

GİRİŞ VE AMAC

Gastroşizis bağırsakların göbek yanındaki bir açıklıktan karın dışına çıktığı doğumsal karın ön duvarı anomalisidir. Omfalosel ve gastroşizis yaklaşık 10.000 doğumda bir görülür (1). Gastroşiziste omfaloseldeki gibi bağırsakların üzerini kaplayan bir zar olmadığı için bağırsaklar amniyotik sıvıyla (AS) direkt temas eder. AS deri ve gastrointestinal sistem mukozası gibi doğal olarak temas ettiği dokulara zarar vermez. Fakat doğumsal anomalili fetüslerde normalde temas etmemesi gereken dokularla temas ettiğinde hasar oluşturmaktadır.

Gastroşizisde de karın dışında bulunan bağırsaklarda amniyotik sıvıyla temas sonucu patolojik değişiklikler oluşmaktadır. Bu değişiklikler bağırsak duvarında kalınlaşma, serozal ödem, fibrin birikimi ve bağırsaklar arası yapışıklıklardır. Gastroşizisde bağırsaklardaki bu değişiklikler amniyotik sıvı içeriğinin değiştiği gebeliğin 30. haftasından sonra başlamakta ve doğuma kadar temas süresine paralel olarak artmaktadır (2–4). Bu durum çeşitli çalışmalarda insan fetusu ve değişik hayvan gastroşizis modellerinde gösterilmiştir (5, 6).

AS'nın ana kaynağını fetal idrar oluşturduğu için fetal idrar gastroşizisde meydana gelen bağırsak hasarından sorumlu tutulmuştur (2). Fetusun amniyon sıvısına sadece strese maruz kaldığı zaman mekonyum çıkardığı sanılırken; bunun böyle olmadığı, fetal defekasyonun fizyolojik olduğu ve distres olmadan da fetusun mekonyum çıkarttığı gösterilmiştir (7,8). AS'nın bağırsaklar üzerine zarar verici etkisinin intraamniyotik mekonyuma bağlı olabileceği düşünülmüştür. Cıvciv embriyolarında yapılan çalışmada gastroşizis oluşturulan cıvciv embriyolarına intraamniyotik olarak tek başına yenidoğan idrarı verilmesinin bağırsaklar üzerine etkisi olmazken %1'lik yenidoğan mekonyumunun bağırsak hasarına yol açtığı gösterilmiştir (9). Sonrasında da bağırsaklarda hasar yaratan minimal mekonyum konsantrasyonunun bulunmasına yönelik çalışmalar yapılmış ve bu konsantrasyon 1/400 olarak bulunmuştur (10). Bu çalışmaların devamında IL-8 ve TNF- β 'nın bağırsak hasarına neden olabilecekleri düşünülmüştür (11).

Yenidoğan idrarında üriner tripsin inhibitörü (ÜTi) denilen bir proteinin miktarının erişkinden fazla olduğu ve bu maddenin enflamatuar etkileri bilinen IL-8 ve TNF- β 'nın etkilerini inhibe ettiği gösterilmiştir (12-15). ÜTi insan idrarından elde edilen 67 kDa ağırlığında glikoprotein yapısında Kunitz-tip proteaz inhibitörüdür (13-

15). İdrarda ÜTİ konsantrasyonunun gebe kadınlarda, olmayanlarda göre daha daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Amniyon sıvısındaki konsantrasyonun ise terme yakın en yüksek düzeye çıktığı gösterilmiştir (13). Yapılan bu çalışmalarda ÜTİ'nin inhibitör proteaz etkisi olduğu ve tripsin, kimotripsin, hyaluronidaz, plazmin, lökosit esteraz gibi enzimlerin inflamatuvar etkilerini inhibe ettiği gösterilmiştir (13-15).

Gastroşizisteki bağırsak hasarından sorumlu tutulan fetal idrarın içindeki ÜTİ nedeniyle doku hasarını engelleyici bir madde olabileceği öne sürülmüş ve yenidoğan idrarının intraamniyotik mekonyumun oluşturduğu doku hasarını engelleyici etkisi olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (9).

Gastroşiziste intraamniyotik mekonyumun bağırsaklar üzerindeki zararlı etkisi, intraamniyotik mekonyum konsantrasyonu düşürülerek engellenebilmektedir. AS'daki mekonyum konsantrasyonunu düşürmek için üç yöntem uygulanmıştır. Yöntemlerden ilki AS'nın serum fizyolojik ile değiştirilmesine dayanmakta ve "amniyotik sıvı değişimi" olarak bilinmektedir (16–19). İkinci yöntem oligohidroamniosun eşlik ettiği gastroşizis olgularında amniotik boşluğa serum fizyolojik verilmesine dayanmakta ve "amniyoinfüzyon" olarak adlandırılmaktadır (20–23). Üçüncü yöntem ise fetal diürezin amniyotik yolla uyarılmasıdır. Böylelikle idrar çıkışı arttırılarak AS dilüe edilmekte ve artmış yutma ile intraamniyotik maddelerden emilebilir olanları bağırsaklardan emilip plasenta yoluyla anneye geçerek, emilemeyenler ise bağırsak lümeninde birikerek AS'daki miktarları azalmaktadır (24).

Gastroşiziste prognoz bağırsak hasarının olup olmaması ile yakın ilişkilidir. Gastroşiziste onarım sonrası önemli bir sorun olan hipomotilitenin, amniyotik sıvı içeriğine bağlı olarak doğum öncesi başlayan gastrointestinal nöromusküler fonksiyonlarda zayıflama sonucu olduğu gösterilmiştir (25,26). Bu sorunun tedavisi genellikle total parenteral beslenme ve zaman içerisinde bağırsak fonksiyonlarının yavaş yavaş geri gelmesidir. Ancak bu tedavi birkaç ay sürebilir ve kateter sepsisi, metabolik bozukluklar, karaciğer yetmezliği gelişerek hastalar kaybedilebilir (27).

Gastroşiziste bağırsak motilitesi üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır. ÜTİ'nin bağırsak hasarını histopatolojik düzeyde engellediği gösterilmiştir, ancak bağırsak kontraktilitesi üzerine koruyucu etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

ÜTi'nin, gastroşizisli civciv embriyolarında mekonyuma bağlı olarak gelişen bağırsak hasarında intestinal motiliteyi koruyabilirliğini araştırmak amacı ile bu çalışmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

Abdominal duvar defektleri ilk defa Pare tarafından 1634'te tanımlanmıştır. Rüptüre omfaloselin ilk başarılı kapatılması 1873'te Visik tarafından yapılmıştır. Gastroşizis terimi ilk olarak 19. yüzyılın sonlarında kullanılmaya başlanmıştır. Izant 1966'da gastroşizisde abdominal kaviteyi genişletmek için karın duvarını çekmeyi bulmuştur. 1967'de ise Schuster silo yöntemini uygulamıştır. 1968'de Dudrick ve arkadaşları tarafından parenteral beslenmenin geliştirilmesiyle mortalite çok azalmıştır. Abdominal duvar defekli bebeklerin tedavisinde total parenteral beslenmenin kullanılması standart hale gelmiştir (1).

Gastroşiziste umbilikal kord lateralinde, çoğunlukla umbilikal korddan normal deri dokusu ile ayrılan, tam tabaka bir karın duvarı defekti vardır. Defekt çoğunlukla umbilikusun sağındadır (1). Defektin umbilikal kordun solunda yer aldığı birkaç olgu da yayınlanmıştır. Bu anomalide defekten en sık mide ve bağırsaklar karın dışına çıkar. Defekten karın dışına çıkan organlar bir membran ile örtülü değildir; AS ile direkt olarak temas ederler. Bunun sonucunda, temas süresine bağlı olarak bağırsak duvarında ödem, kalınlaşma, fibrin birikimi ve yapışıklıklar oluşur (1,5). Omfaloselde ise defekt umbilikusun bulunması gereken yerdedir. Karın dışına çıkan organları saran membran umbilikal kord ile devam etmektedir. Karın içi organlar bir membranla örtülüdür ve AS ile temas etmezler (1).

Embriyoloji

İki haftalık embriyo bir disk görünümündedir ve üç tabakadan oluşur. Amniyotik kese duvarı ile devam eden dorsal tabaka ektoblast, sarı kese duvarı ile devam eden ventral tabaka endoblast ve arada yer alan tabaka mezoblast. Mezoblasttan ortada iskeleti oluşturacak notokord, her iki yanda somit ve nefronlar gelişir. Periferde mezoblast, amniyotik keseyi ve sarı keseyi birbirinden ayıran ekstraembriyonik mezenşim olarak devam eder. Ekstraembriyonik mezenşim, primitif amniyon zarı ve sarı kesenin birleşim yerinde yoğunlaşarak bu iki keseyi birbirinden ayıran bir boşluk olan ekstraembriyonik çölomu oluşturur. Bu yoğunlaşma ve ayrılma, embriyonik mezenşim bölümünde de olur ve intraembriyonik çölom oluşur. Böylece germinal diskin lateral laminaları, embriyonik mezenşimin ektoblast tarafındaki

yoğunlaşmasından oluşan dorsal somatik tabaka (somatoplör) ve endoblast tarafındaki yoğunlaşmasından oluşan ventral somatik tabaka (splanknoplör) olmak üzere ikiye ayrılır (1).

Embriyo cisminin kapanması dorsal aksın büyümesi ile olur. Bu arada sinir sistemi gelişir ve paraaksiyel mezoblast somit ve nefrotomlara dönüşür. Dorsal aks uzarken embriyonik disk longitudinal olarak kıvrılır; sefalik ve kaudal katlantılar oluşur. Aynı anda embriyonun lateral laminaları da her iki taraftan katlanarak embriyonun ventral duvarını oluşturur. Böylece embriyonun kapanması her biri iki tabakadan oluşan kaudal, sefalik ve iki tane lateral olmak üzere dört katlantıdan gerçekleşir. Sefalik katlantı anteriorda yer alır ve farinks, ösefagus ve mideyi oluşturacak olan ön barsağı içerir. Splanknik tabaka kalp, büyük damarlar ve ön bağırsağı kapatır. Somatik tabaka torasik ve epigastrik duvarı ve septum transversumu oluşturur. Kaudal katlantı arka bağırsak ve allantoisi içine alır. Splanknik tabaka arka bağırsağı örter. Somatik tabaka ileride bağırsağı oluşturacak olan allantoisi kapsar ve karın alt duvarını oluşturur. Lateral katlantıların splanknik ve somatik tabakaları orta bağırsağı örter ve lateral karın duvarını meydana getirir. Bu dört katlantının apeksini ileride oluşacak umblikal kord oluşturur. Splanknik tabaka sarı kesenin duvarı ile birlikte bir orifisten dışarı doğru uzanır. Bu orifis ileride vitellin kanalını oluşturur. Katlantıların somatik tabakaları embriyoyu saran amniyotik kese duvarına uzanır. İntraembriyonik çölom ekstraembriyonik çölom ile bir süre ilişkidir. Daha sonra ekstraembriyonik çölom kaybolur.

Elli iki günlük embriyoda somitlerdeki hücrelerin oluşturduğu oblik ve rektus abdominis kasları belirgindir. Umbilikal kord ile birbirinden ayrılmıştır. Bu aşamada paraumblikal bölge histolojik olarak umblikal korddan ayrılamaz.

Fetal yaşamın üç ve dördüncü haftalarında embriyo hızla büyürken sarı kese ve orta bağırsak ile bağlantısı büyümmez. Sarı kese ve orta bağırsak arasındaki bağlantı giderek küçülür. Beşinci haftada sadece bir bağırsak çapına iner. Buna vitellin kanal veya omfalomezenterik kanal denir. Bu aşamada orta bağırsağın uzaması embriyonun büyümesinden daha hızlıdır ve abdominal kavite hepsini alamaz. Bağırsakların büyük kısmı 10. haftaya kadar umblikal kordun içinde bulunur. On

birinci haftada tüm bağırsaklar karın içine döner. Çekum epigastrik bölgede yer alır. On ikinci haftada rotasyon tamamlanarak çekum sağ alt kadrana yerleşir. Çekumun fiksasyonu 12. haftadan doğuma kadar herhangi bir dönemde olabilir. Gastroşizis ve omfaloselde bağırsaklar karın boşluğu dışında olduklarından rotasyonlarını tamamlayamazlar. Bu yüzden malrotasyon omfalosel ve gastroşizise eşlik eden bir durumdur.

Yirmi sekiz günlük embriyoda plasentadan gelen kanı taşıyan, beden sapı ve karın duvarını drene eden sağ ve sol umbilikal venler bulunur. Bu iki ven erken dönemlerde embriyonun sağ lateral kesiminde amniyon ile sarı kesenin birleşim yerindeki kapiller ağdan gelişir. Yaklaşık 28. günde venler hızlı büyüyen somatoplör ve beden sapı birleşim yerinde bulunurlar. Umbilikal venler umbilikal halkada intra ve ekstraembriyonik birleşim yerini belirler. Bu iki büyük vende karın alt duvarı, koryonik villusları ve üst ekstremité tomurcuklarını drene eden geniş bir akım vardır. Hepatokardinal venler, intraembriyonik çölomdaki bağırsağı ve ekstraembriyonik çölomdaki sarı keseyi drene eden sağ ve sol vitellin venden kan alır. Daha ileri dönemde sol umbilikal venin subhepatik kısmı ile ortak kardinal ven arasında kalan kısmı atrofiye uğrar. Sağda ise sağ umbilikal venin tümü ve sağ omfalomezenterik ven kaybolur. Böylece yaklaşık 33 günlük bir embriyoda daha önce sağ umbilikal venin bulunduğu beden sapı somatoplör arasında birkaç küçük damar pleksusu kalır. Bu bölgenin beslenmesini daha sonra aortadan çıkan yan dallar sağlar.

Gastroşizis embriyogenezi konusunda iki büyük teori vardır. Bunlardan biri vasküler teoridir. Sağ umbilikal venin sekonder sirkulasyonun oluşmasından önce regrese olması veya sağ umbilikal venin anormal yerleşimi bu bölgede mezenşim defekti oluşturabilir. Bu defekt sonucu epidermisin farklılaşması da engellenir. Böylece sağ paraumbilikal bölgede deri dokusunda bir defekt oluşur ve bağırsaklar dışarı çıkar. Diğer teori ise gastroşizisin intrauterin dönemde umbilikal kord duvarının rüptürü ile oluştuğunu savunur.

Gastroşizis embriyogenezi henüz aydınlatılamamış olup tartışmalar sürmektedir. Duhamel, 1963'te gastroşizisin nedenini somatoplör mezenşimin farklılaşmasının erken teratojenik etkiye bağlı olarak engellenmesi ve bunun

sonucunda lateral katlantıda ektodermin rezorbe oluşuna bağlamıştır (1). Aynı yıl Moore gastroşizisi bağırsakların görüntüsüne ve periton boşluğunun büyüklüğüne göre antenatal ve perinatal olarak sınıflandırmıştır. Antenatal tipte çok küçük bir karın boşluğu ve kalınlaşmış, birbirine yapışmış bağırsakların olduğunu, perinatal tipte ise normale yakın periton boşluğu ve bağırsaklarda minimal seroza reaksiyonu olduğunu söylemiştir. Antenatal tipte gastroşizisde erken dönemde eviserasyonun mevcudiyetini ve bağırsakların amniyon sıvısıyla uzun süre temas ettiğini; perinatal tipte ise doğuma yakın eviserasyon olduğunu vurgulamıştır. Gray ve Skandalakis ise defekti embriyonun karın duvarı splanknik tabakasına ilerleyen dorsal miyotomlardan göç eden hücrelerden kas tabakasının oluşmamasıyla açıklamışlardır. Bu durumda rektus kaslarında ileri derecede diastazis ve deformasyon beklenirken gastroşizisli bebeklerde böyle bir deformasyon görülmemektedir. Colins ve Schumacher gastroşizisi omfalosel kesesinin intrauterin dönemde en zayıf olduğu sağ kenarından rüptüre olması ve kese artıklarının rezorbe olması şeklinde tanımlar. Bu tezi destekleyen Shaw omfalosel kesesinin sağ taraftan rüptüre olmasının nedenini sağ umbilikal venin involüsyona uğradığı kesenin sağ tarafının daha zayıf olmasına bağlar. Aynı zamanda amniyotik zarın rüptürünün orta barsağın fizyolojik herniasyonunun olduğu 5 ile 10. haftalar arasında veya daha ileri dönemlerde umbilikal kordun kapanamadığı durumlarda gerçekleşebileceğini belirtir (1).

Gastroşizisin intrauterin omfalosel rüptürü olduğunu savunanlardan biri de Glick'tir. 1985'te Glick ve arkadaşları antenatal tanı koydukları omfalosel olgusunu seri ultrasonografik incelemeye takip ederek omfaloselin yırtılıp gastroşizis meydana geldiğini ve bebeğin gastroşizisle doğduğunu saptamışlardır.

Bulut ve arkadaşları "pregastroşizis" olarak tanımladıkları, distal ileumun paraumbilikal bölgeden bir kese içerisinde herniye olduğu bir olgu yayınlamışlardır.

Vasküler embriyogenezi savunanlar arasında olan De Vries, gastroşizise neden olan sağ umbilikal venin involüsyonu sırasında paraumbilikal somatoplörde infarkt olduğunu söyler. Kendi hastalarından iki sol taraflı gastroşizis olgusunda sol umbilikal venin involüsyona uğradığını göstermiş ve gastroşizis defektinin umbilikal ven involüsyonu ile ilgisi olduğunu belirtmiştir (1).

Civciv embriyoları ile yapılan çalışmalarda umbilikal kord üzerinde yapılan defekt ile oluşturulan gastroşizis de bağırsak bulgularının insan gastroşizisindeki bağırsak bulgularına benzediğı, karın duvarı defekti ile gastroşizis oluşturulan civciv embriyolarında bağırsaklarda iskemi ve nekroz geliştiğı saptanmıştır (4,8,9). Yazarlar fizyolojik umbilikal herni duvarını besleyen sağı umbilikal venin erken involsyonunun defekte yol aacağıını, karın duvarının ise beslenmesinin diğerk damarlar ile gerçekleştiğı için involsyondan daha az etkileneceğini ne sürmüşlerdir (1).

Etiyoloji

Gastroşizis ve omfalosel etiyolojisi çok açık değıldir. Annenin ilaç bağımlılığı gastroşizis ile ilgili olabilir (1). Etiyolojide evresel faktörler rol oynar. Triptan mavisi, salisilatlar, karboplastin, benzopirin, streptonigrin deriveleri verilen hayvanlarda karın duvarı anomalileri gözlenmiştir (1,5). Hipoksi, folik asit yetmezliğı, X ışınları, alkol ve sigara kullanımı da bu tür anomalilere neden olmaktadır.

Omfaloselde %10–38 oranında kromozom anomalilerine rastlanır. En sık trizomi 13, 15, 18 ve 21 görülür (1).

Epidemiyoloji

Omfalosel ve gastroşizisin toplam görülme sıklığı yaklaşık 10.000 canlı doğımda birdir. İki durumun görülme sıklıkları farklıdır. Omfalosel daha sık görülmektedir. Bununla birlikte son zamanlarda omfalosel sıklığı sabit kalırken gastroşizisin görülme sıklığı artmaktadır. Anne yaşı arttıkça gastroşizis görülme sıklığı azalmaktadır (1). Gastroşizis ve omfaloselli bebekler genellikle prematür ve düşük doğıum ağırlıklıdır. Bu durum gastroşizisde daha belirgindir. Erkek–kız oranı omfaloselde 1.5/1, gastroşiziste ise 1/1'dir.

Klinik

Gastroşizisde normal lokalizasyonda olan umbilikal kordun sağındaki bir defektten bağırsaklar karın dışına çıkar. Üzerleri bir kese ile örtülü değıldir ve çoğunlukla yalnızca bağırsak segmentleri evissere olmuştur. Genellikle mide, ince bağırsaklar ve kolon evissere olur. Karaciğeri içermesi çok nadirdir. Testis, uterus,

adneksler ve mesane evisserasyonu da bildirilmiştir (1,5). AS'nın etkisi sonucu organlarda değişik derecelerde hasarlanma görülür. Bağırsaklarda serozal ödem, duvar kalınlaşması, fibrin plakları ve bunun sonucunda bağırsak segmentleri arasında yapışıklıklar görülür (1-6).

Abdominal kaslar iyi gelişmiştir. Karaciğer evissere olmadığı için abdominal boşluk omfaloselden daha iyi gelişmiştir.

Ek Anomaliler

Omfaloselde ek anomaliler çok sıktır. Bunlar Cantrel pentolojisi, Beckwith-Wiedemann sendromu, trizomi sendromları vs.'dir. Gastroşizisde ek anomaliler, gastrointestinal sistem anomalileri dışında nadirdir (1). Değişik derecelerde nonrotasyon omfalosel ve gastroşizis vakalarının hemen hepsinde vardır. İntestinal atreziler %10-15 oranında gastroşizisle birlikte görülür. Gastrointestinal sistem anomalilerinden Meckel divertikülü ve intestinal duplikasyon da rapor edilmiştir. Atrezilerin nedeni intestinal iskemidir. Bağırsağın ve mezenterinin küçük çaplı defektte sıkışmasının iskemiye ve intestinal atreziye yol açtığı öne sürülmüştür. Bağırsaklar kısa, inflame ve ödemlidir. Bağırsaklardaki kısıalma, eşlik eden anomalilerden çok bağırsaktaki histopatolojik değişikliklerin sonucunda görülür. Gastroşizisin bir komponentidir ve geriye dönebilen bir olaydır. Gastroşizisi düzeltilen hastaların geç laparotomilerinde bağırsakların uzadığı görülmüştür.

Antenatal Tanı ve Yaklaşım

Antenatal tanı ve tedavi prognoz açısından çok önemlidir. Obstetrik ultrasonografinin yaygın kullanımı ile birlikte antenatal tanı konulan gastroşizis olguları artmıştır. Fetusun karın boşluğu gebeliğin 10. haftasından itibaren ultrasonografide görülür. Bağırsakların abdominal kaviteye dönüşü 12. haftada olduğu için bu haftadan itibaren karın duvarı defektinin varlığı fark edilebilir. Omfaloselde ultrasonografik olarak bağırsakların üzerinde ekojen bir kese bulunduğu ve kesenin umbilikal kord ile devam ettiği görülmektedir. Gastroşizisde ise paraumbilikal bir defektten bağırsakların dışarı çıktığı ve amniyon sıvısı içinde serbest olarak bulundukları görülür. Ultrasonografi defektin çapı ve evissere olan organlar

hakkında bilgi verir (1). Diğer defektlerin tanınmasında da yardımcıdır. Omfalosel saptanınca diğer anomalılar de araştırılmalıdır. Kromozomal anomalileri açısından amniyosentez yapılmalıdır. Gastroşizisde amniyosentez gerekli değildir.

Ultrasonografik olarak gastroşizisdeki bağırsak hasarının amniyotik sıvıyla temas süresine paralel olarak arttığı gözlenmiştir. Antenatal ultrasonografinin bağırsak hasarı varlığına göre erken doğum veya doğumun beklenmesi kararına yardımcı olabileceği öne sürülmüştür. Akciğer matürasyonu tamamlandıktan sonra barsakların AS ile uzun süreli temasını önlemek için yapılan elektif sezaryanlarda yaşam şansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (1). Erken doğumlardan sonra eklenen prematürite sorunları nedeniyle günümüzde çok erken doğum önerilmemektedir.

Gastroşizisde vajinal doğum sırasında bağırsakların hasar görme olasılığı yüksektir. Ayrıca bağırsaklar enfekte olabilir ve karın duvarı defektlerinde vajinal doğum güç olabilir. Bu nedenle sezeryan çoğunlukla tercih edilmektedir.

Antenatal Tedavi

İntrauterin bağırsak hasarını önlemeye yönelik çeşitli tedavi yöntemleri tanımlanmıştır. Bunlar amniyotik sıvı değişimi, amniyoinfüzyon ve fetal diürezin amniyotik yolla uyarılmasıdır (16-24). Böylelikle bağırsakların hasarlanması önlenmekte ve tedavi daha başarılı olmaktadır. Bağırsaklar kalın ve ödemli olmadığı için abdominal kaviteye daha rahat yerleştirilebilmektedir.

Postnatal Tedavi

Tedavinin ilk basamağı gastroşizisli bebeğin cerrahi merkeze taşınmasıdır (1). Antenatal gastroşizis tanısı konulmuş ise doğum, çocuk cerrahisi bölümü olan bir merkezde gerçekleşmelidir.

Gastroşizisde karın dışında bulunan organlardan ısı ve sıvı yitirilir. Hipovolemi ve hipotermiden bebek korunmalıdır. Yitirilen sıvıyı karşılamak için bebeğe mutlaka damar yolu açılmalı, uygun sıvı-elektrolit tedavisine başlanmalıdır. İdrar çıkışı ve asit-baz dengesi düzeltilmeli ve antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Kusmayı önlemek ve

bağırsakları boşaltmak için nazogastrik sonda takılmalıdır. Mezenterik basıyı önlemek için bebek sağ yanına yatırılmalıdır. Hipotermiyi önlemek için hasta küvöz ile transport edilmelidir. Bu mümkün değil ise karın dışındaki bağırsaklar steril bir örtü ile kaplanabilir veya üzerleri steril ılık serum fizyolojik ile ıslatılmış tamponla kapatılabilir. Böylelikle sıvı ve ısı yitirilmesi azaltılacaktır (1).

Cerrahi Tedavi

Bebek uygun şartlar sağlandıktan sonra operasyona alınmalıdır. Gastroşizis onarımında seçilebilecek birkaç tedavi yöntemi vardır. Bağırsaklar karın içine yerleştirilip defekt primer olarak, fasya da dahil olmak üzere tam tabaka kapatılabilir. Fasia kapatıldıktan sonra karın içi basıncının (intragastrik veya intravezikal basınç) 20 cmH₂O'dan az olması ve santral venöz basınçtaki artışın 2-4mm-Hg'dan fazla olmaması gerekir. Basınç daha fazla olacak ise cilt fasyadan ayrılır ve bağırsakların önüne yalnızca cilt kapatılır. Oluşturulan ventral herni daha sonra onarılır (1).

Diğer bir onarım yolu ise bilateral rektus abdominis kasları medial kenarlarına dikilen silastik bir torba ile bağırsakların üzerini örtmektir. Torba üç dört günde bir sütürler aracılığı ile dereceli olarak daraltılarak bağırsakların karın boşluğu içerisine tamamen yerleşmesi sağlanır ve fasya ile cilt kapatılarak karın duvarı onarılır. İki haftadan uzun sürerse silonun batin duvarından ayrılma olasılığı artmaktadır. Bu yöntemin enfeksiyon riski çok fazladır. Operasyonda bağırsaklar intestinal atrezi yönünden incelenmelidir. İyi görünümlü bağırsaklarda atrezik segment rezeksiyonu ve primer anastomoz uygulanabilir. Ancak bağırsak hasarı primer anastomoza izin vermiyorsa daha sonraki dönemde de anastomoz uygulanabilir.

Bağırsakların ileri derecede birbirine yapışık olduğu durumlarda atrezik veya nekrotik segmentler seçilemeyebilir. Bağırsaklar arasındaki yapışıklıkların ayrılmaya çalışılması da kanama ve perforasyona neden olabilir. Bu yüzden bazı yazarlar iki üç hafta total parenteral beslenme uygulanması sonrasında ikinci bir operasyon ile gereken intestinal onarımın yapılmasını önermektedir.

Cerrahi tedavide kullanılan en son yöntemlerden biri Bianchi ve arkadaşlarının uyguladığı, anestezi vermeden bağırsak ve karın dışındaki diğer organların defektten

karın içine konulmasıdır (28). Bu seride başarılı sonuçlar bildirilmiştir. İntrauterin tedavi yöntemleri bağırsak hasarlanmasını ve dolayısıyla bağırsakların hacmini azaltarak redüksiyonu kolaylaştırmaktadır. Böylelikle cerrahi tedavi minimal invaziv yönde ilerlemektedir.

Postoperatif Dönemde Karşılaşılan Sorunlar

Tüm bu tedavilerde en büyük sorun artan intraabdominal basınçtır. Artan basınç ile yukarı itilen diafragma daha çok abdominal solunum yapan yenidoğanın akciğer kompliyansını azaltıp, postoperatif dönemde uzun süreli ventilasyon tedavisi gerektirebilir. Hastanın oksijenasyonu bozulduğu için nekrotizan enterokolit gelişme sıklığı yüksektir. Artmış intraabdominal basınç aynı zamanda vena kava inferiora bası yaparak kalbe dönen kan miktarında azalmaya neden olur ve kalp yetmezliğine zemin hazırlar (1). Primer onarım sırasında bağırsaklar karın içine yerleştirilirken damarları basıya uğrar ise nekroz, perforasyon ve fistül gelişebilir. Artan karın içi basıncın anılan komplikasyonlarından korunmak için primer kapatma sırasında mide veya mesane içi basıncı ölçülerek 20 cmH₂O değerinin üstüne çıkmaması kriter olarak kullanılır. Postoperatif dönemde ikinci önemli sorun uzamış intestinal disfonksiyondur. Disfonksiyon ve ileus haftalar hatta aylar sürebilir (1,25,26). Bu dönemde hastanın beslenmesi total parenteral beslenme ile sağlanır. Gastroşizis ile doğan bebeklerin mortalite oranları çocuk cerrahisindeki gelişmeler ve total parenteral beslenmenin yaygın kullanılmasıyla azalmıştır. Ancak uzun süreli total parenteral beslenme uygulamasının kateter sepsisi, metabolik bozukluk, karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonları vardır ve gastroşizisli bebekler için önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1).

Geliştirilen son antenatal tedavi yöntemleri bağırsakların hasarlanmasını engelleyip bu sorunlar minimale indirmeyi amaçlamaktadır. Bağırsakların hacmi çok fazla olmadığı için karın içi basıncın çok fazla artmayacağı ileri sürülmektedir. İntestinal disfonksiyonun daha kısa sürede geri dönmesi ve total parenteral beslenme süresi dolayısıyla da buna bağlı komplikasyonların görülme sıklığının azaltılabileceği düşünülmektedir. Böylece morbidite ve mortalitenin olumlu yönde etkilenmesi beklenmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 5 günlük embriyonlu tavuk yumurtaları kullanılmıştır. Tavuk yumurtalarının 37,5°C ve %80 nem oranında inkübasyonu ile 21 günlük kuluçka süresinden sonra civciv ortaya çıkar. İnkübasyonun 5. günü allantois kesesi ve vitellin kese açılmadan sadece amniyon kesesi açılarak cerrahi müdahale uygulanabilmektedir. İnkübasyonun 6. gününden sonra allantois kesesi amniyon kesesinin üzerine yerleşmekte ve sadece amniyon kesesinin açılması mümkün olmamaktadır. İnkübasyonun 5. günü sadece amniyon kesesi açılarak defekt oluşturulmakta ve emriyonun kendi atıklarının bağırsaklarla teması ve olası etkileri önlenmiş olmaktadır.

Cerrahi Yöntem

Yapılan deneyde mikrocerrahi aletleri ve 10x büyütmeli operasyon mikroskobu (OPMI-99, Carl Zeiss, Jena, Germany) kullanıldı.

Deney hayvanı olarak döllenmiş tavuk yumurtaları (Gallus Domesticus) kullanıldı. Döllenmenin 5. gününde yumurtaların kabuğu hava kesesi bölgesinden açıldı. Amniyotik sıvı tekrar geri verilmek üzere bir enjektöre aspire edildi. Allantoik kavite açılmadan amniyotik kavite içerisinden abdominal duvarda yaklaşık 2,5 mm gastroşizis oluşturuldu (4). Steril mekonyum insan yenidoğanından elde edildi. Yumurtalar altı gruba ayrıldı. Grup 1' de yumurtalar açılmadan izlendi. Grup 2'de sadece gastroşizis oluşturuldu ve amniyon sıvısı geri konuldu (sham grubu). Grup 3, 4, 5 ve 6' da ilk aşamada gastroşizis oluşturuldu ve minimal hasar oluşturuvcu mekonyum süspansiyonu (intraamniyotik son konsantrasyonu 1/400 olacak şekilde) hazırlanarak amniyotik kavite içerisine konuldu (8,15). Takiben grup 4, 5 ve 6'daki civcivlerin amniyon sıvıları içerisine son konsantrasyonları sırasıyla 100, 200, 400 IU/ml olacak şekilde ÜTİ (Mochida Pharmaceuticals Co, Yotsuya, Tokyo, Japan) eklendi. Sonrasında yumurtaların açılan kısımları steril film ile kapatılarak inkübatör de 37,5 'C de % 80 nem oranında muhafaza edildi. Çalışmaya her gruptan 10 adet canlı embriyo elde edilinceye kadar devam edildi.

Yumurtaların Açılması

Ölen embriyo yumurtaları diğerlerinden uzaklaştırıldı. Döllenmenin 18. gününde canlı embriyolar boşaltıldı ve bağırsak segmentleri 1 cm uzunlukta rezeke edilerek Tyrode solüsyonuna alındı. Tyrode solüsyonu içeriği (milimol/litre): NaCl, 136.8; KCl, 2.7; MgCl₂, 1.1; CaCl₂, 1.8; NaH₂PO₄, 0.4; NaHCO₃, 11.9; Glukoz, 5.6; pH 7.4. Örnekler 37° C'de 0.5 gr gerilimle, %5 CO₂ ve %95 O₂ ile gazlandırılan Tyrode solüsyonu içeren 10 ml'lik organ banyosuna asıldı. 60 dakikalık dinlenme periyodu süresince 15 dk'da bir dokular Tyrode solüsyonu ile yıkandı. Tüm gruplarda dinlenme periyodu sonunda dokulara kümülatif olarak Asetilkolin (Merc Chemical Company, Darmstadt, Germany) 10⁻⁹ dan 10⁻⁴ (E_{max}) Molar konsantrasyona kadar uygulandı. İzometrik kasılma yanıtları May transdüserler (MAY Polwin 97, Acquisition Software, Ankara, Türkiye) aracılığıyla, Biopac programına aktarılarak değerlendirildi. Ayrıca tüm gruplarda çıkarılan bağırsak segmentlerinden 1 cm'lik materyal ise %10'luk formol çözeltisi içerisine konularak histopatolojik incelemeye alındı ve bağırsak örneklerindeki seroza kalınlıkları mikrometre (µm) cinsinden ölçülerek değerlendirildi. Elde edilen veriler gruplarda ortalama ± SS olarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak SPSS 11.0 programında Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U yöntemleri kullanılarak değerlendirildi. Olasılığı % 1'den (p< 0.01) az olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tüm gruplar asetilkolinin 10^{-9} 'dan 10^{-4} molara kadar artan konsantrasyonlardaki kasılma yanıtına göre değerlendirildi. Maksimum kasılma yanıtı 10^{-4} molar konsantrasyonda (E_{max}) alındı. Gruplar E_{max} 'taki yanıtına göre karşılaştırıldı (Tablo 1-3). Gastroşizis grubu, kontrol ve gastroşizis + mekonyum + 400 IU/ml ÜTİ grupları arasında fark olmadığı görüldü. Gastroşizis + mekonyum ile gastroşizis + mekonyum + 100 IU/ml ÜTİ ve 200 IU/ml ÜTİ grupları arasında da fark saptanmadı. Gastroşizis + mekonyum + 400 IU/ml ÜTİ grubu Gastroşizis + mekonyum grubu ile karşılaştırıldığında kasılma yanıtları anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0,01$). Bağırsak seroza kalınlıklarının değerlendirilmesinde gastroşizis + mekonyum, 100 ve 200 IU/ml ÜTİ gruplarında fark saptanmadı. Ancak gastroşizis + mekonyum grubuyla gastroşizis + mekonyum + 400 IU/ml ÜTİ grubu grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($P < 0.01$) (Tablo 4). Gastroşizis + mekonyum grubundaki barsakların patolojik incelemesinde kontrol ve gastroşizis grupları ile karşılaştırıldığında seroza kalınlığında anlamlı artış saptandı ($p < 0,01$) (Şekil 1–3).

Tablo 1: Asetilkolinin artan konsantrasyonuna karşı gastroşizis ve kontrol gruplarının kasılma yanıtlarının (gram) ortalaması ve standart sapmaları

Asetilkolin Konsantrasyonu (mmol)	Kontrol	Gastroşizis	Gastroşizis + Mekonyum
10^{-9}	26,38 ± 17,70	37,50 ± 8,75	26,50 ± 10,13
10^{-8}	37,25 ± 21,88	54,00 ± 8,62	24,25 ± 13,92*
10^{-7}	55,38 ± 19,12	86,63 ± 12,86	34,88 ± 14,22*
10^{-6}	78,38 ± 14,80	98,63 ± 13,03	39,50 ± 15,74*
10^{-5}	117,25 ± 19,81	116,13 ± 18,86	48,00 ± 22,07*
10^{-4}	138,50 ± 17,96	136,75 ± 16,59	45,63 ± 24,41*

* $p < 0.01$ kontrol ve gastroşizis grubu ile karşılaştırıldığında

Tablo 2: Asetilkolinin artan konsantrasyonuna karşı ÜTİ gruplarının kasılma yanıtlarının (gram) ortalaması ve standart sapmaları

Asetilkolin Konsantrasyonu (mmol)	ÜTİ 100	ÜTİ 200	ÜTİ 400
10^{-9}	9,25 ± 5,11	7,20 ± 3,72	14,84 ± 6,60
10^{-8}	13,75 ± 6,30	8,00 ± 4,43	29,57 ± 10,55
10^{-7}	17,25 ± 6,36	14,20 ± 5,21	58,29 ± 10,07*
10^{-6}	24,88 ± 8,58	29,20 ± 11,7	86,29 ± 14,97*
10^{-5}	53,63 ± 19,03	39,20 ± 14,53	107,71 ± 20,05*
10^{-4}	59,88 ± 25,74	33,80 ± 20,85	112,40 ± 22,46*

* $p < 0.01$ ÜTİ 100 ve ÜTİ 200 grubu ile karşılaştırıldığında

Tablo 3: Asetilkolin Emax'ta kontrol, gastroşizis ve ÜTİ gruplarının kasılma yanıtlarının (gram) ortalamaları ve standart sapmaları

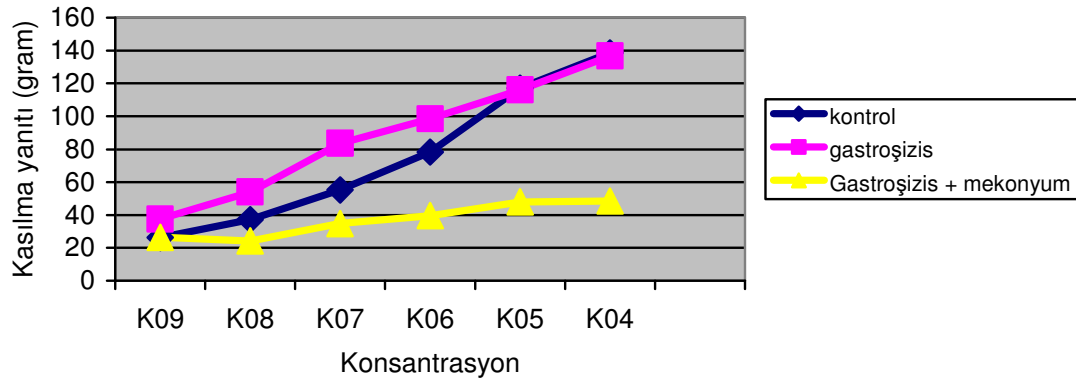
Gruplar	Kasılma yanıtı
Kontrol	137,50 ± 44,95*
Gastroşizis	134,60 ± 41,84*
Gastroşizis + mekonyum	28,30 ± 13,54
Gastroşizis + mekonyum + ÜTİ 100	37,30 ± 35,76
Gastroşizis + mekonyum + ÜTİ 200	48,10 ± 10,03
Gastroşizis + mekonyum + ÜTİ 400	120,90 ± 38,39*

* $p < 0,01$ Gastroşizis + mekonyum, ÜTİ 100 ve ÜTİ 200 grupları ile karşılaştırıldıklarında

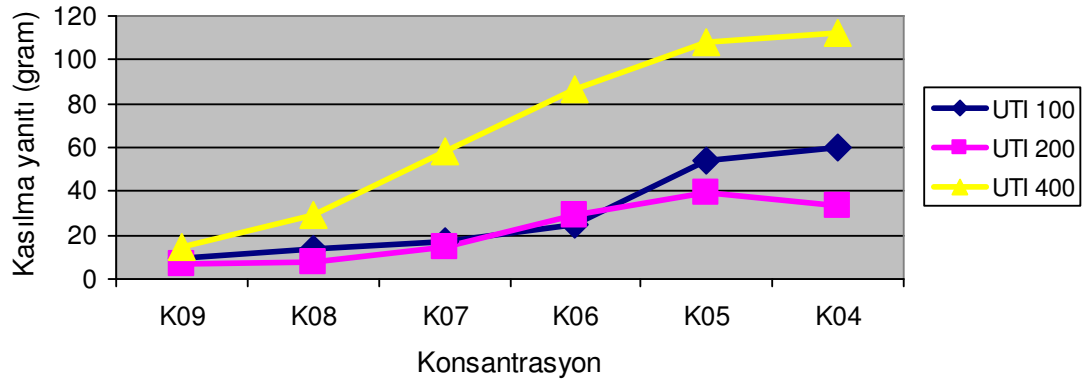
Tablo 4: Histopatolojik incelemede kontrol, gastroşizis ve ÜTİ gruplarının seroza kalınlıklarının ortalamaları ve standart sapmaları

Gruplar	Bağırsak seroza kalınlıkları (µm)
Kontrol	7,65 ± 0,72*
Gastroşizis	8,65 ± 2,29*
Gastroşizis + mekonyum	29,40 ± 5,73
Gastroşizis + mekonyum + ÜTİ 100	22,70 ± 2,69
Gastroşizis + mekonyum + ÜTİ 200	21,31 ± 3,56
Gastroşizis + mekonyum + ÜTİ 400	9,37 ± 1,06*

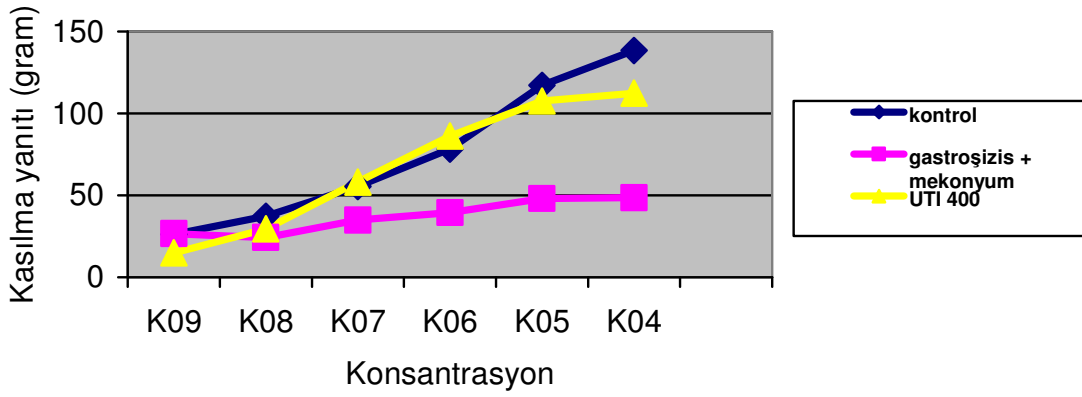
* p< 0,01 Gastroşizis + mekonyum, ÜTİ 100 ve ÜTİ 200 grupları ile karşılaştırıldıklarında



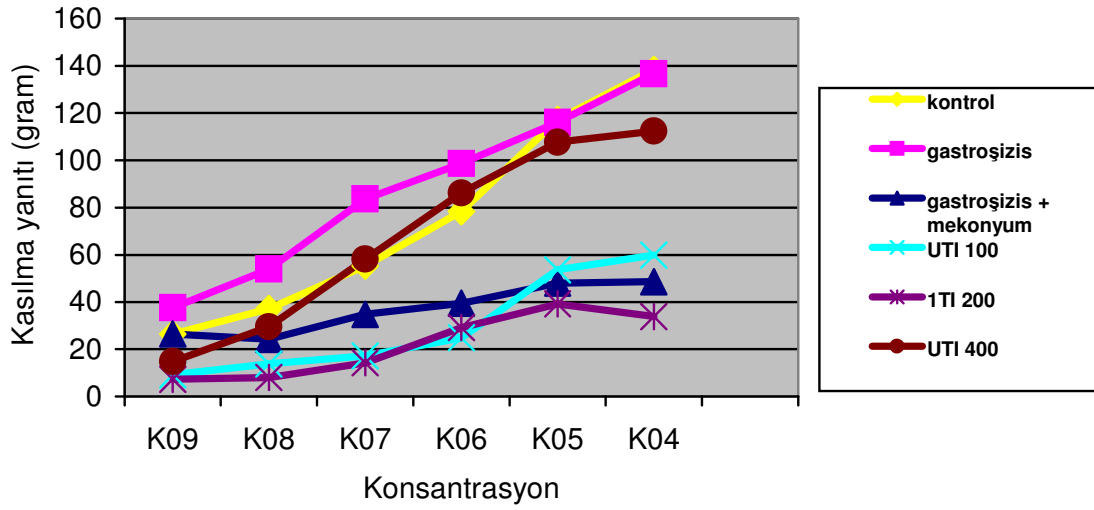
Grafik 1: Kontrol, gastroşizis ve gastroşizis + mekonyum gruplarında asetilkolinin artan konsantrasyonunun karşı görülen kasılma yanıtı eğrileri



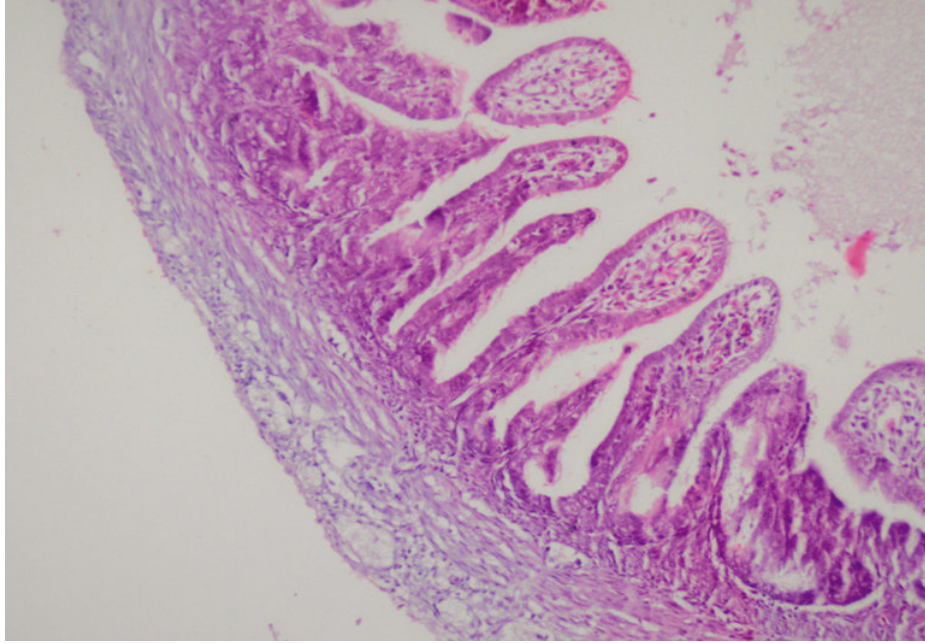
Grafik 2 :Gastroşizis oluşturularak ÜTİ eklenen gruplarda asetilkolinin artan konsantrasyonuna karşı görülen kasılma yanıtı eğrileri



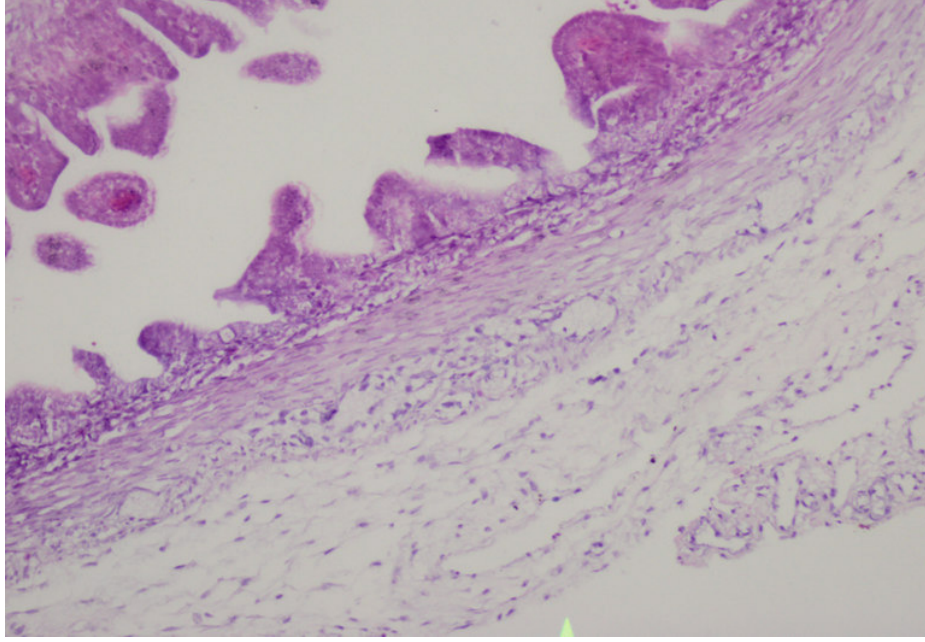
Grafik 3: Kontrol, gastroşizis + mekonyum ve ÜTİ 400 gruplarında asetilkolinin artan konsantrasyonuna karşı görülen kasılma yanıtı eğrileri



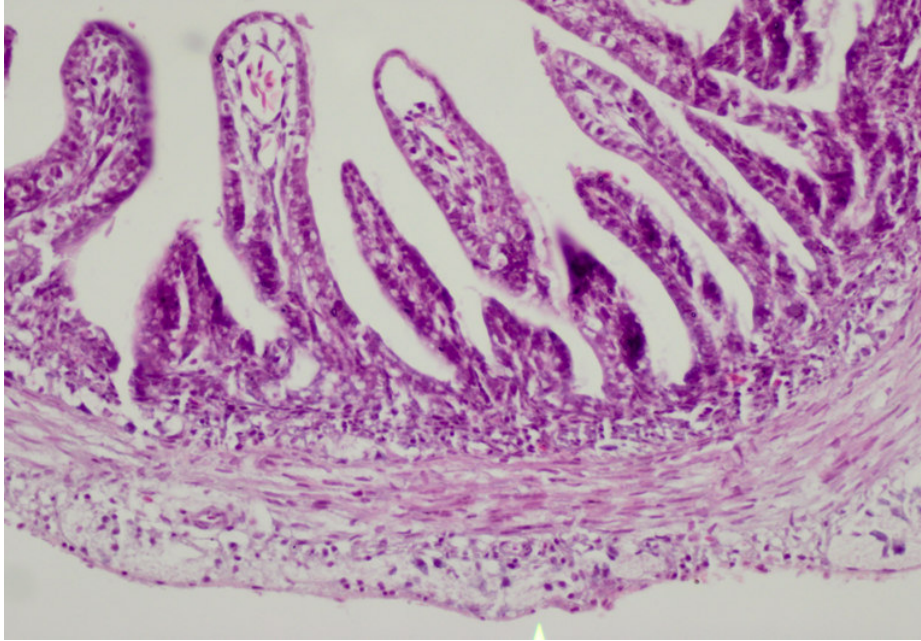
Grafik 4: Tüm gruplarda asetilkolinin artan konsantrasyonuna karşı görülen kasılma yanıtı eğrileri



Şekil 1: Kontrol grubunda bağırsağın histopatolojik görünümü. Normal seroza kalınlığına dikkat ediniz. (HE, orijinal büyütme x 100)



Şekil 2: Gastroşizis + mekonyum grubunda bağırsağın histopatolojik görünümü. Kalınlaşmış serozaya dikkat ediniz. (HE, orijinal büyütme x 100)



Şekil 3: Gastroşizis + mekonyum + ÜTİ 400 IU/ml grubunda bağırsağın histopatolojik görünümü. Normal seroza kalınlığına dikkat ediniz. (HE, orijinal büyütme x 100)

TARTIŞMA

Amniyotik sıvının klirensi başlıca fetal yutma ile olur. Fetus 16. haftadan itibaren amniyon sıvısını yutmaya başlamaktadır. İnsan fetusu amniyotik sıvıyı yutar ve intestinal sistemden absorbe eder. Fetus günde ortalama fetal vücut ağırlığının %20-25'i oranında AS'yı yutarak bağırsaklarından emmektedir (28). AS gebeliğin ilk yarısında fetal ve maternal dokulardan salgılanırken, ikinci yarısında fetal idrar amniyotik sıvının ana kaynağını oluşturmaktadır (28). Fetüs 11. haftadan itibaren idrar çıkarmaya başlamaktadır. Geç gebelik döneminde fetüs günde vücut ağırlığının %30'u kadar idrar çıkarmaktadır (28).

Gastroşizisde prognozu önemli ölçüde etkileyen faktör bağırsaklardaki değişikliklerdir. Bu değişiklikler AS ile temas sonucunda oluşmaktadır. AS deri ve gastrointestinal sistem mukozası gibi doğal olarak temas ettiği dokulara zarar vermez. Fakat anomalili fetüslerde normalde temas etmemesi gereken dokular ile temas ettiğinde hasar oluşturur. Gastroşizisde gözlenen bağırsak hasarı ve meningomyeloselde oluşan sinir dokusu hasarı buna örnektir. Gastroşiziste AS ile temas, bağırsaklarda ödem ve kısalmaya, serozal kalınlaşma ve fibrin birikimine yol açmaktadır (2, 5, 29–39). Temas süresine paralel olarak bağırsaklardaki hasarlanma artar. Bağırsaklarda, AS ile uzun süreli temas halinde kalınlaşmış, mat görünüm var iken daha kısa süreli temasta göreceli olarak normal bağırsak görünümü vardır. AS içinde bu hasarı oluşturan madde veya maddelerin bulunmasına yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Klück ve arkadaşları gastroşizisli civciv embriyolarında yaptıkları bir çalışmada, allantoik sıvının bağırsak hasarından sorumlu olduğunu göstermişlerdir (2). Allantoik sıvıda atık madde olarak sadece idrar olduğunu zannettikleri için de bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak fetal idrar gastroşizis de gözlenen bağırsak hasarından sorumlu madde olarak kabul edilmiş ve bu klasik bilgi haline gelmiştir (2). Oysa üriner assitli bebeklerde bağırsak hasarı oluşmaz iken, mekonyum peritonitli bebeklerde ciddi bağırsak hasarı oluşmaktadır. Bu klinik gözlemden yola çıkarak mekonyumun gastroşizisde görülen bağırsak hasarından sorumlu olabileceği Tanyel ve Aktuğ tarafından öne sürülmüştür (40). Sonraki dönemlerde civciv embriyosunun allantoik sıvısının idrar dışında gastrointestinal sistem atıklarını da içerdiği gösterilmiştir (19).

Fetal defekasyonun fizyolojik olduğu ve distres olmaksızın da fetüsün mekonyum çıkarttığı Kızılcan ve ark. tarafından gösterilmiştir (7). Daha sonra da çeşitli çalışmalarla bu desteklenmiştir (40). İnsan fetüsünün 16. gestasyonel haftadan itibaren mekonyum oluşturduğu bilinmektedir. Bir çalışmada, fetüslerin anal kanallarında mekonyum bulunduğu izlenmiştir (41). Normal insan fetüslerinin AS'sında alkali fosfataz, tripsin ve intestinal disakkaridazlar gibi gastrointestinal sistem enzimleri var iken, intestinal atrezili veya kistik fibrozisli fetüslerin AS'sında bu enzimlere rastlanmamıştır (42–46). İntestinal yolun kapalı olduğu durumlarda AS'da bu enzimlerin yokluğu, bu enzimlerin bağırsak kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca deneysel olarak keçi ve tavşan fetüslerinin distres olmaksızın AS'ya fizyolojik olarak defekasyon yaptığı gösterilmiştir (7, 40).

Bütün bu çalışmaların sonucunda fetüsün defekasyon yapmasının fizyolojik olduğu göz önüne alınarak, gastroşizis ve meningomyeloselde oluşan doku hasarlarından fetal intestinal atıkların, yani mekonyumun sorumlu olabileceği öne sürülebilir. Bağırsak hasarından mekonyumun sorumlu olduğu Akgür ve ark. tarafından gösterilmiştir (48). Steril yenidoğan idrarı ve mekonyum süspansiyonları hazırlanıp sıçanların peritonu içine enjekte edilmiştir. İdrar enjekte edilen grupta bağırsaklar normal görünümde iken mekonyum süspansiyonu enjekte edilen grupta bağırsak serozasında kalınlaşma, enflamasyon ve fibrin oluşumu izlenmiştir (48). Civciv gastroşizis modeli kullanılarak yapılan deneyde ise, amniyo-allantoik ortak duvar bütünlüğü bozulmadan yani civcivin atıklarının bulunduğu allantoik sıvı ile bağırsaklar temas ettirilmeden bir grubun AS'sına sadece insan yenidoğan idrarı eklenirken diğer grubun AS'sına %1'lik mekonyum eklenmiştir. İdrar eklenen grupta civciv embriyolarının bağırsakları etkilenmezken, mekonyum eklenen grupta civciv embriyolarının bağırsaklarında insan gastroşizisine benzer değişiklikler izlenmiştir (9). Fetal sıçan gastroşizis modelinde yapılan başka bir çalışmada, anüsü bağlanan gastroşizisli sıçan fetüslerinin bağırsaklarının normal olduğu, intestinal perforasyon oluşturulan gastroşizisli fetuslerde bağırsak hasarı geliştiği bildirilmiştir (49). Bu çalışmaların sonuçları gastroşiziste oluşan bağırsak hasarından idrardan çok intraamniyotik mekonyumun sorumlu olduğunu ispatlamaktadır. Çalışmamızda allantois açılmadan sadece amniyotik membran açılarak gastroşizis oluşturuldu. Böylece embriyonun atıklarından kaynaklanabilecek bir etki ortadan kaldırılarak

sadece insan mekonyumunun bağırsaklar üzerine etkisi araştırıldı. Mekonyum eklenen gruplarda histopatolojik düzeyde hasar saptanırken kontrol grubunda saptanmadı. Mekonyum eklenen gastroşizis grubunda kasılma yanıtları E_{max} ’ ta kontrol grubuna göre düşük saptanırken, sham grubu ile gastroşizis + mekonyum + ÜTİ 400 gruplarında kasılma yanıtları E_{max} ’ ta kontrol grubuna yakın ve Gastroşizis + mekonyum grubundan anlamlı olarak farklı saptandı.

Başlangıçta gastroşizisdeki bağırsak hasarından sorumlu tutulan fetal idrarın bu görüşlerin aksine hasar yapmak bir yana, doku hasarını engelleyici bir madde olabileceğini Akgür ve ark. öne sürmüştür (48). Üriner tripsin inhibitörü (ÜTİ) gibi birçok antienflamatuar maddeler içeren idrarın intraamniyotik mekonyumun oluşturduğu doku hasarını önleyici bir etkisi olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (11). İlk önce gastroşizis oluşturulmuş civciv embriyolarının AS’sına değişik konsantrasyonlarda mekonyum eklenmiş ve hasar yaratan minimum konsantrasyon bulunmuştur (10). Daha sonra bir gruba sadece mekonyum, bir gruba mekonyum ve yenidoğan idrarı karışımı ve diğer bir gruba ise kaynatılmış yenidoğan idrarı ve mekonyum karışımı eklenmiştir (Mekonyumların hepsi 1/400 konsantrasyondadır). Bu işlemler yapılırken civcivin amniyo-allantoik ortak duvar bütünlüğü bozulmamıştır. Böylelikle civciv atıklarının bulunduğu allantoik sıvı ile bağırsakların temas etmemesi sağlanmıştır. Bu durumda allantoik sıvı ile temas sonucu oluşabilecek olası hasar engellenmiştir. Sadece mekonyum ve mekonyum ile kaynatılmış yenidoğan idrarı karışımı eklenen grupta bağırsak hasarı izlenmiş; yenidoğan idrarı ve mekonyum karışımı verilen grupta bağırsak hasarı izlenmemiştir. Bu çalışmada idrarın kaynatılması ile tahrip edilen antienflamatuar maddelerin aynı koruyucu etkiyi göstermediği sonucuna varılmıştır. ÜTİ yenidoğan idrarında erişkin idrarıyla karşılaştırıldığında çok yüksek oranda bulunmaktadır ve intraamniyotik inflammatuar mediatörler üzerinde inhibitör etkisi bulunmaktadır (IL-8 ve diğer inflammatuar maddeleri inhibe etmektedir) (12). Daha sonra gastroşizis oluşturulan civciv embriyolarının amniyotik kavitesine mekonyum süspansiyonu (1/400 konsantrasyon) ve ÜTİ (100 ve 200 İÜ/ml) verilmiştir. Histopatolojik incelemede bağırsaklarda hasar olmadığı görülmüş ve intraamniyotik ÜTİ’nin gastroşiziste mekonyumun neden olduğu bağırsak hasarını engellemekte etkili olduğu gösterilmiştir (11). Çalışmamızda kontrol grubu ile sadece gastroşizis oluşturulan grupta anlamlı fark saptanmamışken,

mekonyum eklenen grupta belirgin bağırsak hasarı gelişmiştir. Ancak gastroşizis + mekonyum + 400 IU/ml ÜTİ grubunda kontrol grubu gibi histopatolojik düzeyde bağırsak hasarının olmadığı ve asetilkolin kasılma yanıtlarının kontrol grubuna yakın olduğu gösterilmiştir. Önceki çalışmalardan farklı olarak ÜTİ 100 ve 200 IU/ml gruplarında bağırsak seroza kalınlıklarındaki artış gastroşizis + mekonyum grubuna göre daha az olmasına karşın aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Barsak hasarı oluşturan inflamatuvar maddelerin mekonyum içerisindeki yoğunlukları her yenidoğanda aynı değildir. Bu nedenle seroza kalınlıklarında daha önceki çalışmadan farklı bulgular elde edilmesinin kullanılan mekonyum örneklerinin farklı yenidoğanlardan elde edilmesine bağlı olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar 400 IU/ml ÜTİ'nin histopatolojik düzeyde barsak hasarı ve bağırsak kontraktilesinin korunması üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermektedir.

Gastroşiziste bağırsak hasarı derecesinin hastalığın prognozundaki önemini düşünürsek antenatal tanı ve tedavinin gerekliliği ve önemi ortaya çıkar. İntrauterin olarak bağırsak hasarının engellenmesinin hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltacağı kuşku götürmez bir gerçektir. Fetal idrar çıkartma ve yutma hızındaki değişiklikler AS miktarında ve içeriğinde değişiklikler oluşturmaktadır. İntraamniyotik mekonyum konsantrasyonunun bu değişikliklerden etkilenebileceği düşünülebilir. Belli bir düzeyin altındaki konsantrasyonlar serozal enflamasyon oluşturmak için yetersiz kalmakta ve bu eşik değeri aşıldığında hasar oluşmaktadır. Cıvciv gastroşizis modelinde intraamniyotik mekonyum konsantrasyonunun eşik değerinin altında tutulabilirse gebelik tamamlanıncaya kadar barsakların AS içinde hasar görmeden durabileceği gösterilmiştir (16,17). Sonuç olarak gastroşiziste intraamniyotik mekonyumun bağırsaklar üzerindeki zararlı etkisi, intraamniyotik mekonyum konsantrasyonu düşürülerek engellenebilmektedir. İntraamniyotik mekonyum konsantrasyonunu düşürmeye yönelik yöntemler uygulanmaktadır. Yöntemlerden ilki Aktuğ ve ark. tarafından bulunmuş olup, amniyotik sıvının serum fizyolojik ile değiştirilmesine dayanmakta ve "amniyotik sıvı değişimi" olarak bilinmektedir (16–19). AS hacminin normal olduğu gastroşizisli olgularda AS değişimi uygulanabilmektedir. AS değişimi sırasında AS'nın kısmi olarak serum fizyolojik ile değiştirilmesi içerdiği mekonyum miktarını azaltmaktadır. İlk olarak Aktuğ tarafından gastroşizisli cıvciv embriolarına AS değişimi uygulanmış ve değişim yapılan grupta

bağırsaklar normal görünümde iken değişim uygulanmayan grupta bağırsak hasarı oluşmuştur. Olguner ve ark. myelomeningoselli civciv embriyolarında AS değişiminin nöral doku hasarını da engellediğini göstermiştir (50).

Tarif edilen ikinci yöntem ise oligohidroamniosu tedavi etmek veya mekonyum aspirasyon sendromunu engellemek için amniyotik boşluğa serum fizyolojik verilmesine dayanmakta ve "amniyoinfüzyon" olarak adlandırılmaktadır (20–23). Amniyoinfüzyon sadece oligohidroamniozu olan gastroşizisli olgularda uygulanabilmektedir. Oligohidroamniyozun derecesine göre değişik miktarda serum fizyolojik amniyotik boşluğa verilmekte ve böylece AS seyrelmekte, mekonyum konsantrasyonu da buna bağlı olarak azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda amniyoinfüzyon uygulanan olguların hastanede kalış süreleri ve oral beslenme süreleri anlamlı olarak kısa bulunmuştur.

İntraamniyotik mekonyum konsantrasyonunu azaltmak amacıyla üçüncü yöntem Akgür tarafından bulunmuştur. Bu yöntem fetal diürezin intraamniyotik diüretik ile uyarılmasına dayanmaktadır (24). İntraamniyotik furosemid enjeksiyonunun koyunlarda fetal idrar çıkışını artırarak AS hacmini arttırdığı deneysel olarak gösterilmiştir (51,52). Yine koyun fetüslerinde yapılan başka bir çalışmada fetal idrar çıkışındaki artışa paralel olarak fetal yutma hızının da arttığı gösterilmiştir (53). Bu çalışmaların ışığında gebe tavşanların AS'sına radyoaktif madde koyulmuş ve intraamniyotik furosemid enjeksiyonunun intraamniyotik maddelerin klirensini arttırdığı gösterilmiştir (24). İntraamniyotik furosemid enjeksiyonu fetal idrar çıkışını çoğaltarak AS hacmini arttırmakta ve bu artış fetüsün AS'yı daha fazla yutmasını sağlayarak intraamniyotik radyoaktif maddenin klirensini hızlandırmaktadır (24). Yutulan AS fetal gastrointestinal sistemden emilmekte ve kan dolaşımına geçerek ya plasenta yoluyla anneye geçmekte ya da renal filtrasyona geçip idrar olarak amniyon sıvısına atılmaktadır. Fizyolojik olarak düşünülürse, artan idrar çıkışı ile AS dilüe olacak ve artmış yutma ile intraamniyotik maddelerden emilebilir olanlar bağırsaklardan emilerek plasenta yolu ile anneye geçecek, emilemeyenler bağırsak lümeninde birikeceklerdir. Böylelikle bu maddelerin AS'daki konsantrasyonları azalacaktır. Bu yöntemlerdeki amaç AS içindeki mekonyum

konsantrasyonunu azaltarak hasarı engellemektir. Başka bir yöntem olarak AS içindeki hasar oluşturan maddelerin etkisiz hale getirilmesi uygulanabilir.

Mekonyum içeriğindeki hangi maddeler doku hasarı yaratmaktadır? Bu maddelerin İnterlökin 1 (İL-1), Tümör Nekroz Faktör (TNF), İnterlökin 8 (İL-8) olduğu düşünülmektedir (54-56). Özellikle çok güçlü bir kemotaktik mediatör olan İL-8'in mekonyum aspirasyon sendromlu hastalarda akciğer hasarı oluşumuna etkisi gösterilmiştir (56). İL-8 nötrofil migrasyonunu arttırıp dokuda inflamatuvar bir yanıt oluşturarak hasara neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda insan gastroşizisli olguların amniyon sıvısında İL-8 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (55). ÜTİ' nin İL-1, TNF, İL-8 gibi inflamatuvar sitokinleri inhibe ettiği gösterilmiştir (12). Çalışmamızda mekonyum içeriğinde bulunan bu sitokinleri ortamdan uzaklaştırılmak yerine ÜTİ ile etkilerinin azaltılabileceği düşünüldü. Bu nedenle değişik konsantrasyonlarda ÜTİ eklenen grupları karşılaştırılarak 400 İU/ml ÜTİ'nin bağırsak hasarını engelleyerek kontraktiletiyi koruduğu saptandı. Bu da AS içindeki hasar oluşturuocu sitokinlerin nötralize edilerek ya da etkilerinin azaltılarak bağırsak hasarının engellenebileceğini göstermektedir.

SONUÇ

Gastroşizisde prognoz bağırsak hasarının olup olmaması ile yakın ilişkilidir. Gastroşiziste onarım sonrası önemli bir sorun olan hipomotilitenin, amniyotik sıvı içeriğine bağlı olarak doğum öncesi başlayan gastrointestinal nöromüsküler fonksiyonlarda zayıflama sonucu olduğu gösterilmiştir (25,26). Bu sorunun tedavisi genellikle total parenteral beslenme ve zaman içerisinde bağırsak fonksiyonlarının yavaş yavaş geri gelmesidir. Ancak bu tedavi birkaç ay sürebilir ve kateter sepsisi, metabolik bozukluklar, karaciğer yetmezliği gelişerek hastalar kaybedilebilir (25).

Gastroşiziste bağırsak motilitesi üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır. Olguner ve ark yaptığı bir çalışmada ÜTİ'nin bağırsak hasarını histopatolojik düzeyde engellediği gösterilmiştir (11). ÜTİ'nin bağırsak kontraktilitesi üzerine etkisi bilinmemektedir. Şencan ve ark yaptığı bir çalışmada AS değişiminin bağırsak kontraktilitesini koruduğu gösterilmiştir (57). Bu çalışmalar intaamniyotik mekonyum konsantrasyonunun azaltılmasının bağırsak hasarını engelleyebileceğini düşündürmüştür.

Yapılan çalışmalarda histopatolojik düzeydeki hasar azaltılabilir ya da engellenebilir olarak gösterilmesine rağmen bağırsak motilitesi gastroşiziste tedaviyi yönlendiren en büyük sorundur. Çalışmamız ile gastroşiziste, intraamniotik 400 IU/ml ÜTİ'nin, 1/400 konsantrasyonda mekonyum süspansiyonun yarattığı bağırsak hasarını ve bağırsak kontraktilitesinin azalmasını engellediğini saptadık. Bu da AS içindeki hasar oluşturuşu sitokinlerin nötralize edilerek ya da etkilerinin azaltılarak bağırsak hasarının engellenebileceğini göstermektedir. ÜTİ'nin gastroşiziste bağırsak hasarında kontraktileyi koruyucu etkileri, gastroşizis tedavisin kısa sürede, daha az komplikasyonla etkin olarak sürdürülebileceğı umudunu arttırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Cooney DR. Defects of the Abdominal Wall, in O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG (eds): Pediatric Surgery. St. Louis, Missouri 1998, 1045-65
2. Klück P, Tibboel D, van der Kamp AWM, Molenaar JC: The effect of fetal urine on the development of the bowel gastroschisis. J Pediatr Surg 1983; 18: 47-50
3. Langer JC, Longaker MT, Crombleholme TM, Bond SJ, et al: Etiology of intestinal damage in gastroschisis: Effects of amniotic fluid exposure and bowel constriction in a fetal lamb model. J Pediatr Surg 1989; 24: 992-97
4. Tibboel D, Molenaar C, Van Nie CJ: New perspectives in fetal surgery: The chick embryo. J Pediatr Surg 1979; 14: 438-40
5. Tibboel D, Kluck P, van der Kamp AW, Vermey-Keers C, et al: The development of the characteristic anomalies found in gastroschisis experimental and clinical data. Z Kinderchir 1985; 40: 355-60
6. Tibboel D, Vermey-Keers C, Klück P, Gaillard JL, et al: The natural history of gastroschisis during fetal life: Development of the fibrous coating on the bowel loops. Teratology 1986; 33: 267-72
7. Kızılcın F, Karnak I, Tanyel FC, Büyükpamukcu N, et al: In utero defecation of the nondistressed fetus: a roentgen study in the goat. J Pediatr Surg 1994; 29: 1487-90
8. Ciftci A, Tanyel FC, Ercan MT, Karnak I, et al: In utero defecation by normal fetus: A radionuclide study in the rabbit. J Pediatr Surg 1994; 31: 1409-12
9. Olguner M, Akgur FM, Api A, Ozer E, et al: The effects of intraamniotic human neonatal urine and meconium on intestines of chick embryo with gastroschisis. J Pediatr Surg 2000; 35: 458-61
10. Api A, Olguner M, Hakguder G, Ates O, et al: Intestinal damage in gastroschisis correlates with the concentration of intraamniotic meconium. J Pediatr Surg 2001; 36: 1811-5
11. Olguner M, Hakguder G, Ateş O, et al: Urinary trypsin inhibitor present in fetal urine prevents intraamniotic meconium induced intestinal damage in gastroschisis. J Pediatr Surg 2006; 41: 1407-1412

12. El Maradny E, Kanayama N, Halim A, Maehara K, et al: Urinary trypsin inhibitor has protective effect on amnion. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38: 169-72
13. Akatsu H, Iwana H: Concentrative relationship between polymorphonuclear elastase and urinary trypsin inhibitor in amniotic fluid. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 263:156-159
14. Kanayama N, Khatun S, Terao T: The effects of urinary trypsin inhibitor on uterine muscle contraction and cervical maturation. *Trophoblast research* 1999; 13:415-425
15. Kanayama N, Maehara K, She L, et al: Urinary trypsin inhibitor suppresses vascular smooth muscle contraction by inhibition of Ca^{2+} influx. *Biochimica et Biophysica Acta* 1998; 1381: 139-146
16. Aktug T, Erdağ G, Kargı A, Akgur FM, et al: Amnio-allantoic fluid exchange for the prevention of intestinal damage in gastroschisis: an experimental study on chick embryos. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 384-7
17. Aktug T, Demir N, Akgur FM, Olguner M: Intrauterine pretreatment of gastroschisis with transabdominal amniotic fluid exchange. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 821-3
18. Aktug T, Ucan B, Olguner M, Akgur FM, et al: Amnio-allantoic fluid exchange for prevention of intestinal damage in gastroschisis II: Effects of exchange performed by using two different solutions. *Eur J Pediatr Surg* 1998; 8: 308-11
19. Aktug T, Ucan B, Olguner M, Akgur FM, et al: Amnio-allantoic fluid exchange for prevention of intestinal damage in gastroschisis III: Determination of the waste products removed by exchange. *Eur J Pediatr Surg* 1998; 8: 326-8
20. Dommergues M, Ansker Y, Aubry MC, Mac Aleese J, et al: Serial transabdominal amniocentesis in the management of gastroschisis with severe oligohydramnios. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 1297-9
21. Luton D, de Lagausie P, Guibourdenche J, Oury J, et al: Effect of amniocentesis on the outcome of antenatal diagnosed gastroschisis. *Fetal Diagn Ther* 1999; 14:152-5

22. Luton D, de Lagausie P, Guibourdenche J, Peuchmaur M, et al: Influence of amnioinfusion in a model of in utero created gastroschisis in the pregnant ewe. *Fetal Diagn Ther* 2000; 15: 224-8
23. Sapin E, Mahieu D, Borgnon J, Douvier S, et al: Transabdominal amnioinfusion to avoid fetal demise and intestinal damage in fetuses with gastroschisis and severe oligohydramnios. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 598-600
24. Hakküder G, Ates O, Olguner M, Api A, et al: Induction of fetal diuresis with intraamniotic furosemide increases the clearance of intraamniotic substances: An alternative therapy aimed at reducing intraamniotic meconium concentration. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1337-42
25. Jacob C, Bramlett G, Bramlett L, et al: Effect of prokinetic agents on ileal contractility in a rabbit model of gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 605-608
26. Oyachi N, Lakshmanan J, Ross MG, et al: Fetal gastrointestinal motility in a rabbit model of gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 366-370
27. Bianchi A, Dickson AP, Alizai NK: Elective delayed midgut reduction-no anesthesia for gastroschisis: selection and conversion criteria. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1334-6
28. Brace RA: Physiology of amniotic fluid volume regulation. *Clin Obstet Gynecol* 1989; 161: 1049-54
29. Aktug T, Hoşgor M, Akgur FM, Olguner M, et al: End results of experimental gastroschisis created by abdominal wall defects versus umbilical cord defect. *Pediatr Surg Int* 1997; 12:583-5
30. Albert A, Julia MV, Morales M, Parri FJ: Gastroschisis in the partially extraamniotic fetus: Experimental study. *J Pediatr surg* 1993; 28: 656-9
31. Bealer JF, Graf J, Bruch SW, Adzick NS, et al: Gastroschisis increases small bowel nitric oxide synthase activity. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 1043-6
32. Haller JA, Kehrer BH, Shaker JI, Shermeta DW, et al: Studies of the pathophysiology of gastroschisis in fetal sheep. *J Pediatr Surg* 1974; 9:627-32

33. Langer JC;Longaker MT, Crombleholme TM, Bond SJ: Etiology of intestinal damage in gastroschisis I: Effects of Amniotic fluid exposure and bowel constriction in a fetal lamb model. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 992-7
34. Philips JD, Kelly RE, Fonkalsrud EW, Mirzayan A, et al: An improved model of experimental gastroschisis in fetal rabbits *J Pediatr Surg* 1991; 26: 784-7
35. Srinathan SK, Langer JC, Blennerhasset MG, Harrison MR, et al: Etiology of intestinal damage in gastroschisis III: Morphometric analysis of smooth muscle and submucosa. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 379-83
36. Srinathan SK, Langer JC, Botney MD, Pelletier GJ: Submucosal collagen in experimental gastroschisis. *J Surg Res* 1996; 65: 25-30
37. Srinathan SK, Langer JC, Wang JL, Rubin DC: Enterocytic gene expression is altered in experimental gastroschisis. *J Surg Res* 1997; 68: 1-6
38. Tibboel D, Raine P, McNee M, Azmy A, et al: Development aspects of gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 865-9
39. Tibboel D, Vermey-keers C, Kluck P, Gaillard JL, et al: The natural history of gastroschisis during fetal life: development o the fibrous coating on bowel loops. *Teratology* 1986; 33: 267-272
40. Tanyel FC, Aktug T: Impairment of nutrient uptake in rabbit model of gastroschisis. (Letter to the editor). *J Pediatr Surg* 1995; 30: 1534
41. Ciftci AO, Tanyel FC, Ercan MT, Karnak I, et al: In utero defecation by the normal fetus: a radionuclide study in the rabbit. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 1409-12
42. Abramovich DR, Gray ES: Physiologic fetal defecation in midpregnancy. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 294-8
43. Kleijer WJ, Janse HC, Van Diggelen OP, Niermeijer MF: Amniotic fluid disaccharides in the prenatal detection of cystic fibrosis. *Prenat Diagn* 1985; 18: 47-9
44. Morin PR, Potier M, Dallaire L, Melancon SB, et al: Prenatal detection of intestinal obstruction: Deficient amniotic fluid disaccharides in affected fetuses. *Clin Genet* 1980; 18: 217-9
45. Mulivor RA, Mennuti MT, Harris H: Origin of the alkaline phosphatases in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 77-82

46. Pocknee RC, Abramovich DR: Origin and levels of trypsin in amniotic fluid throughout pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1982; 89: 142-5
47. Potier M, Melancon SB, Dallaire L: Developmental patterns of intestinal disaccharidases in human amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 73-6
48. Akgur FM, Ozdemir T, Olguner M, Aktuğ T, et al: An experimental study investigating the effects of intraperitoneal human neonatal urine and meconium on rat intestines. *Res Exp Med* 1998; 198: 207-13
49. Correia- Pinto J, Tavares ML, Baptista MJ, Henriques-Coelho T, et al: Meconium dependence of bowel damage in gastroschisis. *J Pediatr surg* 2002; 37: 31-5
50. Olguner M, Akgür FM, Özdemir T, et al: Amniotic fluid exchange for the prevention of neural tissue damage in myelomeningocele: An alternative minimally invasive method to open in utero surgery. *Pediatr Neurosurgery* 2000; 33: 252-256
51. Gilbert WM, Newman PS, Brace RA: Potential route for fetal therapy: Intramembranous absorption of intraamniotically injected furosemid. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1471-6
52. Kelly TF, Moore TR, Brace RA: Hemodynamic and fluid responses to furosemid infusion in the ovine fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 260-8
53. Brace RA: Fetal blood volume, urine flow, swallowing and amniotic fluid volume responses to long-term intravascular infusion of saline. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1049-54
54. de Beaufort AJ, Pelikan DM, Elferink JG, Berger HM: Effect of interleukin in meconium on in-vitro neutrophil chemotaxis. *Lancet* 1998; 352: 102-5
55. Morrison JJ, Klein N, Chitty LS, Kocjan G, et al: Intra-amniotic inflammation in human gastroschisis: possible etiology of postnatal bowel dysfunction. *British K Obstetr and Gynecolog* 1998; 105: 1200-4
56. Kanayama N: Intrauterine defensive mechanism of amniotic fluid and membranes. *Acta Obstet Gynecol* 1994; 46: 673-85
57. Şencan A, Gümüştekin M, Gelal A, et al: Effects of amnio-allantoic fluid exchange on bowel contractility in chick embryos with gastroschisis. *J Pediatr surg* 2002; 37: 1589-1599