyla endorektal pull-through ameliyatı (LERP) planlanmış hastalarda, iki ayrı çalışma grubunda (yenidoğan dönemi ve yenidoğan dönemi sonrası) klinik, cerrahi, fonksiyonel ve uzun-kısa dönem takip sonuçlarını değerlendirmek ve yaş grupları arasında tedavi etkinliği açısından bir fark olup olmadığını tespit etmektir. 2006-2017 yılları arasında, HH tanısı alan ve TERP veya LERP ameliyatı yapılan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi ve iki farklı çalışma grubu oluşturuldu. Grup I: Yenidoğan dönemi ameliyat olanlar, (n=26). Grup II: Yenidoğan dönemi sonrası ameliyat olanlar, (n=49). Tüm hastaların demografik verileri, ek anomaliler, ameliyat öncesi tetkikleri, ameliyat yaşı, ameliyata kadar takip şekli, ameliyat yöntemleri, ameliyat süreleri, ameliyat sonrası beslenme süreleri, ameliyat sırasında çıkarılan bağırsak uzunlukları, yatış süreleri, ameliyat sonrası kısa ve uzun dönem sonuçlarının (konstipasyon ve inkontinans) değerlendirilmesi ve komplikasyonları, reoperasyonlar, HH ile ilişkili enterokolit görülüp görülmediği kaydedildi. Elde edilen bulgular iki çalışma grubu arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. 75 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 53'ü erkek, 22'si kız; yaş ortalamaları 16,2 ay (3 gün-8 yaş) olarak belirlendi. Hastaların ortalama takip süresi 32,6 ay (2-120 ay) olarak belirlendi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve ek anomali görülme sıklığı açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Hastaların tümünden ameliyat öncesinde veya ameliyat sırasında rektal biyopsi gönderildi ve tamamında ganglion hücresi negatif saptandı. Ameliyat verileri incelendiğinde ise yalnızca Grup I'de çıkarılan bağırsak uzunluğunun, Grup II'ye kıyasla anlamlı ölçüde daha az olduğu saptandı. Tüm çalışma grubu içerisinde, sadece 5 hastada (5/75, %6,8) ameliyat sonrası komplikasyon izlendi. Gruplar arasında komplikasyonlar ve kısa dönem takip sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Uzun dönem takipte ise inkontinans skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış olmasına rağmen, Grup I'in konstipasyon

skorlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak, konstipasyon skorlamasına göre konstipasyon tespit edilen olguların sayısal olarak da yenidoğan döneminde (Grup 1) anlamlı olarak daha az olduğu belirlenmiştir. Biz bu çalışmamızda, HH nedeni ile gerçekleştirilen TERP cerrahisinin yenidoğan dönemi dahil tüm yaş grupları için etkili ve güvenilir bir yöntem olduğunu belirledik. Ek olarak, LERP cerrahisinin, yenidoğan döneminde başarılı bir şekilde uygulanabileceğini ve kısa ve uzun dönem takipte sonuçlarının karşılaştırılabilir olduğunu tespit ettik. Uzun dönem takipte ise her ne kadar inkontinas açısından iki çalışma grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilemese de konstipasyon sorununun, yenidoğan döneminde uygulanan cerrahi tedaviler sonrası, anlamlı şekilde daha az görüldüğünü belirledik.

Anahtar Sözcükler: Cerrahi, Hirschsprung, Laproskopi, Pull-through, Yenidoğan.

SUMMARY

The Comparison Of The Outcomes Between The Neonatal And Non-Neonatal Period Treated With The Transanal Pull-Through Surgery For Hirschsprung's Disease

The aim of this study is to analyze the clinical, surgical, functional and short-long term follow-up results of transanal endorectal pull-through (TERP) or laparoscopy assisted endorectal pull-through (LERP) surgeries and compare the outcome between the two study groups (neonatal and non-neonatal period). Between 2006-2017, all patients with HD undergone TERP or LERP were retrospectively analyzed and 2 study groups were created. Group 1: patients in neonatal period (n=26) and Group 2: patients in non-neonatal period (n=49). All patients' demographic data, associated anomalies, preoperative workups, age at surgery, follow-up protocol until surgery, surgical techniques, duration of surgery, duration of feeding after surgery, the length of the intestine that was excised, duration of hospital stay, short and long term (constipation and incontinence) follow-up outcomes after surgery, complications, reoperations, and enterocolitis in regard to HD were recorded. The data were statistically compared between the study groups. 75 patients were included in the study. There were 53 boys and 22 girls with a mean age of 16,2 months (3 days-8 years). The mean follow-up was 32,6 months (2-120 months). There was no significant difference between the study groups in regard to age, sex and associated anomalies. Rectal biopsies were negative for ganglion cells for all cases. The intestine which was excised in Group 1 was significantly shorter compared to Group 2. Post-surgical complications were seen only in 5 patients (5/75, 6,8%) for the whole study group. There was no significant difference between the study groups in regard to complications and short-term follow-up outcomes. For the long-term follow-up, although there was no statistically significant difference in regard to incontinence, the constipation scores were significantly lower in Group 1. Additionally, there was also significantly less cases with constipation in neonatal group (Group 1) according to the constipation scores. In the current study, we have concluded that, TERP surgery for the treatment of HD is a safe and effective procedure for all age groups including the

neonatal period. Additionally, we have found that LERP surgery can be performed effectively in the neonatal period and has comparable short and long-term follow-up outcomes. For the long-term follow-up, although there was no difference between the study groups in regard to incontinence, constipation problem is less commonly encountered after surgeries that are performed in the neonatal period.

Key Words: Laparoscopy, Transanal Endorectal Pull-through, Neonate, Infant



KAYNAKLAR

1. Basaklar A. Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006.
2. De la Torre-Mondragon L, Ortega-Salgado JA. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg. 1998;33(8):1283-6.
3. Teitelbaum DH WM, Georgeson KE, Langer JC. Hirschsprung Disease. In: Ziegler MM AR, Weber TR, editor. Operativ Pediatric Surgery. USA: Mc Graw–Hill Companies; 2003. p. 617-45.
4. Dasgupta R, Langer JC. Hirschsprung disease. Curr Probl Surg. 2004;41(12):942-88.
5. A On. Çocuk cerrahisi ve çocuk ürolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2006.
6. Swenson O, Bill AH, Jr. Resection of rectum and rectosigmoid with preservation of the sphincter for benign spastic lesions producing megacolon; an experimental study. Surgery. 1948;24(2):212-20.
7. Klein MD, Coran AG, Wesley JR, Drongowski RA. Hirschsprung's disease in the newborn. J Pediatr Surg. 1984;19(4):370-4.
8. Martin LW, Torres AM. Hirschsprung's disease. Surg Clin North Am. 1985;65(5):1171-80.
9. Foster P, Cowan G, Wrenn EL, Jr. Twenty-five years' experience with Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg. 1990;25(5):531-4.
10. Lewis S AG. Hirschsprung's disease. In: Daniel HT AG, editor. Pediatric Surgery. 5th edition ed. London: Chapman & Hall; 1995. p. 471-94.
11. Pena A, Hong A. Advances in the management of anorectal malformations. Am J Surg. 2000;180(5):370-6.
12. Skandalakis JE, Skandalakis P.N., Skandalakis L.J. Surgical Anatomy and Technique. New York: Springer-Verlog Inc; 2000.

13. O'neil JA GJ, Fonkalsrud EW. Hirschsprung's disease. In: Teitelbaum DH WM, Georgeson KE, Langer JC, editor. Principles of pediatric surgery. Missouri: Mosby; 2004. p. 573-8.
14. Ertem D. Yıldırım M OM, Dalçık H,. Sindirim Sistemi. İnsan Embriyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p. 271-302.
15. Stocchi L, Nyam, D. C. N. K., Pemberton, J. H. The anatomy and physiology of the rectum and anus including applied anatomy. Surgery of the Alimentary Tract 5th Ed. Shackelford, Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 332-56.
16. Paidas NC LM, Pena A., Oldham K, Colombani PM, Foglia RP, Skinner MA. Rectum and Anus. Principles and Practice of Pediatric Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005. p. 1347-436.
17. Pena A, Levitt MA, Hong A, Midulla P. Surgical management of cloacal malformations: A review of 339 patients. J Pediatr Surg. 2004;39(3):470-8.
18. Pena A. Atlas of surgical management of anorectal malformations. New York: Springer- Verlag; 1990.
19. Arıncı K EA. Anatomi. Ankara: Güneş kitabevi; 1997.
20. Duthie HL, Gairns FW. Sensory nerve-endings and sensation in the anal region of man. Br J Surg. 1960;47:585-95.
21. Yuan Z, Bai Y, Zhang Z, Ji S, Li Z, Wang W. Neural electrophysiological studies on the external anal sphincter in children with anorectal malformation. J Pediatr Surg. 2000;35(7):1052-7.
22. Stephens FD SE. Classification, identification and assesment of surgical treatment of anorectal anomalies. Pediatr Surg Int. 1986;1:200-5.
23. Yeğen B ES, Alican Ğ, Genç O, Pekcan M. Gastrointestinal Fizyoloji. In: H. Caol, editor. Guyton Hall Tıbbi Fizyoloji Ders Kitabı. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2001. p. 718-70.

24. Teitelbaum DH, CA, Martucciello G., Baban A., Jibri N., Jassoni V. Hirschsprung disease and related neuromuscular disorders of the intestine In: Grosfeld JL ONJ, Fonkalsrud EW, Coran AG editor. *Pediatric Surgery*. 6th Ed. ed. Philadelphia: Mosby; 2006. p. 1414-59.
25. Fiori MG. Domenico Battini and his description of congenital megacolon: A detailed case report one century before Hirschsprung. *J Peripher Nerv Syst*. 1998;3(3):197-206.
26. Leenders E, Sieber WK. Congenital megacolon observation by Frederick Ruysch--1691. *J Pediatr Surg*. 1970;5(1):1-3.
27. Jay V. Legacy of Harald Hirschsprung. *Pediatr Dev Pathol*. 2001;4(2):203-4.
28. Ehrenpreis T. Megacolon in the newborn; a clinical and rontgenological study with special regard to the pathogenesis; a preliminary report. *Acta Paediatr*. 1945;32(3-4):358-70.
29. Swenson O, Rheinlander HF, Diamond I. Hirschsprung's disease; a new concept of the etiology; operative results in 34 patients. *N Engl J Med*. 1949;241(15):551-6.
30. Okamoto E, Ueda, T. Embryogenesis of intramural ganglia of the gut and its relation to Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 1967;2(5):437-43.
31. 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 Hirschsprungs-Disease. *J Pediatr Surg*. 1989;24(6):550-6.
32. Tam PK, Garcia-Barcelo M. Molecular genetics of Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg*. 2004;13(4):236-48.
33. Edery P, Lyonnet S, Mulligan LM, Pelet A, Dow E, Abel L, et al. Mutations of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease. *Nature*. 1994;367(6461):378-80.

34. Badner JA, Sieber WK, Garver KL, Chakravarti A. A genetic study of Hirschsprung disease. *Am J Hum Genet.* 1990;46(3):568-80.
35. Fewtrell MS, Tam PK, Thomson AH, Fitchett M, Currie J, Huson SM, et al. Hirschsprung's disease associated with a deletion of chromosome 10 (q11.2q21.2): a further link with the neurocristopathies? *J Med Genet.* 1994;31(4):325-7.
36. Puffenberger EG, Hosoda K, Washington SS, Nakao K, deWit D, Yanagisawa M, et al. A missense mutation of the endothelin-B receptor gene in multigenic Hirschsprung's disease. *Cell.* 1994;79(7):1257-66.
37. Senyuz OF, Buyukunal C, Danismend N, Erdogan E, Ozbay G, Soylet Y. Extensive intestinal aganglionosis. *J Pediatr Surg.* 1989;24(5):453-6.
38. Monforte-Munoz H, Gonzalez-Gomez I, Rowland JM, Landing BH. Increased submucosal nerve trunk caliber in aganglionosis - A "positive" and objective finding in suction biopsies and segmental resections in Hirschsprung's disease. *Arch Pathol Lab Med.* 1998;122(8):721-5.
39. Langer JC. Hirschsprung Disease. In: Grosfeld JL ONJ, Fonkalsrud EW, Coran AG, editor. *Pediatric Surgery.* 7th edition ed. Philadelphia: Elsevier inc; 2012.
40. Clark DA. Times of first void and first stool in 500 newborns. *Pediatrics.* 1977;60(4):457-9.
41. Swenson O, Sherman JO, Fisher JH. Diagnosis of congenital megacolon: an analysis of 501 patients. *J Pediatr Surg.* 1973;8(5):587-94.
42. Lifschitz CH, Bloss R. Persistence of colitis in Hirschsprung's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1985;4(2):291-3.
43. Teitelbaum DH, Caniano DA, Qualman SJ. The pathophysiology of Hirschsprung's-associated enterocolitis: importance of histologic correlates. *J Pediatr Surg.* 1989;24(12):1271-7.

44. Rosenfield NS, Ablow RC, Markowitz RI, DiPietro M, Seashore JH, Touloukian RJ, et al. Hirschsprung disease: accuracy of the barium enema examination. *Radiology*. 1984;150(2):393-400.
45. Holschneider AM. Diagnosis of Hirschsprungs disease Manometric Diagnosis,. *Hirschsprungs Disease*. New York: Thieme-Stratton; 1982. p. 221-41.
46. Swenson O, Fisher JH, Macmahon HE. Rectal biopsy as an aid in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *N Engl J Med*. 1955;253(15):632-5.
47. Swenson O RJ. Hirschsprung's disease. In: JG R, editor. *Swenson's pediatric surgery*. Fifth edition ed. Norwalk: Appleton and Lange; 1990. p. 555-78.
48. Howard ER. Histochemistry in the diagnosis and investigation of congenital aganglionosis (Hirschsprung's disease). *Am Surg*. 1973;39(11):602-7.
49. Duhamel B. Une Nouvelle Operation Pour Le Megacolon Congenital - Labaissement Retro-Rectal Et Trans-Anal Du Colon Et Son Application Possible Au Traitement De Quelques Autres Malformations. *Presse Med*. 1956;64(95):2249-50.
50. F S. A new original technique for treatment of Hirschsprung's disease. *Surgery*. 1964;56(1007).
51. Rehbein F, von Z. Results with abdominal resection in Hirschsprung's disease. *Arch Dis Child*. 1960;35:29-37.
52. Zhang SC, Bai YZ, Wang W, Wang WL. Clinical outcome in children after transanal 1-stage endorectal pull-through operation for Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg*. 2005;40(8):1307-11.
53. Georgeson KE, Robertson DJ. Laparoscopic-assisted approaches for the definitive surgery for Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg*. 2004;13(4):256-62.

54. Pastor AC, Osman F, Teitelbaum DH, Caty MG, Langer JC. Development of a standardized definition for Hirschsprung's-associated enterocolitis: a Delphi analysis. *J Pediatr Surg.* 2009;44(1):251-6.
55. Stefan Fichtner-Feigl MS, Burkhard Höcht, Arnulf Thiede. Development of a New Scoring System for the Evaluation of Incontinence and Constipation in Children. *Coloproctology.* 2003;25:10-5.
56. Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(1):77-97.
57. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1480-91.
58. Huang WK, Li XL, Zhang J, Zhang SC. Prevalence, Risk Factors, and Prognosis of Postoperative Complications after Surgery for Hirschsprung Disease. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(2):335-43.
59. Thakkar HS, Bassett C, Hsu A, Manuele R, Kufeji D, Richards CA, et al. Functional outcomes in Hirschsprung disease: A single institution's 12-year experience. *J Pediatr Surg.* 2017;52(2):277-80.
60. Schoffel N, Gfroerer S, Rolle U, Bendels MH, Klingelhofer D, Groneberg-Kloft B. Hirschsprung Disease: Critical Evaluation of the Global Research Architecture Employing Scientometrics and Density-Equalizing Mapping. *Eur J Pediatr Surg.* 2017;27(2):185-91.
61. Yamataka A, Miyano G, Takeda M. Minimally Invasive Neonatal Surgery: Hirschsprung Disease. *Clin Perinatol.* 2017;44(4):851-64.
62. King SK, Karpelowsky J. Hirschsprung disease. *ANZ J Surg.* 2017;87(10):754.
63. Das K, Mohanty S. Hirschsprung Disease - Current Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr.* 2017;84(8):618-23.

64. Wu JF, Lu CH, Yang CH, Tsai IJ. Diagnostic Role of Anal Sphincter Relaxation Integral in High-Resolution Anorectal Manometry for Hirschsprung Disease in Infants. *J Pediatr*. 2018;194:136-41 e2.
65. Seo S, Miyake H, Hock A, Koike Y, Yong C, Lee C, et al. Duhamel and Transanal Endorectal Pull-throughs for Hirschsprung' Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Pediatr Surg*. 2018;28(1):81-8.
66. Subramanian H, Badhe BA, Toi PC, Sambandan K. Morphometric profile of large intestinal neuronal plexuses in normal perinatal autopsies and Hirschsprung disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(3).
67. Gosain A, Frykman PK, Cowles RA, Horton J, Levitt M, Rothstein DH, et al. Guidelines for the diagnosis and management of Hirschsprung-associated enterocolitis. *Pediatr Surg Int*. 2017;33(5):517-21.
68. Neuvonen MI, Kyrklund K, Lindahl HG, Koivusalo AI, Rintala RJ, Pakarinen MP. A population-based, complete follow-up of 146 consecutive patients after transanal mucosectomy for Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg*. 2015;50(10):1653-8.
69. Tang YF, Chen JG, An HJ, Jin P, Yang L, Dai ZF, et al. High-resolution anorectal manometry in newborns: normative values and diagnostic utility in Hirschsprung disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(11):1565-72.
70. Nunez R, Cabrera R, Moreno C, Agulla E, Vargas I, Blesa E. [Usefulness of anorectal manometry in the neonatal diagnosis of Hirschsprung disease]. *Cir Pediatr*. 2000;13(1):16-9.
71. Lu C, Hou G, Liu C, Geng Q, Xu X, Zhang J, et al. Single-stage transanal endorectal pull-through procedure for correction of Hirschsprung disease in neonates and nonneonates: A multicenter study. *J Pediatr Surg*. 2017;52(7):1102-7.

72. Enriquez Zarabozo E, Nunez Nunez R, Ayuso Velasco R, Vargas Munoz I, Fernandez de Mera JJ, Blesa Sanchez E. [Anorectal manometry in the neonatal diagnosis of Hirschsprung's disease]. *Cir Pediatr.* 2010;23(1):40-5.
73. Hirsch BZ, Angelides AG, Goode SP, Garb JL. Rectal biopsies obtained with jumbo biopsy forceps in the evaluation of Hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(4):429-32.
74. Keyzer-Dekker CM, Sloots CE, Schokker-van Linschoten IK, Biermann K, Meeussen C, Doukas M. Effectiveness of Rectal Suction Biopsy in Diagnosing Hirschsprung Disease. *Eur J Pediatr Surg.* 2016;26(1):100-5.
75. Staiano A, Tozzi A. Diagnosis and treatment of constipation in children. *Curr Opin Pediatr.* 1998;10(5):512-5.
76. Keshtgar AS, Ward HC, Clayden GS, de Sousa NM. Investigations for incontinence and constipation after surgery for Hirschsprung's disease in children. *Pediatr Surg Int.* 2003;19(1-2):4-8.
77. Aworanti OM, McDowell DT, Martin IM, Hung J, Quinn F. Comparative review of functional outcomes post surgery for Hirschsprung's disease utilizing the paediatric incontinence and constipation scoring system. *Pediatr Surg Int.* 2012;28(11):1071-8.
78. Hoffman-von-Kap-herr S, and E. Enger. Early complication of Hirschsprung's disease in the literature. *Hirschsprung's disease.* New York: Thieme-Stratton; 1982. p. 243-9.
79. Holschneider AM, editor *Complications after surgical treatment of Hirschsprung's disease.* Anglo-German Coloproctology Meeting; 1981; Berlin, Heidelberg: springer.
80. Nazem M, Davari H. Early and Late Complications Following Surgical Repair of Hirschsprung's Disease in Pediatric Patients: Single-staged Versus Multiple-Staged Pull through. *J Res Med Sci.* 2004;1:1-4.

81. Hackam DJ, Filler RM, Pearl RH. Enterocolitis after the surgical treatment of Hirschsprung's disease: risk factors and financial impact. *J Pediatr Surg.* 1998;33(6):830-3.
82. Aworanti OM, McDowell DT, Martin IM, Quinn F. Does Functional Outcome Improve with Time Postsurgery for Hirschsprung Disease? *Eur J Pediatr Surg.* 2016;26(2):192-9.
83. Dickie BH, Webb KM, Eradi B, Levitt MA. The problematic Soave cuff in Hirschsprung disease: manifestations and treatment. *J Pediatr Surg.* 2014;49(1):77-80; discussion -1.
84. Moore SW, Millar AJ, Cywes S. Long-term clinical, manometric, and histological evaluation of obstructive symptoms in the postoperative Hirschsprung's patient. *J Pediatr Surg.* 1994;29(1):106-11.
85. Obermayr F, Szavay P, Beschorner R, Fuchs J. Outcome of transanal endorectal pull-through in patients with Hirschsprung's disease. *Eur J Pediatr Surg.* 2009;19(4):220-3.