

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
PERİNATOLOJİ BİLİM DALI

PRENATAL VE POSTNATAL DÖNEMLERDE TANI ALAN KONJENİTAL
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM OBSTRUKSİYONLARININ RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ

DR. GÖKÇEN ÖRGÜL

YANDAL UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2018

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
PERİNATOLOJİ BİLİM DALI

PRENATAL VE POSTNATAL DÖNEMLERDE TANI ALAN KONJENİTAL
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM OBSTRUKSİYONLARININ RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ

DR. GÖKÇEN ÖRGÜL
PERİNATOLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. M. SİNAN BEKSAÇ

ANKARA
2018

TEŞEKKÜR

Yan dal eğitimi aldığım süre boyunca kıymetli bilgi, birikim ve tecrübesi ile bana yol gösteren ve desteğini her zaman hissettiğim, değerli hocam sayın Prof. Dr. Mehmet Sinan Beksaç'a; birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Özgür Deren'e; uzmanlık eğitimim boyunca benden yardımını hiç esirgemeyen ve yol gösteren Doç. Dr. Özgür Özyüncü'ye,

Asistanlık eğitimim sırasında kendilerinden çok şeyler öğrendiğim Neonatoloji, Tıbbi Genetik, Çocuk Cerrahisi ve Pediatrik Patoloji bölümlerinde görev yapan değerli hocalarıma,

Yalnızca bir odayı paylaşmakla kalmayıp asistanlık sürecimi de paylaştığım çalışma arkadaşlarım Dr. Emine Aydın, Dr. Atakan Tanaçan, Dr. Erdem Fadiloğlu ve Dr. Canan Ünal'a; beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım ve Perinatoloji Bilim Dalı hemşireleri ve sekreterlerine,

Hayatlarımız birleştikten sonra hep yanımda olan, bana her zaman güç veren, sevgili eşim Dilara Örgül'e; asistanlık günlerimin sonunda hayatımıza bir anda giren değerli varlığım biricik oğlum Erim Örgül'e; bütün başarılarımın sebebi olan annem Sezgin ve babam Nurettin Örgül'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gökçen Örgül

ÖZET

Orgul G, Prenatal ve postnatal dönemlerde tanı alan konjenital gastrointestinal sistem obstrüksiyonlarının retrospektif olarak incelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, Yandal Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018.

Prenatal ultrasonografi sırasında özofagus, ileum, jejunum, kolon, rektum ve anüs gibi gastrointestinal sistem (GİS) organlarının konjenital tıkanıklıklarına ait bir takım işaretler saptanabilmektedir. Obstrüksiyonun lokalizasyonu, lezyonun derecesi (kısmi veya tam), eşlik eden malformasyonların varlığı ve tarama esnasındaki gebelik haftası gibi çeşitli faktörler prenatal tanıyı etkilemektedir. Bizde merkezimizdeki doğum öncesi ve sonrası dönemde tanı koyulan GİS obstrüksiyonlarını değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamız 34 prenatal ve 22 postnatal GİS malformasyon tanısı alan bebeği kapsamaktadır. GİS obstrüksiyonları tıkanıklık seviyesine göre 5 gruba ayrıldı (A. Özofagus, B. Mide ve proksimal duodenum, C. İnce bağırsak, D. Kalın bağırsak, E. Çoklu obstrüksiyonlar). Tüm olgular birlikte ele alındığında doğum öncesi teşhis oranı % 60,7 olarak bulundu. Eşlik eden yapısal anomali ve anöploidi oranları sırasıyla %21,4 ve %5,4 idi. Doğumdan sonraki ilk günde, 12 yenidoğan çeşitli sebeplerden ötürü ölmüştür. Kalan 44 hastanın 43'ü kendi klinik durumları göz önüne alınarak opere edilmişlerdir. Doğumdan ameliyata kadar geçen süre ortalama 4,5 (1–56) gün idi. Farklı komplikasyonlar sebebiyle 12 postoperatif ölüm vardı, 1 hasta ise 2 yaşında hayatını kaybetmiştir. Sonuç olarak, 56 bebeğin 31'i (%55,4) takip süresince hayatta kalmıştır. Grup A'dan E'ye doğru gidildikçe doğum öncesi tanı oranı sırasıyla %57,2; %85,8; %75; %25 ve %80'dir. Ortanca doğum ağırlığı grup A'dan D'ye gidildikçe istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır ($p=0.04$). Ancak gruplar arasında Apgar skoru, eşlik eden anomalilerin oranı, ameliyata kadar geçen süre ve opere olan bebek sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm bulgular prenatal ultrasonografinin önemini ve özellikle üst GİS anomaliler de yüksek prenatal tanı başarısını göstermektedir. Sonuç olarak, GİS malformasyonlarının doğum öncesi tanısı birçok faktöre bağlıdır. Double bubble, polihidramniyoz, genişlemiş bağırsak segmentleri ve midenin görüntülenememesi gibi indirekt bulgular olmasına karşın, erken prenatal tanı zordur ve bazı olgularda tanı doğum sonrasına kalabilmektedir. GİS obstrüksiyonu şüphesi olan olgularda fetal anatomi dikkatli bir biçimde değerlendirilmeli ve eşlik eden kromozom anomalileri açısından dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal Sistem, Gebelik, Konjenital Anomaliler, Prenatal Tanı, Prenatal Ultrason

ABSTRACT

Orgul G, Retrospective Evaluation of Pre- and Postnatally Diagnosed Gastrointestinal Tract Obstructions, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology, Fellowship Thesis, Ankara, 2018.

Congenital obstruction of the gastrointestinal tract (GIT) organs such as esophagus, ileum, jejunum, colon, rectum and anus may have signs at the time of prenatal ultrasonography. The prenatal detection is influenced by several factors as the site of obstruction, degree of the lesion (partial or complete), occurrence of associated malformations and the gestational week at screening. We aimed to evaluate pre- and post-natally diagnosed GIT obstructions in our center. Our study is consisted of 34 prenatally and 22 postnatally diagnosed babies with GIT malformations. GIT obstructions were divided into 5 groups according to the level of obstruction (A. Esophagus, B. Stomach and proximal duodenum, C. Small intestine, D. Large intestine, E. Multiple obstructions). Prenatal detection rate was found to be 60.7% among all cases. Associated structural malformation and aneuploidy rates were 21.4% and 5.4%, respectively. Twelve neonates died within the first day after birth due to various reasons. The remaining 43 of 44 patients underwent surgery at different times according to their clinical conditions. The mean time between birth and surgery was 4.5 days (range, 1–56 days). There were 12 postoperative deaths due to various complications, and 1 patient died at an age of 2 years. Overall, 31 of 56 (55.4%) babies were alive during the follow-up period. The successful prenatal diagnosis rate was 57.2%, 85.8%, 75%, 25% and 80% in groups A to E, respectively. The median birth weight increased significantly in groups A to D ($p=0.04$). However, there was no difference between groups in terms of Apgar scores, associated abnormality rate, time to surgery, and number of operated babies. All of these findings demonstrate the importance of prenatal ultrasonography and prenatal detection performance for upper GIT abnormalities. In conclusion, the prenatal diagnosis of GIT malformations depends on multiple factors. Although there are some signs such as double bubble, polyhydramnios, enlarged bowel, and failure to visualize the stomach, early prenatal diagnosis is difficult and can be delayed after birth in some cases. On suspicion of GIT obstruction, clinicians should evaluate the fetal anatomy carefully and be aware of associated chromosomal abnormalities.

Keywords: Congenital abnormalities; Gastrointestinal tract; Pregnancy; Prenatal diagnosis; Prenatal Ultrasonography

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. GİS GELİŞİMİ	2
2.2. FETAL GİS ULTRASONOGRAFİSİ	5
2.3. GİS OBSTRUKSİYONLARINDA GEBELİK YÖNETİMİ	8
2.4. ÖZEFAGUS ANOMALİLERİ	9
2.4.1 Özefagus Atrezisi	9
2.4.2 Konjenital Özefagus Stenozu	11
2.4.3 Laringo-Trakeo-Özefageal Kleft	12
2.5. DUODENUM ANOMALİLERİ	13
2.5.1 Duodenal Atrezi ve Stenoz	13
2.5.2 Anüler Pankreas	15
2.5.3 Ladd Bantları	15
2.5.4 Preduodenal Portal Ven	15
2.5.5 Duodenal Web (Wind Sock Anomalisi)	16
2.5.6 Duodenal Duplikasyon	16
2.6. BAĞIRSAK ANOMALİLERİ	16
2.6.1 Jejuno-ileal atrezi	16

2.6.2 Mekonyum İleusu	18
2.6.3 Nadir İntestinal Obstruksiyon Nedenleri	19
2.7.KOLON OBSTRUKSİYONLARI	20
2.7.1Kolon Atrezisi	20
2.7.2 Hirschsprung hastalığı	21
2.7.3 Anorektal malformasyonlar	21
BİREYLER VE YÖNTEM	23
BULGULAR	27
TARTIŞMA	34
SONUÇ ve ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	49

SİMGELER ve KISALTMALAR

AC	:	Abdominal çevre
AEG Sendromu	:	Anoftalmi-Esophageal-Genital Sendrom
FADS	:	Fetal akinezi deformasyon sekansı
GIT	:	Gastrointestinal tract
GİO	:	Gastrointestinal obstruksiyon
GİS	:	Gastrointestinal sistem
HC	:	Baş çevresi
KÖS	:	Konjenital özefagus stenozu
LTÖK	:	Laringo-Trakeo-Özefageal Kleft
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
T	:	Tunica
VACTERL	:	Vertebra anomalisi + anorektal atrezi + kardiyovasküler anomalisi + trakeoözofageal fistül + renal + ekstremiteler anomalileri

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa No</u>
3.1	Prenatal dönemde özefagus obstrüksiyonu düşündüren ultrasonografi bulguları (Grup A)	24
3.2	Duodenal obstrüksiyon şüphesi uyandıran “Double Bouble” görüntüsü (Grup B)	24
3.3	İnce bağırsak tıkanıklığı olan fetuslarda ultrasonografi görüntüleri (Grup C)	25
3.4	Genişlemiş kolon segmentini gösteren ultrasonografi görüntüsü (Grup D)	25

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa No</u>
4.1. Hastaların gruplara göre dağılımı	28
4.2. Gastrointestinal sistem obstrüksiyonu olan 12 fetustaki eşlik eden anomaliler	29
4.3. Yirmi beş bebekte meydana gelen komplikasyonlar ve ölüm nedenleri	32
4.4. Grupların kendi içinde değerlendirilmesiyle elde edilen bulgular	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde gelişen teknolojinin de yardımıyla, prenatal dönemde yapılan ultrasonografi sayesinde birçok konjenital anomaliye doğum öncesinde tanı koyulabilmektedir. Bu amaçla yapılan incelemelerde cihazın kalitesi, uygulayıcının deneyimi, fetusun pozisyonu, maternal obezite gibi birçok faktör önem taşımaktadır. Gastrointestinal sistem obstrüksiyonları (GIO) artmış perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkili olup bu grupta yer alan bazı hastalıklarda doğum öncesi dönemde saptanabilmektedir.

Özofagus, duodenum, jejunum, ileum, kolon veya anorektal obstrüksiyonların prenatal tanısının doğum sonrası prognozu geliştirip geliştirmediği açık değildir. Deneyimli personel ve tam teşekküllü bir hastane ortamında doğumun planlanarak, yenidoğana gerekli tüm müdahalenin sağlanması ise ancak erken prenatal tanı sayesinde mümkün olabilmektedir. Yine de bazı vakalarda tanı ancak doğum sonrasında koyulabilmektedir.

Fetal GIO'larda eşlik eden yapısal malformasyonlar ve kromozom anomalileri açısından dikkatli olunmalıdır. Detaylı anatomi taraması, fetal ekokardiyografi ve amniyosentez gibi invaziv işlemler gebelik takibinin önemli parçalarıdır. Ayrıca polihidramnion bu gebeliklerin birçoğunu komplike etmektedir. Gelişen polihidramnion ise beraberinde preterm doğum, malprezentasyon, kordon sarkması, plasenta dekolmanı, doğum eyleminin uzaması ve atoni gibi riskler getirmektedir.

Ülkeler arasında değişen sağlık politikaları ve fetal ultrasonografi sıklığı gibi nedenlerden dolayı GIO'lara doğum öncesi tanı koyma oranları değişebilmektedir. İlk trimesterden başlayarak gebeliğin farklı dönemlerinde bu fetüslara tanı koyulabildiği gösterilmiştir. Çalışmamızda GIO olan fetüslara kendi kliniğimizdeki uygulamalar ile doğum öncesi tanı koyma oranımızı belirlemeyi amaçladık. Ayrıca doğan bebeklere ait bilgileri detaylı bir şekilde inceleyerek kendi deneyimimizi aktarmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

Gastrointestinal sistem (GİS) ağızdan başlayıp anüse dek devam eden tükrük bezleri, pankreas ve karaciğer gibi glandüler organlarla eş zamanlı işlev gören içi boş bir lümenden meydana gelmektedir. Besinlerin alımı ile birlikte GİS işlev görmeye başlamaktadır. Yaşam için gerekli olan bu fizyolojik fonksiyonlar motilite, sekresyon, sindirim, emilim ve eliminasyon olarak özetlenebilir. Tüm sistemin eş zamanlı çalışabilmesi için endokrin, parakrin ve nöral sistemlerin birlikte görev aldığı kontrol mekanizmaları söz konusudur (1).

Sindirim kanalını oluşturan organlar ve sindirme yardımcı bezler birlikte çalışarak GİS'in etkili fonksiyon görmesini sağlamaktadır. Ağız, farinks, özefagus, mide, ince bağırsak (duodenum, jejunum ve ileum), kolon (asendan, transvers, desendan, rektum) ve anüs sindirim organları olarak sıralanmaktadır. Tükrük bezleri, karaciğer, safra kesesi ve pankreas ise sindirim sistemine yardımcı olmaktadır (1).

Fonksiyonel farklılıkları olmasına karşın GİS organları histolojik açıdan benzer katmanlara sahiptir. İçten dışa doğru bu tabakalar; Tunica (T.) mukoza, T. submukoza, T. muskularis ve T. seroza/adventitia olarak adlandırılmaktadır. Lümene bakan tabaka (T. mukoza) koruma, sekresyon ve absorpsiyon işlevi gören epiteli tanımlamaktadır. T. submukoza ise vasküler, nöral ve lenfoid doku elemanlarına sahip bağ dokusudur. Kraniyalden başlayarak kaudale doğru besinlerin hareketi sağlayan peristaltizm ise T. muskularis tarafından kontrol edilmektedir. En dıştaki tabaka ise organların komşu yapılar ile sınırı oluşturmaktadır (2).

2.1. GİS GELİŞİMİ

Özofagus, mide, bağırsak, karaciğer ve pankreasın anatomik oluşumu dördüncü fetal haftada bir dizi evajinasyon, enolgasyon ve dilatasyon yoluyla gerçekleşmektedir. Bu karmaşık süreç hücresel çoğalma, büyüme ve morfogenez basamaklarıyla devam etmektedir (3, 4).

Hücresel düzeyde, embriyogenez mekanizmaları büyük olasılıkla homeobox genleri, hücre-hücre etkileşimleri, epitelial mezenkimal etkileşimler ve transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenmektedir. Genel bir kural olarak, kraniokaudal ve proximodistal eksenler boyunca maturasyon süreci devam etmektedir. Bir bağırsak bölgesinin (yani, ön, orta veya arka) spesifik programının belirlenmesi önce gerçekleşir, ardından bu bölgede ayrıntılı bir farklılaşma oluşur (5).

Bağırsağın üç ayrı bölgesi GİS'in spesifik kısımlarını ortaya çıkarmaktadır. Farinks, özefagus, mide, karaciğer, safra kesesi, pankreas ve duodenum kraniyal kısmının prekürsörü foregut'tur. Duodenumun kaudal bölümü, jejunum, ileum, çıkan kolon ve transvers kolonun ilk 2/3'lük bölümü ise midgut tarafından oluşturulur. Hindgut ise transvers kolonun son 1/3'ü, inen kolon, rektum ve ürogenital sinüs formasyonundan sorumludur (5, 6).

Konsepsiyon sonrası 20. gebelik haftasında oral kavite ve midede salgı bezleri gözlenir, özefagusta kas tabakası gelişimi tamamlanır, karaciğer lobulasyonu başlar, bağırsaklarda villöz yapılar oluşur, pankreasta ise endokrin ve ekzokrin dokular farklılaşır. Gebeliğin 25. haftasında ise yutma refleksi başlar, özefagus epitelinde stratifikasyon başlar, midede G Hücreleri ortaya çıkar, ince bağırsaklarda glukoz transportu mümkün hale gelir, karaciğer safra sekresyonuna hazır hale gelir, kolonda villöz yapılar son şeklini almaya başlar. Otuz hafta itibarıyla ise özefagus sfinkter tonusu zayıfta olsa başlar, mide sekresyonları oluşur, ince bağırsakta dipeptidaz, sukraz ve maltaz aktivasyonu başlar, yağların sindirimi açısından karaciğer aktif fonksiyon görecektir hale gelir. Gebeliğin 35. haftasında ise emme refleksi oluşur, mide geçiş zamanı uzar, ince bağırsakta laktaz enzimi aktifleşir ve kolonda mekonyum oluşur (4).

Gebeliğin sonuna doğru (40 hafta itibarıyla) özefagus, ince bağırsak ve kolon yapısal olarak artık gelişimini tamamlamıştır. Pankreas, mide ve karaciğer ise fonksiyonel olarak gelişimine devam etmektedir. Özefagus alt sfinkter tonusu ve ince bağırsak kasılmalarının regülasyonu da henüz olgunlaşmamıştır. Öte yandan mide

fonksiyonlarından özellikle gastrik boşalma ve peristaltizm preterm bebeklerde tamamen işlevsel olmayabilir (3, 6).

Yalnızca GİS değil vasküler beslemeyi, sinirsel ve hormonal düzenlemeyi sağlayacak destekleyici unsurlar ve kanalının konakçı savunma elemanları, anatomik gelişim yapılanma ile eşzamanlı olarak gelişir. Arter yatağı formasyonu için aortadan üç ventral tomurcuklanma gerçekleşir. Aortadan çıkan bu yapılardan çölyak, superior ve inferior mezenterik arterler oluşur. Superior mezenterik arter midgutı besleyerek primer intestinal loplara rotasyonuna destek olur. Çölyak ve inferior mezenterik arter ise sırasıyla foregut ve hindgut yapılarının beslenmesinden sorumludur (5).

Sindirim kanalının nöral yapılanması, nöral krest hücrelerinin hızla büyüyen guta göç etmesi sonucunda oluşur. Göç eden prekürsör hücrelerin kökeni embriyonik santral sinir sistemidir. Nöral krest hücreleri ve kas hücreleri, mukozayı çevreleyen kasın üç katmanını çevreleyecek şekilde farklılaşır ve böylece fonksiyonları düzenleyen sinir ağı gelişir (7).

Motor fonksiyonunun kontrolü sinir hücresi cisimcikleri, internöronal ve çeşitli pleksuslardan oluşan enterik sinir sistemi (otonom sinir sisteminin subgrubu) tarafından sağlanır. İmmünohistokimyasal boyama henüz 24 haftalık gebelikte nörotransmitterlerin varlığını ortaya koymuştur. Sinir hücrelerinin migrasyonunda ve farklılaşmasındaki anormallikler Hirschsprung sendromu, Waardenburg-Shah sendromu, Haddad sendromu ve intestinal nöronal displazi gibi hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur (7).

Bağırsak epitelinin olgunlaşmasında glukokortikoidler ve tiroid hormonları hücresel sinyaller yoluyla etkili olurlar. Gelişmekte olan GİS'te ayrıca birçok farklı peptid sentezi de başlamaktadır. Bu peptitlerin bir kısmı gerçek hormon (gastrin, kolesistokinin, motilin, pankreatik polipeptit ve somatostatin) olarak işlev görürken, diğerleri (gastrik inhibitör peptid, bombesin, vazoaaktif intestinal polipeptid, nörotensin

ve peptid YY) parakrin veya nörokrin fonksiyonlara sahiptir. Bu peptidlerin tamamı ilk trimester sonundaki fetusta mevcuttur (8).

Konak savunması henüz gebeliğin başlarında ortaya çıkmaktadır. Örneğin mukus üretimi erken preterm bebeklerde dahi mevcuttur ve müsin ekspresyonu *FOXQ* başta olmak üzere bazı transkripsiyon faktörleri tarafından kontrol altında tutulmaktadır. Benzer şekilde, T hücreleri ve B hücrelerinin üretilmesi gebeliğin 14. haftasında başlamaktadır. Lamina propria hücrelerinin antijenik stimülasyonu ise doğum sonrasına kadar ortaya çıkmamaktadır. Fetal hayatta çok düşük konsantrasyonlarda dahi sekretuar immunoglobulin A (IgA) sekresyonu mevcuttur. Yenidoğan bebeklerin bağırsaklarında IgA üreten plazma hücre sayısı sınırlı sayıdadır. Bu nedenle preterm bebekler, ekzojen proteinlere karşı yeterli miktarda antikor üretemezler (4, 5).

Fetal yaşamda bağırsakların steril olduğu düşünülmektedir. Ancak uterin hayatta hem plasentada hem de amniotik sıvıda bakterilerin varlığı gösterilmiştir. Bakteri kolonizasyonunu esas olarak doğumda başlamaktadır. Ancak, kolonize olan bakteri tiplerinin maternal dönemde belirlendiği düşünülmektedir. Doğum şekli, beslenme türü ve antibiyotik kullanımı gibi çeşitli faktörlerde kolonizasyonu etkilemektedir. Sağlıklı yenidoğanlarda aerobik organizmalar birkaç saat içinde, anaerobik organizmalar ise 24 saat içinde çoğalmaktadır. Bu organizmalar safra asitleri ve absorbe edilmemiş protein, lipid ve karbonhidratları metabolize edebilirler. Bu mikroorganizmalar özellikle preterm bebeklerde besin maddelerinin sindirilmesinde önemli role sahiplerdir (6, 9).

2.2. FETAL GİS ULTRASONOGRAFİSİ

Günümüzde birçok ülkede ultrasonografi gebelik takibinin rutin bir parçası haline gelmiştir. Gebelik sırasında fetal anatomi taraması için hemen hemen tüm topluluklar tarafından en az 1 ultrasonografik muayene önerilmektedir (10). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından tüm gebelere 18. ve 22. gebelik haftaları arasında yapısal anomalilere yönelik ultrasonografi yapılması önerilmektedir (11). Konjenital fetal

anormalliklerin saptanması uygulama yapılan cihazın kalitesi, uygulayıcının deneyimi, fetusun pozisyonu, maternal obezite gibi birçok faktörlere bağlıdır.

GİS diğer fetal yapılar ile kıyaslandığında bir takım farklılıklar göstermektedir. İnceleme sürecinde fetusun aktif yutma hareketi ile elde edilen ultrasonografik görüntü değişebilmekte, mide boşalması ve bağırsak persitaltizmine bağlı olarak görüntülerde değişiklikler oluşabilmektedir (12). Bu yüzden GİS anatomisine ve varyasyonlarına hakim olmak önem taşımaktadır.

Ağızdan başlayarak rektuma dek detaylı bir inceleme ile GİS tam olarak değerlendirilebilmektedir. Henüz gebeliğin başında ilk trimester NT ölçümü esnasında mide abdomen içerisinde görülebilmektedir. Bununla birlikte bağırsakların ve anüsün belirgin biçimde görüntülenebilmesi üçüncü trimestere dek mümkün olamayabilmektedir. Kısacası GİS görüntülenmesi ilerleyen gebelik yaşı ile birlikte belirgin olarak değişmektedir (12). Hatta trakeal fistülü olan özefagus atrezisi gibi durumlarda tüm gebelik boyunca anormal bir ultrasonografik bulgu saptanmayabilmektedir (13).

Normal fetus özofagusu intrauterin yaşamda kollabe haldedir. Özefagus servikal, torasik ve abdominal üç parçadan oluşmaktadır. Servikal bölümün görüntülenmesi zordur. Torasik bölüm ise inen aortanın anteriorunda ve trakeanın posteriorunda görülebilmektedir. Özefagusun tübüler abdominal bölümü ise birbirine paralel dört çizgi şeklindeki midsagittal planda görüntülenebilmektedir. Fetusun yuttuğu sıvı miktarı o kadar azdır ki özefagus içindeki bu sıvıyı saptamak bir hayli güçtür. Komşu damar yapılardan ayırımı açısından Doppler kullanılması fayda sağlayabilmektedir (14, 15).

Fetusun yutma refleksi 11 ile 14 haftalar arasında başlar ve yutulan sıvı midede birikmeye başlar. Bu haftalardan sonra sıvı dolu bir mide abdomen içerisinde sol üst kadranda rutin ultrasonografi ile görüntülenmelidir. Midenin yaklaşık 60-80 dakika içerisinde fizyolojik olarak dolma boşalma işlevini yaptığını akılda tutmakta fayda vardır

(12). Bu yüzden midenin vizüalize edilemediği durumlarda muayenenin tekrarlanması önemlidir. Midenin seri ultrasonografilerde görüntülenememesi ise sıklıkla bir anomaliye işaret etmektedir (16).

Bağırsaklar ilk trimesterde kollabe haldedir ve peristaltizm fonksiyonu 18 hafta civarında başlamaktadır. Ayrıca gebeliğin başında bağırsakların amniyotik sıvıya doğru herniasyonu olabilmektedir. Midgut herniasyonu 12 haftadan önce fizyolojik olabilmekle birlikte bu gebelik haftasından sonra saptanması sıklıkla bir anormalliği göstermektedir (17). Yutmaya sekonder sıvı geçişi sayesinde bağırsakların içerisine sıvı görülebilmektedir. Bağırsakların görüntülenebilmesi 13 haftadan itibaren mümkün olmakla birlikte, 20. gebelik haftasında görüntü optimumdur. Gebelik haftalarına göre bağırsak çap ve uzunluk normogramları literatürde mevcuttur. Üçüncü trimesterdeki normal bağırsak segmentleri 7 mm çap ve 15 mm uzunluğu geçmemektedir. Kolon çapı ise gebelik boyunca artarak term bir fetusta 23 mm dek ulaşabilmektedir (18).

Bağırsakların ekojenitesi değişken olup; aslında karaciğer, dalak ve böbrek ekojenitesine benzerdir. Yüksek çözünürlüklü transdüserler yardımıyla bu organların ayrımı mümkün olmaktadır. İkinci ve üçüncü trimester boyunca bağırsaklarda biriken mekonyum ekojenitenin sebebi olarak düşünülmektedir. Bağırsak ekojenitesinde artış (kemik yapılar kadar parlak görünüm) tamamen normal fetuslarda saptanabileceği gibi; kistik fibrozis, trizomi 21, konjenital enfeksiyon (sitomegalovirüs, parvovirüs) veya ileride gelişebilecek intrauterin büyüme kısıtlılığının da erken işareti olabilmektedir (18).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ultrasonografi muayenesinde saptanan anormallikleri doğrulamak veya netleştirmek açısından faydalı bir yöntemdir. Fetal bağırsakların görüntülenmesi açısından MRG kullanımı etkilidir. Fetal bağırsaklar MRG ile karaciğer, dalak, böbrekler, mesane ve safra kesesinden kolaylıkla ayırt edilmektedir. Özefagus, mide ve duodenumun iyi görüntülenebilmesi için T2 hiperintens kesitlerin kullanılması önerilmektedir (19).

2.3. GİS OBSTRUKSIYONLARINDA GEBELİK YÖNETİMİ

Özofagus, duodenum, jejunum, ileum, kolon veya anorektal obstrüksiyonların prenatal tanısının doğum sonrası prognozu geliştirip geliştirmede açık değildir. Bununla birlikte, erken prenatal tanı ailelerin bilgilendirilmesine olanak sağlamaktadır (20). Yaşamla bağdaşmayan majör anomalilerin varlığında gebeliğin terminasyonu önemli bir avantaj sağlamaktadır. Ayrıca eşlik edebilecek anomalileri (özellikle kardiyak) tarama açısından fayda sağlamaktadır (21). Deneyimli personel ve tam teşekküllü bir hastane ortamında doğumun planlanarak, yenidoğana gerekli olabilecek tüm müdahalenin sağlanması ancak erken prenatal tanı sayesinde mümkün olabilmektedir.

GİS obstrüksiyonlarında gebelik haftası ilerledikçe tıkanıklık ile ilgili olumlu veya olumsuz herhangi bir değişiklik olup olmadığına bakılması gerekmektedir. Ayrıca fetal büyümenin takibi ve amniyotik sıvı hacminin değerlendirilmesi amacıyla aralıklı ultrasonografi de önemlidir (12). Fetal iyilik takibi amacıyla gerçekleştirilecek çeşitli testler mutlaka uygulanmalıdır. Non-stres test, biyofizik skorlama ve Doppler her hastaya spesifik olacak şekilde belirli aralıklarla uygulanmalıdır. Özellikle gelişim geriliği veya ek anomalilerin varlığında intrauterin fetal ölüm riski göz önünde tutulmalıdır (22).

Fetal anomaliler bazı durumlarda kromozom anomalileri ile birlikte olabilmektedir (10). GİS obstrüksiyonu şüphesi olan fetuslarda ailelere bu açıdan genetik danışma verilmelidir. Gebelik haftası göz önüne alınarak uygun invaziv işlemler ile karyotipleme ve gerekirse mikroyarray gibi özellikli ek tester ile genetik inceleme yapılmalıdır.

Polihidramnion, GİS obstrüksiyonu olan gebeliklerin büyük kısmını komplike etmektedir. Fetal yutmanın bozulması ya da sıvı emiliminin azalması amniyotik sıvının artması ile sonuçlanmaktadır (23). Polihidramnion ise beraberinde preterm doğum, malprezentasyon, kordon sarkması, plasenta dekolmanı, doğum eyleminin uzaması ve atoni gibi riskler getirmektedir. Maternal rahatsızlık hissini azaltmak açısından bazı

hastalarda invaziv işlemlere gereksinim (amniyoredüksiyon) doğabilmektedir. Bununla birlikte birçok hasta konservatif bir şekilde doğuma dek takip edilmektedir (18, 24).

Herhangi bir seviyedeki obstruksiyon varlığı tek başına sezaryen doğum için endikasyon değildir. Sezaryen kararı yalnızca obstetrik endikasyonlara dayandırılmalıdır. Bununla birlikte, ultrasonografik ölçümlerde abdominal çevre (AC) baş çevresine (HC) kıyasla daha büyükse, distosisi riski nedeniyle sezeryan doğum düşünülebilir (20).

2.4. ÖZEFAGUS ANOMALİLERİ

Özefagus atrezisi, özefagus stenozu ve laringo-trakeo-özefageal kleft (LTÖK) gibi yapısal anomaliler özefagus obstrüksiyonuna yol açmaktadır. Özefagus fonksiyon bozuklukları ise yenidoğan döneminde sıklıkla bulgu vermemektedir. Bu grupta ise diffüz özefagus spazmı, skleroderma ve varis gibi nedenlere bağlı özefagus motor bozuklukları, akalazya ve gastroözefageal reflü hastalığı yer almaktadır (25).

2.4.1 Özefagus Atrezisi

Özefagus atrezisinin organogenez sürecindeki vaskülarizasyon problemlerine sekonder oluştuğu düşünülmektedir. Belirli bir bölgedeki gelişim problemi sonucunda proksimal ve distal özefagus arasındaki devamlılığın kesintiye uğraması söz konusudur (25). Özefagus atrezisi izole olabileceği gibi sıklıkla trakeoözofageal fistül ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır (26).

Trakeoözofageal fistül varlığı ve lokalizasyonu göz önüne alındığında Gross Klasifikasyonu ile 5 tip özefagus atrezisi tipi belirlenmiştir;

1. Tip A: İzole Özefagus atrezisi
2. Tip B: Özefagus atrezisi ve proksimal trakeoözofageal fistül
3. Tip C: Özefagus atrezisi ve distal trakeoözofageal fistül (en sık tip)
4. Tip D: Özefagus atrezisi ve proksimal + distal trakeoözofageal fistül

5. Tip E: İzole trakeoözofageal fistül (atrezi olmaksızın)

Trakeoözofageal fistül ile birlikte olan vakalar prenatal tanıda güçlüğe yol açmaktadır. Bir miktar amniyotik sıvı fistül aracılığıyla distal özefagusa ve mideye dek ulaşabilmektedir. Bu durumda mide prenatal ultrasonografide görüntülenebilir hale gelir ve rölatif olarak küçük bir mide saptanır (27). Özefagus lümeni çevre dokularla benzer karakterde olduğundan açıklığın devamının takibi güçtür. Küçük ya da görüntülenemeyen mide ile birlikte amniyotik sıvı miktarında artış saptanması halinde özefagus atrezisi şüphesi duyulmaktadır. Ancak yalnızca bu iki bulguya dayalı tanılarda yanlış pozitiflik oranının yüksek olduğu gösterilmiştir (26, 28).

Ultrasonografi muayenesinde fetal midenin görüntülenemediği durumlarda ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken durumlar vardır. Ciddi oligohidramnios neden olan bilateral renal agenezi ve PPRM'a bağlı olarak amniyotik sıvının azaldığı durumlarda fetusun yutması azalacaktır. Konjenital diyafram hernisi bilateral veya sol taraflı olduğunda mide toraksa doğru yer değiştirecektir. FADS (fetal akinezi deformasyon sekansı) ise midenin gözlenmediği nadir bir durumdur (12).

Özefagus atrezisinin prenatal tanısında en güvenilir bulgu, fetal yutma esnasında mediastendeki özefagusun kör sonlanmasının gösterilmesidir. Ancak bu görüntüyü 23-24 gebelik haftasından önce saptamak pek mümkün olamamaktadır (14, 29). Prenatal tanı için rutin ultrasonografik muayeneye eklenecek 3D ve MRG ile tanı koyma başarısı artırılabilir (19).

Fetusta özefagus atrezisi varlığından şüphelenilmesi halinde bu konuda uzman bir hekim tarafından fetus daha detaylı olarak incelenmelidir. Bu fetuslarda eşlik etmesi muhtemel yapısal anomalilere yönelik detaylı organ taraması yapılmalıdır (15). Ayrıca kromozom anomalileri açısından ultrasonografik belirteçlere ek olarak yapılacak amniyosentez fayda sağlayacaktır. Trizomi 21 ve 18 sıklığı özefagus atrezili

bebeklerde %20-44 oranındadır ve anöploidi sıklığı Tip A olan olgularda daha yüksektir (30).

Özefagus atrezilerinde fetusların neredeyse yarısında eşlik eden ek major anomaliler mevcuttur. Ek anomaliler en sık izole özefagus atrezilerinde (tip A) görülürken, izole fistüllerde (tip E) eşlik eden malformasyonlar oldukça nadirdir. En sık görülen anomaliler GİS başta olmak üzere sırasıyla kardiyak, genitoüriner, kas ve iskelet sistemi anomalileridir (26). VACTERL (vertebra anomalisi+ anorektal atrezi+ kardiyovasküler anomali+ trakeoözofageal fistül + renal + ekstremité anomalileri) sekansı da akılda tutulması gereken bir başka durumdur (31).

Özefagus atrezisinde tedavi cerrahidir. Atretik segmentin uzunluğuna göre tek seferde başarı sağlanamayabilmektedir. Cerrahi işlemler fistül varlığına ve atrezi tipine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Cerrahi sonrasında anastomoz kaçağı (%15), özefagus striktürü (%40) ve rekürrens (%10) gibi erken dönem komplikasyonlar görülebilmektedir. Uzun dönemde ise bu bebekler reflü (%50), trakeomalazi (%15), akciğer enfeksiyonları ve disfaji gibi sorunlar yaşamaktadırlar (25).

Özefagus atrezili bebeklerde hayatta kalma oranı yüksek olup %80-90 civarındadır. Prognozu belirleyen esas faktör ek anomalilerin varlığıdır. Kardiyak hastalıklar ve VACTERL eşlik eden olgularda prognoz kötüdür (31, 32). Diğer kötü prognostik faktörlerin ise düşük doğum ağırlığı, prematürite, kromozom anomalisi, ciddi akciğer komplikasyonları ve vantilatöre bağımlılık olduğu bildirilmiştir (25).

2.4.2 Konjenital Özefagus Stenozu

Konjenital özefagus stenozu (KÖS) oldukça nadir bir durumdur. Sıklıkla özefagusun orta veya altı kısmında görülmektedir. KÖS olgularına %25 oranında diğer sistem anomalileri eşlik etmektedir. Bu hastalık sıklıkla yaşamın 6. ayında katı gıdalara karşı intolerans şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte nadiren de olsa bazı

hastalarda yenidoğan döneminde belirti verebilmektedir ve özefagus atrezisi ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (25).

Fekete sınıflamasına göre KÖS üç tipe ayrılmıştır (33);

Tip 1: Konjenital membranöz web veya diyafram

Tip 2: Hipertrofik tip (fibromuskuler kalınlaşma)

Tip 3: Trakea-bronşial artıklar (en sık)

Tedavide KÖS tipi önem taşımaktadır. Tip 2'de balon dilatasyon ile tedavi ilk basamakta yer almaktadır. Tip 1 ve 3'de ise web veya artıkların eksizyonu ilk olarak aşamada düşünülmelidir. Tedaviye yanıt alınamayan olgularda ise parsiyel rezeksiyon ve reanastomoz gereksinimi ortaya çıkabilmektedir. Bu bebeklerde tedavi süreci sonrasında prognoz sıklıkla iyidir (25, 33).

2.4.3 Laringo-Trakeo-Özefageal Kleft

Laringo-Trakeo-Özefageal Kleft (LTÖK) embriyolojik dönemde trakea ve özefagus arasındaki septumun ilerleyememesi sonucunda oluşmaktadır. Erkek bebeklerde daha sık karşılaşılan bu hastalıkta, ek anomalilerin varlığı %30 olarak bildirilmiştir (34).

Yarığın uzunluğuna göre 4 tip belirlenmiştir (Pettersen sınıflaması)(35);

Tip 1: Krikoide kadar

Tip 2: Krikoidi aşp servikal trakeaya uzanan

Tip 3: Tüm trakea boyunca

Tip 4: Karinayı aşp ana bronşlara uzanan

Beslenme sonrası ortaya çıkan solunum güçlüğü, siyanoz, öksürük ve kısık sesle ağlama gibi klinik bulgulara yol açmaktadır. Tedavi tipe göre değişmekte olup, cerrahi öncesi dönemde bu bebeklerin stabil hale getirilmesi oldukça güçtür. Cerrahi sonrası dönemde ise anostomoz kaçağı gibi komplikasyonlar sık olup, LTÖK olan bebeklerde mortalite oranları oldukça yüksektir (25, 34).

2.5. DUODENUM ANOMALİLERİ

Duodenumda obstrüksiyona yol açan nedenler;

1. Duodenal atrezi
2. Duodenal stenoz
3. Anüler pankreas
4. Ladd bantları (malrotasyon)
5. Preduodenal portal ven
6. Duodenal web
7. Duodenal duplikasyon'dur.

Duodenum tıkanıklıklarının büyük bir kısmı (%85) ampulla vaterin distalinde lokalizedir (25).

2.5.1 Duodenal Atrezi ve Stenoz

Embryogenez sürecindeki rekanalizasyon ve vakuolizasyon problemine sekonder olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Olguların büyük kısmında tıkanıklık vater papillanın distalindeki komplet atrezi ile ilişkidir (36).

Gray ve Skandalikis tarafından duodenal atrezi 3 tipe ayrılmıştır (25);

Tip 1: Duodenum lümeninde membran ya da diyafram varlığı

Tip 2: İki atrezik uç arasında fibröz bant varlığı

Tip 3: İki atrezik uç arasında bağlantı yokluğu

Prenatal dönemde geç ikinci trimester ve erken üçüncü trimesterde polihidramnioza eşlik eden double bubble görünümü ile tanı koyulabilmektedir. Daha erken gebelik haftalarında (18-20 gibi) polihidramnionun henüz ortaya çıkmaması ve double bubble görünümünün netleşmemesi nedeni ile tanı gecikebilmektedir (37). Double bubble bulgusunda mide ve dilate proksimal duodenum arasındaki bağlantının görüntülenmesi önem taşımaktadır. Bağlantının net olmadığı veya saptanamadığı olgularda abdominal kistler (koledokal kistler, duplikasyon kisti, vb.) ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (12).

Duodenal atrezilerin %50'sine ek anomaliler eşlik etmektedir. Başta diğer GİS anomalileri (intestinal malrotasyon, biliyer atrezi, pankreas anomalileri) olmak üzere, vertebra ve kardiyak anomaliler duodenal atrezi ile birlikte olabilmektedir. Gebelik takibi açısından ek anomalilerin taraması bu açıdan önem taşımaktadır (36).

Kromozom anomalileri duodenal atrezilerin büyük kısmında saptanmaktadır. Duodenal atrezilerin %40-50'sinde trizomi 21 vardır. Başka bir açıdan bakıldığında ise, Down sendromlu bebeklerin %5'inde duodenal atrezi olabilmektedir (38). Bu sebeplerden ötürü prenatal dönemde double bubble görünümü mevcut ise ailelere genetik danışma verilmesi önemlidir.

Gebelik takibi sürecinde dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta polihidramniondur. Ciddi polihidramnion gelişen vakalarda artmış preterm eylem sıklığı morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Bu sebeplerden ötürü bazı seçilmiş vakalarda amniyodrenaj gereksinimi doğmaktadır (39).

Duodenal atrezi ve stenozun tedavisi bypass prosedürlerinin uygulandığı cerrahi işlemlerdir. Ek anomali varlığı prognoz açısından önemlidir. İzole vakalarda sağ kalım %90 civarındadır. Erken dönem komplikasyonlar %3-5 hastada görülmektedir. Reflü, megaduodenum, peptik ülser gibi geç komplikasyonlar nedeniyle hastalar uzun dönemde dikkatli bir biçimde değerlendirilmelidir (36).

2.5.2 Anüler Pankreas

Pankreasın oluşumunda 2 tomurcuk önem taşımaktadır. Dorsal pankreas tomurcuğu duodenumun dorsal kısmından gelişirken, hepatik divertikülden ventral tomurcuk gelişir. Normalde bağırsakların rotasyonu ile birlikte ventral parçada dönerek dorsal kısım ile birleşir (4). Ventral parça duodenuma yapışarak rotasyonunu tamamlayamazsa anüler pankreas oluşur. Anüler pankreas ekstrensek olarak duodenumda kısmi veya komplet obstrüksiyona sebep olabilmektedir. Trizomi 21, trakeoözefageal fistül, kardiyovasküler anomaliler ve intestinal malrotasyon ile birlikteliği sıktır. İzole olgularda erken tanı ve tedavi ile yaşam şansı %90 civarındadır (40, 41).

2.5.3 Ladd Bantları

Ladd bantları çekumdan başlayarak karın duvarı veya peritona dek uzanan fibröz yapılardır. Özellikle malrotasyonlar ile birlikteliği sıktır. Duodenuma uzandığı takdirde ekstrensek basıya bağlı duodenal obstrüksiyona yol açabilmektedir (38). Tedavide öncelikle duodenumda torsiyon varsa düzeltilir, ardından periferik damarlara dikkat edilerek künt ve keskin diseksiyonla bant eksize edilir (25, 41).

2.5.4 Preduodenal Portal Ven

Primitif vitellin vende gerçekleşmesi gereken regresyon olmazsa anterior portal ven oluşur. Ortaya çıkan preduodenal portal ven duodenumun ikinci parçasını komprese eder (42). Vakaların yalnızca dörtte biri izoledir. Geri kalan olgularda preduodenal portal ven ile birlikte anüler pankreas, intestinal malrotasyon, patent duktus arteriozus, aksesuar dalak ve inguinal herni gibi ek anomaliler eşlik etmektedir (25).

2.5.5 Duodenal Web (Wind Sock Anomalisi)

Embriyolojik dönemde ön barsağın kusurlu gelişimi sonucunda oluşan duodenal weblere sıklıkla duodenumun ikinci kısmında rastlanır. Web, bulunduğu anatomik lokalizasyona ve büyüklüğüne göre kusma, karın şişliği gibi farklı semptomlara neden olabilmektedir (25, 41).

2.5.6 Duodenal Duplikasyon

GİS duplikasyonları nadir konjenital anomalilerdendir. Fetal barsak divertikülünün persistansı, primitif bağırsağın rekanalizasyonunda bozukluk, parsiyel çiftleşme ve notokord rezolüsyonu gibi nedenlerden dolayı oluştuğu düşünülmektedir (5). Duodenal duplikasyonlar en az görülen enterik duplikasyon tipidir. Bu kistlere sıklıkla birinci ve ikinci duodenumda rastlanmaktadır. Çoğunlukla asemptomatik olan bu kistler büyüklük ve lokalizasyonuna göre obstrüksiyona da yol açabilmektedir (43).

2.6. BAĞIRSAK ANOMALİLERİ

İnce bağırsak obstrüksiyonlarının büyük kısmını jejuno-ileal atreziler oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra malrotasyon, mekonyum ileusu, duplikasyonlar, internal herniasyon, sepsis ve Hirschburg hastalığı ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

2.6.1 Jejuno-ileal atrezi

Fetal hayatın ileri dönemlerindeki vaskülarizasyon sorununa sekonder ortaya çıktığı düşünülmektedir. Olguların %90'ında atrezi tek bir noktada iken, %10 kadar olguda birden fazla lokalizasyonda atrezi mevcuttur (44).

Atrezilerin %51'i jejenumda iken kalan %49'u ileumdadır. İleum atrezilerinde lezyon sıklıkla tek olup intrauterin dönemde perforasyon riski yüksektir. Jejenum atrezilerinde ise daha sıklıkla multipl olurlar, perforasyon riski düşük olup daha belirgin

dilatasyon ile karakterizedirler. Jejunum atrezileri ileal olanlara kıyasla daha erken doğum haftası ve daha düşük doğum ağırlığı ile ilişkilidir (45).

Grosfeld tarafından intestinal atreziler 5 tipe ayrılmıştır (12);

Tip 1: Lümen içerisindeki webe bağlı olarak oluşan, mezenterin sağlam ve bağırsak uzunluğunun normal olduğu tip (%20)

Tip 2: Yalnızca fibröz bant ile ayrılan iki kör uçtan oluşan, mezenterin sağlam ve bağırsak uzunluğunun normal olduğu tip

Tip 3a: İki kör uç V şeklinde mezenterik defekt ile birbirinden ayrılmıştır

Tip 3b (Apple-Peel atrezisi): Ailesel olup, büyük mezenter defekti ve kısa bağırsak ile karakterizedir

Tip 4: Multiple atreziler

İnce bağırsak atrezilerinde sıklıkla 25 gebelik haftasından sonra tanı koyulabilmektedir. Obstruksiyonun proksimalindeki dilate bağırsak segmentleri (>7mm) ve polihidramniyoz ultrasonografide atrezi açısından uyarıcı olmaktadır. Prenatal ultrasonografi ile atrezi lokalizasyonu (ileum, jejunum) yapmak güçtür (46). Tanıyı doğrulamak için bağırsak duvar ekojenitesi, peristaltizm ve kalsifikasyon gibi ek bulgular dikkatli bir biçimde değerlendirilmelidir. Özellikle jejunum atrezilerinde malabsorbsiyona bağlı olarak gelişim geriliği ortaya çıkabilmektedir (12).

Ayırıcı tanıda en önemli nokta aynı ultrasonografik bulguların Hirschburg hastalığı ve volvulus gibi durumlarda da saptanabileceğidir. Bu üç obstrüksiyon nedenini prenatal dönemde kesin olarak ayırmak güçtür (12). Mekonyum ileusu durumunda ise diffüz intraabdominal kalsifikasyonlar saptanabilir (47).

Olguların %25'inde malrotasyon, intususepsiyon, duplikasyon ve volvulus gibi ek GİS anomalileri görülmektedir. Diğer GİS anomalilerinden farklı olarak ekstraintestinal anomaliler nadiren eşlik etmektedir. Benzer şekilde bu fetuslarda anöploidi riski de yüksek olmadığı için kesin karyotipleme endikasyonu bulunmamaktadır (25). Kistik fibrozis görülme oranı %10 olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte mekonyum peritoniti olan fetuslarda kistik fibrozis oranı %90'a kadar çıkmaktadır (48).

İnce bağırsak atrezisi şüphesi olan gebeliklerde geç dönemde ortaya çıkan polihidramniyoz önemlidir. Bu gebeliklerde artmış preterm eylem ve prematürite riski göz önünde tutulmalıdır (44). Ayrıca fetuslar gelişim geriliği açısından ultrasonografi ile takip edilmelidir. Doğumun üçüncü basamak bir merkezde gerçekleştirilmesi önerilmektedir (45, 49).

İleo-jejenal atrezilerin tedavisi cerrahidir. Cerrahi sonrası en sık görülen komplikasyon anastomoz hattında gelişen fonksiyonel tıkanıklık ve anastomoz kaçağıdır. Mortalite çoklu obstrüksiyonlarda %60 civarında iken, ailevi olgularda %70'e dek çıkmaktadır (50). Distal ve tek atrezilerde ise hayatta kalma oranı %90'a kadar çıkmaktadır (45).

2.6.2.Mekonyum ileusu

Yüksek protein içeren mekonyumun mekanik olarak bağırsak segmentlerini tıkaması sebebiyle oluşmaktadır. Olguların %90'ında altta yatan sebep kistik fibrozistir. Bağırsak lümenindeki yoğun kıvamdaki mekonyumun görece dar ileumda geçişi zorlaşmakta ve burada birikmeye başlamaktadır. Tıkanıklığın proksimalinde bağırsak segmentleri genişlemeye başlar ve bazı vakalarda bu dilatasyon ilerleyerek perforasyon ile komplike olur (51).

Prenatal tanıda 24 hafta sonrasında saptanan dilate ileum segmentlerinin yardımcı olmaktadır. Bağırsak duvarları hiperekojenik yapıda olup, lümen içerisinde mekonyuma ait hiperekojen içerik görülebilmektedir. Akılda tutulması gereken önemli

nokta bu hastaların birçoğunda ilk bulgu hiperekojenik bağırsaklardır. Perforasyon gelişen vakalardaki diffüz intrabdominal kalsifikasyonlar mekonyum peritoniti göstermektedir (52).

Doğum sonrası gizli perforasyonları saptayabilmek amacıyla bilgisayarlı tomografi uygulanmalıdır. Tedavide anatomik atrezi olmayan vakalarda lavman ve N-asetil sistein ile mekonyum pasajı sağlanabilir. Bağırsak atrezisi varlığında ise cerrahi prosedürlere başvurulmalıdır (25, 53).

Mekonyum ileusu olan fetuslarda prognoz tamamen altta yatan kistik fibrozisin ciddiyetine bağlıdır (51). Cerrahi uygulanan hastalarda distal intestinal obstrüksiyon sendromu, kolon striktörü, rektal prolapsus, apandisit, invajinasyon ve GİS kanseri gibi geç dönem komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır (53).

2.6.3.Nadir İntestinal Obstrüksiyon Nedenleri

Dış basya yol açanlar;

- Ladd bantları
- Mezenterik ve omental kistler
- Preduodenal portal ven
- Süperior mezenterik arter sendromu
- Duplikasyonlardır.

Fonksiyonel olarak tıkanıklığa yol açanlar;

- Hirschburg hastalığı
- Hipoganglioneozis,
- Megasistit-mikrokolon-intestinal hipoperistaltizm ve
- İntestinal nöronal displazi, olarak bildirilmiştir (25).

2.7. KOLON OBSTRUKSİYONLARI

Kolon tıkanıkları Hirschsprung hastalığı, anorektal malformasyonlar ve kolon atrezisi gibi nedenlere bağlı olarak gelişmektedir (54). Prenatal olarak tanı koyulması oldukça güçtür. Obstruksiyonun proksimalinde kalan bağırsak segmentleri tarafından artmış sıvı emilimi nedeniyle kolon çapları normal boyutta kalabilmektedir (55).

2.7.1 Kolon Atrezisi

Tüm bağırsak atrezilerinin yalnızca %8'ini kolon atrezileri oluşturmaktadır. İnce bağırsak atrezilerinde olduğu gibi vasküler olaylar nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Olguların büyük çoğunluğundaki atrezi seviyesi splenik fleksura proksimalinde lokalizedir (56).

Prenatal tanı oranları oldukça düşüktür. Polihidramnion sık bir bulgu değildir ve saptanması halinde proksimal atrezilerden şüphelenilmelidir. Asit ve mekonyum peritoniti saptanması halinde ise perforasyon olasılığı düşünülmelidir (16).

Vakaların üçte ikisi izole kolon atrezisidir; kalan olgularda ek anomaliler olarak gastrosizis, omfalosel, Hirschsprung hastalığı, göz ve iskelet sistemi anomalileri saptanabilmektedir. İlginç bir diğer bulgu ise kardiyak anomalilerin ve kromozom bozukluklarının kolon atrezisi ile birlikte nadiren görülmesidir. Prenatal dönemde kolon atrezi şüphesi olması halinde detaylı bir organ taraması yapılması önerilmektedir (23, 57).

Tedavi cerrahi olup, rezeke edilen kolon segmentinin patolojik incelemesi önem taşımaktadır. Hirschsprung hastalığı açısından gangliyon hücrelerine bakılması göz önünde tutulmalıdır. Cerrahi sonrası dönemde anostomoz kaçağı, anostomoz darlığı ve fonksiyonel obstrüksiyon gibi komplikasyonlar oluşabilmektedir (56).

2.7.2 Hirschsprung hastalığı

Yenidoğan döneminde ortaya çıkan bağırsak obstrüksiyonlarının önemli bir kısmını Hirschsprung hastalığı oluşturmaktadır. Gangliyon hücrelerinin yokluğu nedeniyle fonksiyonel olarak obstrükte bir distal bağırsak segmenti oluşmaktadır. Bu kısmın proksimalindeki bağırsak bölümü ise dilate olmaktadır (58, 59).

Olguların dörtte birinde genitoüriner anomaliler, işitme problemleri, görme sorunları, kalp hastalıkları ve anorektal malformasyon gibi eşlik eden anomaliler vardır. Olgularda kromozom anomalisi riski artmıştır ve Down sendromu sıklığı %2-16 oranındadır (60).

Prenatal dönemde kesin tanı oldukça güçtür (59). Tıkanıklık bulguları ve kabızlık gibi şikâyetler ancak doğum sonrasında ortaya çıkmaktadır. Kolonun tamamını tutan durumlarda ise inutero dönemde polihidramnion ve bağırsak dilatasyonu gibi spesifik olmayan bulgular saptanabilir. Benzer şekilde lümen içerisinde kalsifikasyonlar ve hiperekojenik bağırsak segmentleri de bu hastalık ile birlikte görülebilmektedir (25, 58).

Tedavi cerrahidir ve hastaların büyük bir çoğunluğu hayatına devam etmektedir. Fekal inkontinans, kabızlık ve enterokolit gibi uzun dönem komplikasyonlar ise sorun yaratabilmektedir (58).

2.7.3 Anorektal malformasyonlar

Anorektal malformasyonlar basit imperfore anüsten kompleks kloaka malformasyonlarını içerecek şekilde geniş bir malformasyon grubunu kapsamaktadır (61). Etiyolojisi karmaşık olup, embriyogenez sürecinde yaşanan ürorektal septum şekillenme problemi, anal açıklığın anteriora kayması, aşırı dorsal kloaka obliterasyonu gibi bir takım sebepler nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (12).

İmperfore anüs gibi olgular prenatal dönemde sıklıkla tanı alamamaktadır. Rektum ve nadiren sigmoid kolonun dilate görünümü saptandığında anorektal

malformasyonlardan şüphelenilmelidir. Rektumun mesaneden geniş görüldüğü durumlarda anorektal anomaliler akılda tutulmalıdır. Lümen içerisinde ekojenitesi artmış mekonyum varlığı da tanıda yardımcıdır (55, 62).

İzole anal atrezilerde polihidramnion beklenen bir bulgu değildir. Hatta anorektal fistül varlığında oligohidramnios gelişebilir. Eşlik eden ürogenital anomalilere bağlı hidrokolpos, hidrometrokolpos gibi farklı ultrasonografi bulguları saptanabilmektedir. Pelviste artan sıvının mesane basısı parsiyel mesane çıkış obstrüksiyonuna yol açabilmektedir. Abdominal kavite ve vajene idrar drenajı nedeniyle nadiren asit gelişebilmektedir (12).

Anal atrezilerde %70 oranında ek anomaliler mevcuttur. Ortak embriyolojik köken sebebiyle özellikle ürogenital malformasyonlar sıktır. Kromozomal olmayan VACTERL, kaudal regresyon sendromu, OEİS sendromu, Klippel-Feil Sendromu ve sirenomeli gib sendromlarda anal malformasyonlar görülebilmektedir (61). Ayrıca anorektal malformasyonlarda trizomi 21 ve 18 görülme sıklığı artmıştır. Bu sebeple anorektal malformasyon şüphesi varlığında tüm organların taraması ve karyotipleme faydalı olacaktır (63).

İzole anal malformasyonlarda prognoz sıklıkla iyidir, multiple anomali saptanan bebeklerde ise mortalite oranları oldukça yüksektir. Ölüm sıklıkla kardiyak ve renal anomaliler nedeniyle olmaktadır (54). Cerrahi sonrasında yara açılması, yara yeri enfeksiyonu, bağırsak retraksiyonu, anal stenoz, fistül, rektal prolapsus, konstipasyon, fetal inkontinans, işeme disfonksiyonu ve infertilite gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (25).

3. BİREYLER ve YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde prenatal dönemde gastrointestinal obstruksiyon (GİO) tanısı alıp doğum sonrası tanısı kesinleştirilen veya doğum sonrası GIO tanısı koyulmuş olan hastaları kapsamaktadır. Gerekli bilgileri elde etmek için 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında gerçekleşen tüm doğum verileri retrospektif olarak taranmıştır ve 10 yıl süresince tanı koyulmuş olan GİO hastaları çalışmaya dahil edilmiştir.

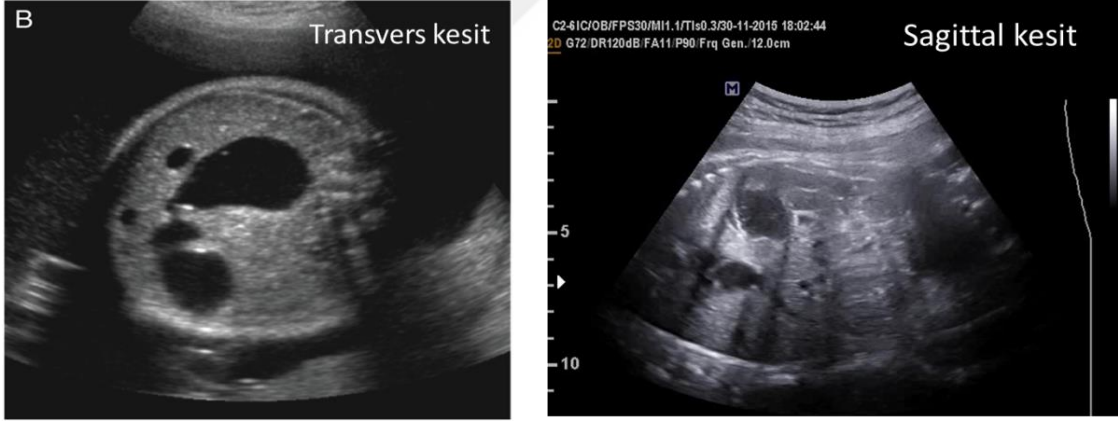
Maternal veriler (yaş, gebelik öyküsü, ek hastalıklar), doğum öncesi komplikasyonlar (hidrops fetalis, intrauterine ölüm, vb.) ve doğum bilgileri (gebelik haftası, doğum şekli, doğum indüksiyonu) Hacettepe Üniversitesi Perinatoloji Bilim Dalı Bilgisayar Sistemi'nden elde edilmiştir. Yenidoğana ait doğum kilosu, APGAR skoru, cinsiyet, ameliyat gereksinimi, ameliyata kadar geçen süre ve cerrahi sonrası sağ kalım gibi veriler ise Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Ünitesi'nde tutulan dosyalardan elde edilmiştir.

GİO anomalileri tıkanıklık seviyesi göz önüne alınarak 5 gruba ayrılmıştır. Doğum öncesi tanılarının tümü ultrasonografi muayenesi ile gerçekleştirilmiştir. Rutin ultrasonografide midenin görüntülenememesi özefagus obstruksiyonu olarak ele alınmıştır (Grup A) (Şekil 3.1). Mide ve proksimal duodenum dilatasyonunu gösteren ultrasonografik double bubble bulgusu duodenal obstruksiyon olarak kabul edilmiştir (Grup B) (Şekil 3.2). Genişlemiş barsak segmentlerine eşlik eden polihidramnios ve/veya dilate mide görünümü ince bağırsak tıkanıklığı olarak düşünülmüştür (Grup C) (Şekil 3.3). Özellikle üçüncü trimesterde saptanan dilate kolon segmenti varlığında kalın bağırsak tıkanıklığı tanısı koyulmuştur (Grup D) (Şekil 3.4). Farklı seviyelerde birden fazla sayıda tıkanıklık saptanması durumunda hastalar Grup E olarak sınıflandırılmıştır.



Şekil 3.1: Prenatal dönemde özefagus obstrüksiyonu düşündüren ultrasonografi bulguları (Grup

A)



Şekil 3.2: Duodenal obstrüksiyon şüphesi uyandıran “Double Boule” görüntüsü (Grup B)



Şekil 3.3: İnce bağırsak tıkanıklığı olan fetuslarda ultrasonografi görüntüleri (Grup C)



Şekil 3.4: Genişlemiş kolon segmentini gösteren ultrasonografi görüntüsü (Grup D)

Prenatal dönemde GiO varlığından şüphelenilen fetuslar dikkatli bir şekilde değerlendirilmiştir. Bu hastaların tüm gebelik takipleri perinatoloji bölümünde yapılmıştır. Olası eşlik eden kromozomal anomaliler açısından ailelere amniyosentez ve kordosentez işlemi önerilmiştir. Tüm fetal organlara yönelik ayrıntılı ultrasonografi ile eşlik eden yapısal anomaliler taranmıştır. Tüm hastalar ayrıca fetal ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir.

Hasta gruplarının farklı yapıda olması nedeniyle doğum sonrası tedavi ve takiplerde farklar ortaya çıkmıştır. Doğum sonrası yatış döneminde tüm yenidoğanlar ultrasonografi veya MR ile tekrar değerlendirilmiştir ve kesin tanıya gidilmiştir. Ameliyat tekniklerinde farklılıklar olması sebebiyle opere olan hastalar bu açıdan sınıflandırılmamıştır. Tedavi sonrası taburcu edilen ve hayatta kalan bebekler çocuk hastalıkları ve çocuk cerrahisi uzmanları tarafından takip edilmişlerdir. Bebeklere ait uzun dönem verilere hastane bilgisayar sisteminde kayıtlı epikrizler aracılığıyla ulaşılmıştır. En küçük bebek çalışmanın gerçekleştirildiği dönemde 2 yaşında idi.

Gruplar eşlik eden anomaliler, doğum haftası, doğum ağırlığı, APGAR skoru (1. ve 5. dk), ameliyata kadar geçen süre, opere edilen bebek sayısı, hayatta kalan bebek sayısı ve prenatal tanı oranı açısından karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences version 23 (*SPSS, Chicago, IL, USA*) kullanılmıştır. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca, yüzde ve oran ile ifade edildi. Yenidoğan verilerinin karşılaştırılması için multivariate analiz yapıldı. Elde edilen sonuçlarda 0,05'den küçük p değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 24.08.2017 tarihinde GO 17/702-48 karar no ile çalışmanın gerçekleştirilmesine onay vermiştir.

4. BULGULAR

Prenatal dönemde GiO tanısı alan 2 fetus doğum sonrası normal olarak değerlendirilmiştir ve çalışma grubundan dışlanmışlardır. İntestinal obtruksiyon ve mikrokolon şüphesi olan bu iki hastanın doğum sonrası yapılan incelemelerinde sağlıklı oldukları saptanmıştır.

Doğum öncesi tanı alan veya alamayan toplam 56 hasta çalışma grubuna dahil edilmiştir. GiO seviyesine göre grupların dağılımı Tablo 4.1.de görülmektedir. Buna göre Grup A'da 21, Grup B'de 14, Grup C'de 4, Grup D'de 12 ve Grup E'de 5 bebek saptanmıştır.

Doğum anında anne yaşı 18 ile 41 arasında değişmekte olup ortalama 29,8 olarak saptandı. Çalışma grubunda yer alan annelerin 21 tanesinin (%37,5) nullipar olduğu gözlenmiştir. Eşlik eden hastalıklara 7 annede (12,5%) rastlanmış olup; 2 kardiyak aritmi, 1 gestasyonel hipertansiyon, 1 Behçet hastalığı ve 1 tip 1 diyabetes mellitus olarak saptanmıştır.

GiO anomalisi olan 56 fetusun 34'üne doğum öncesinde tanı koyulabilmiştir. Bir diğer deyişle, GiO'lara prenatal tanı koyma oranı %60,7 olarak hesaplanmıştır. Prenatal tanılar 19 ile 35 gebelik haftası arasında koyulabilmiş olup, tüm hastalar göz önüne alındığında ortalama tanı zamanı 27. gebelik haftası olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların gruplara göre dağılımı

	Tıkanıklık Seviyesi	Sıklık/Subgrup	Yüzde (%)
Group A	Özefagus	21 Özefagus atrezisi (n=21)	37,5
Group B	Duodenum/Mide	14 Duodenal atrezi/stenoz (n=11) Duodenal web (n=2) Annular pankreas (n=1)	25
Group C	İnce Bağırsak	4 İleum atrezisi (n=2) Jejunum atrezisi (n=2)	7,1
Group D	Kalın Bağırsak	12 Anal atrezi (n=8) Anterior anüs (n=1) Hipoplastik sol kolon (n=1) Volvulus (n=1) Mekonyum ileusu (n=1)	21,5
Group E	Çoklu tıkanıklıklar	5 Özefagus + anüs (n=2) Duodenum + anüs (n=1) Megakolon + mide (n=1) İleum + jejunum(n=1)	8,9
	Toplam	56	100

Eşlik eden anomalilerin detayları Tablo 4.2.de verilmiştir. Toplamda 12 fetusta eşlik eden (en az 1 adet) anomali saptanmıştır. Buna göre de eşlik eden yapısal anomali oranının % 21,4 olduğu görülmüştür. Bu hastaların gruplara dağılımına bakıldığında Grup A'da 5, Grup B'de 1, Grup C'de 1 ve Grup D'de 5 hastanın olduğu gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Gastrointestinal sistem obstrüksiyonu olan 12 fetustaki eşlik eden anomaliler (h:hafta, g:gün)

	Grup	Obstrüksiyon Seviyesi	Eşlik Eden Anomali	Prenatal Tanı	Doğumda Gebelik Haftası	Doğum Ağırlığı (gram)	Yenidoğan Sonucu (Hayatta/Ölü)
Fetus 1	Grup A	Özefagus atrezisi	Polikistik böbrek	Yok	33 h 6 g	2050	Ölü
Fetus 2	Grup A	Özefagus atrezisi	Kardiyomegali, iskelet displazisi	Var	32 h 6 g	1160	Ölü
Fetus 3	Grup A	Özefagus atrezisi	Hidrosefali	Var	35 h 6 g	3160	Ölü
Fetus 4	Grup A	Özefagus atrezisi	Hipoplastik sol kalp	Var	35 h 2 g	2250	Ölü
Fetus 5	Grup A	Özefagus atrezisi	Konjenital vertebra anomalisi	Var	32 h 5 g	1250	Ölü
Fetus 6	Grup B	Duodenal atrezi	Fallot tetralojisi, Bilateral pelviyektazi	Var	38 h 1 g	3000	Ölü

Fetus 7	Grup C	Jejunal atrezi	Mikrosefali	Var	36 h 3 g	2310	Ölü
Fetus 8	Grup D	Anal atrezi	Dandy-Walker malformasyonu	Yok	37 h 5 d	2530	Ölü
Fetus 9	Grup D	Anal atrezi	Multikistik displastik böbrek, Ventriküler septal defekt	Yok	31 h 2 g	840	Ölü
Fetus 10	Grup D	Hipoplastik sol kolon	Biküspit aortik valv	Yok	37 h 4 g	3540	Hayatta
Fetus 11	Grup D	Anal atrezi	Hipoplastik sol kalp	Yok	36 h 5 g	2650	Ölü
Fetus 12	Grup D	Anal atrezi	Hidrops fetalis	Yok	33 h 1 g	2950	Ölü

Doğum öncesi tanı koyulan 34 hastanın 12'sine (%35,3) invaziv işlem uygulanmıştır, kalan hastaların karyotipleri ise doğum sonrası belirlenmiştir. Kromozom anomalisine 3 hastada rastlanmıştır. Duodenal atrezili 2 fetusta trizomi 21 ve özefagus atrezisi olan bir fetusta trizomi 18 saptanmıştır. Down sendromu tanısı alan her iki bebekte ailelerin terminasyon seçeneğini reddetmesi üzerine doğurtulmuştur. Trizomi 18 tanısı ise 31.gebelik haftasında polihidramnionu azaltmak için yapılan amniyoredüksiyon işlemi sonrasında mümkün olabilmektedir. Sonuç olarak, çalışma grubundaki hastalarda anöploidi oranı %5,4 (3/56) olarak hesaplanmıştır.

Cinsiyet dağılımına bakıldığında fetusların 37'sinin erkek ve 19'unun kız olduğu gözlenmiştir. Toplam 9 vakada (%16,1) doğum indüksiyonu gerçekleştirilmiştir. Doğum

indüksiyonu endikasyonlarının fetal stress ile birlikte oligohidramniyos (n=3), intrauterin gelişim geriliği (n=3) ve erken membran rüptürü (n=3) olduğu görülmüştür.

Vajinal doğum 7 hastada gerçekleşmiş olup kalan hastaların büyük bir çoğunluğu (n=49, %87,5) sezaryen ile doğurtulmuştur. Doğumdaki ortalama gebelik haftası 35 hafta olup, 24 ile 40 hafta 2 gün arasında değişmekte idi. Ortalama doğum kilosu 2823 gram (500 – 3130), ortalama 1.dk APGAR skoru 7,1 (0–9) ve ortalama 5.dk APGAR skoru 8,1 (0–10) olarak belirlenmiştir.

Altı bebeğin çoğul gebeliklere ait olduğu gözlenmiş olup; bunların 5'i ikiz ve 1'i üçüz gebelik idi. Çoğul gebelik oranı %10,7 (6/56) olarak belirlenmiştir. Sağlıklı doğan diğer ikiz eşlerinde herhangi bir yapısal ya da kromozomal anomalisine rastlanmamıştır.

Çalışmaya dahil olan fetuslarda intrauterin ölüme hiç rastlanmadı. Doğumdan sonraki ilk 24 saat içerisinde 12 bebek çeşitli nedenlerden dolayı ölmüşlerdir. Tablo 3 neonatal mortalite sebeplerini göstermektedir. Anterior anüs tanısı alan bir bebek ise ameliyat edilmeden takip edilmiştir ve sağdır. Kalan 43 hasta klinik durumları göz önüne alınarak cerrahi endikasyonlar dâhilinde opere edilmişlerdir. Doğumdan sonra ameliyata kadar geçen ortalama sürenin 4,5 gün (1-56) olduğu görülmüştür. Farklı sebeplerden ötürü 12 postoperatif ölüme rastlanmıştır. Bir hasta ise 2 yaşında kaybedilmiştir. Sonuç olarak, 56 hastanın 31'inin (%55,4) hayatta olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4.3. Yirmi beş bebekte meydana gelen komplikasyonlar ve ölüm nedenleri

Zaman	Hasta sayısı	Ölüm nedeni
Ameliyat Öncesi	12	Hidrops fetalis (n=1) Multipl anomali (n= 6) Kromozomal bozukluk (n=2) Solunum problemi (n=2) DİK (n=1)
Cerrahi esnasında veya sonrasında gelişen komplikasyonlar	12	Multipl anomali (n=3) Prematürite (n=2) Solunum problemi (n=2) Sepsis/DİK (n=4) Böbrek yetmezliği (n=1)
Diğer	1	Enfeksiyon, (n=1) (2 yaşında)

Grupların karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgular Tablo 4.te verilmiştir. Yenidoğan ağırlığının grup A'dan E'ye gittikçe istatistiksel olarak azaldığı gösterilmiştir ($p = 0.04$). Doğum anındaki ortalama gebelik zamanı grup A'da 237, grup B'de 260, grup C'de 256 ve grup D'de ise 254 gündü. APGAR skoru, eşlik eden anomali oranı, ameliyata kadar geçen süre ve opere edilen bebek sayısı açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Prenatal tanı koyma oranının grup A'da %57,2 (12/21), grup B'de %85,8 (12/14), grup C'de %75 (3/4), grup D'de %25 (3/12) ve grup E'de %80 (4/5) olduğu görülmüştür.

Tablo 4.4. Grupların kendi içinde değerlendirilmesiyle elde edilen bulgular

	Hasta Sayısı	Eşlik eden Anomalisi olan fetus sayısı	Anöploidi Saptanan Fetus Sayısı	Doğumda Gebelik Haftası (median)	Doğum Ağırlığı (median)	Apgar 1.dk	Apgar 5.dk	Ameliyata Kadar Geçen süre (gün)	Opere olan bebek sayısı (%)	Hayatta Kalan Fetus Sayısı (%)	Prenatal Tanı Koyulan Fetuslar (%)
Grup A	21	5	1	237 (169-270)	1875 (500-3690)	6,7	7,3	6,6	14 66,7%	9 42,9%	12 (57,2)
Grup B	14	1	2	260 (223-282)	2484 (1820-3250)	7,6	8,6	2,3	13 92,9%	9 64,3%	12 (85,8)
Grup C	4	1	0	256 (251-259)	2730 (2310-3150)	7	9	2,3	4 100%	2 50%	3 (75)
Grup D	12	5	0	254 (219-277)	2836 (840-3890)	7,5	8,7	2,7	8 66,7%	7 58,3%	3 (25)
Grup E	5	1	0	251 (229-278)	2230 (1250-3550)	6,2	7,8	9,7	4 80%	3 60%	4 (80)

5. TARTIŞMA

GiS organlarının gelişimi multifaktoriyel bir süreç olup birçok faktörden etkilenebilmektedir. Genetik, biyolojik, hormonal ve çevresel etmenler farklı mekanizmalar ile GiO gelişimine yol açabilmektedir (50, 64, 65).

Günümüzde gelişen teknolojinin de yardımıyla prenatal dönemde GiS malformasyonlarına tanı koyulabilmektedir. Literatürde henüz daha ilk trimesterde kromozom anomalisi taraması amacıyla yapılan rutin ultrasonografi esnasında GiO tanısı alan fetuslar mevcuttur (66, 67). Her ne kadar erken tanı mümkün olsa da, GiO olan fetuslarda tanı sıklıkla ikinci ve üçüncü trimesterde mümkün olabilmektedir (17, 21).

GiS anomalilerine prenatal ultrasonografi ile tanı koyma oranı farklı kaynaklarda değişmektedir. Literatürde %34 ile %88 arasında değişen oranlarda prenatal tanı koyulma oranları verilmektedir (21, 49). Literatürdeki farklı oranların nedeni olarak ülkeler arasında değişen sağlık politikaları ve fetal ultrasonografi sıklığı olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda GiO olan fetuslara doğum öncesi tanı koyma oranı %60,7 olarak hesaplanmıştır.

Prenatal dönemde konjenital anomalilerin saptandığı gebelik haftası gebelik yönetimi açısından önemlidir. Erken dönemde tanı alan fetuslarda ek anomalilerin de varlığında aileler gebelik terminasyonu seçeneğini tercih edebilmektedir. Daha geç tanı alan fetuslarda ise aileler doğum kararı alabilmektedir (68, 69). GiO açısından bakıldığında ultrasonografi ile tanı koyulan fetusların yalnızca %40'ına 24. haftadan önce tanı koyulabilmiştir (21). Benzer şekilde bizim çalışma grubuna dahil olan vakaların ortalama tanı haftası 27 olarak bulunmuştur. Özetle, GiO olan fetusların büyük çoğunluğunun ancak ikinci trimester sonrasında tanı alabildiği sonucuna varılmıştır.

Özefagus obstrüksiyonu saptanan 48 fetusun geriye dönük olarak değerlendirildiği bir çalışmada 46 hastada özefagus atrezisi, 1 hastada özefagus stenozu ve 1 hastada LTÖK nedeniyle parsiyel obstrüksiyon olduğu görülmüştür (28). Bizim çalışmamızda özefagus tıkanıklığı saptanan bebeklerin tamamında özefagus atrezisi olduğu saptanmıştır. Özefagus darlığına yol açan nadir nedenler doğum sonrası incelemede akılda tutulmalıdır.

Duodenum obstrüksiyonları iki sebepten ötürü ortaya çıkmaktadır. İntrinsik olanlar kanalizasyon süresince ortaya çıkan problemler olup duodenal atrezi, stenoz ve membran olarak özetlenebilir. Ekstresek formda ise tıkanıklık komşu organlara (pankreas ve portal ven) sekonder gelişebileceği gibi duodenal bant (Ladd's band) varlığındaki yetersiz malrotasyon sonucu da oluşabilmektedir (37). Bizim çalışmamızda duodenal obstrüksiyon sebepleri incelendiğinde hastaların büyük kısmında duodenal atrezi saptanmıştır. Bunun yanısıra 2 hastada duodenal web ve 1 hastada annüler pankreas tanısı koyulmuştur.

Jejunum ve ileum obstrüksiyonları sıklıkla atrezi ve stenoza sekonderdir. Jejunoileal atreziler tek başına olabildikleri gibi diğer GIO tipleriyle birlikte de olabilirler. İnce bağırsak obstrüksiyonlarında bir diğer önemli nokta bu hastaların %27'sinde malrotasyon, %8'inde mekonyum peritoniti, %2'sinde Meckel divertikülü ve %1,6'sında intussusepsiyon eşlik etmesidir (40, 46). Bizim çalışmamızda ince bağırsak obstrüksiyonu olan 5 hastanın 2'sinde izole ileal, 2'sinde izole jejunal ve 1'inde jejunoileal tıkanıklık olduğu saptanmıştır.

Konjenital kolon obstrüksiyonları Hirschsprung hastalığı, anorektal malformasyonlar ve kolon atrezisi gibi sebepleren dolayı ortaya çıkmaktadır (19). Bizim çalışmamızdaki kolon tıkanıkları grubunda en sık anal atrezi gözlenmiştir. Bununla birlikte mekonyum ileusu olan bir hastaya doğum sonrası "Kistik Fibrozis" tanısı koyulmuştur. Volvulus nedeniyle hemen doğum sonrası opere edilen diğer hastaya ise "Hirschsprung hastalığı" tanısı koyulmuştur.

GiO'larda tıkanıklık seviyesine göre prenatal tanı oranları değişmektedir. Doğru ve başarılı bir şekilde tanı koyulabilmesi duodenal tıkanıklarda en olasıdır ve yaklaşık olarak hastaların yarısına doğum öncesinde tanı koyulmaktadır. Diğer seviyelerde doğum öncesi tanı koyabilme oranları ise şu şekildedir; ince bağırsak tıkanıklıkları için %40, kolon bağırsak tıkanıklıkları için %29, özefagus tıkanıklıkları için %25 ve anal atreziler için %8 (23). Bizim çalışmamızda Grup B ve Grup E'de prenatal tanı oranları sırasıyla %85 ve %80 idi. Özefagus tıkanıklığı olan fetuslarda tanı oranımız %57,2 iken kolon seviyesinde tıkanıklığı olan fetusların yalnızca %25'ine doğum öncesi tanı koyulabilmiştir. Grup A'da tanı koyulamayan fetuslarda trakea-özofageal fistül olması ile bu durumu açıklamak mümkündür. Özellikle üst seviyedeki GiO'ların prenatal ultrasonografi ile tanı alması daha mümkün görünmektedir. Teknolojik gelişmeler ve klinisyenlerin tecrübesi etkili olsa da özellikle anorektal malformasyonların doğum öncesi tanısı hala güç görünmektedir.

Duodenal obstrüksiyonlar GiO olguları içinde en sık karşılaşılan gruptur ve vakaların neredeyse dörtte üçünü oluşturmaktadır (16, 70). Duodenal obstrüksiyonlara sıklıkla double boube görüntüsü ile tanı koyulmaktadırlar (40). Bununla birlikte Chambers ve ark. 29 haftadan sonra ilk kez tanı koyabildikleri bir vakayı yayınlamışlardır (71). Duodenal atrezisi, stenoza veya webi olan bebekler bizim çalışmamızda hastaların %25'ini oluşturmaktadır.

İkinci trimesterde midenin görüntülenememesi ile birlikte saptanan polihidramnion sıklıkla özefagus tıkanıklıkları açısından önemlidir. Bununla birlikte trakeözofageal fistül varlığında mideye sıvı geçişinin devam etmesi sebebiyle prenatal tanı koyulması zorlaşmaktadır (14). Bizim serimizde özefagus atrezisi grubu en sık karşılaşılan anomali tipini oluşturmaktaydı. Bunun sebebinin üçüncü basamak merkezimizin birçok hastaneden sevk kabul etmesi olduğu düşünülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen fetusların neredeyse yarısında tıkanıklığın mide veya duodenum seviyesinde olduğunu gözlenmiştir. Bu grupta yer alan fetusların doğum

ağırlıklarının distal tıkanıklıklara kıyasla daha düşük olduğu gözlenmiştir. Brantberg ve ark. tarafından 2007 yapılan bir çalışmada özefagus atrezilerinin prenatal tanı oranının %10-40 arasında olduğu belirtilmiştir. Bu bebeklerde ortalama doğum haftasının 36 hafta 1 gün ve ortalama doğum ağırlığının 2300 gr olduğu gösterilmiştir (28). Bizim çalışma grubunda yer alan özefagus obstruksiyonlu fetuslarda benzer şekilde ortalama doğum ağırlığı 1885 gr olarak bulunmuştur.

Özefagus anomalisi olan fetuslar ele alındığında bu gebeliklerin sıklıkla erken doğum ile sonuçlandığı görülmüştür (26). Çalışmamıza dahil olan özefagus atrezili fetuslarda doğum anındaki ortalama gebelik süresinin 34 hafta 1 gün olduğu bulunmuştur. Bir başka ifade ile bu gebeliklerin üçte biri preterm eylem ile sonuçlanmıştır. Diğer gruplarda ise gebeliklerin çoğunlukla terme ulaştıkları görülmüştür. Tüm bu bulgularla, özefagus atrezisinin erken doğum açısından risk faktörü olduğu ve bunun muhtemel sebebinin polihidramnion olduğu düşünülmüştür.

İnce bağırsak tıkanıklıkları GiO nedenlerinin küçük bir grubunu oluşturmaktadır. Prenatal bağırsak dilatasyonu saptanan fetusların dahil edildiği bir çalışmada, canlı doğum oranı %75, ortalama doğum haftası 37 ve normal bebek oranı %46,7 olarak belirlenmiştir (72). Virgone ve ark. tarafından yapılan en güncel meta-analizde ise prenatal tanı oranlarının jejunal atreziler için %66, ileal atreziler için ise %25 olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar genişlemiş bağırsak segmentleri ve polihidramnion ince bağırsak tıkanıkları açısından uyarıcı ise de prenatal tanı için daha objektif kriterlere ihtiyaç duyulmaktadır (49). Bir başka çalışmada ise; >17mm bağırsak dilatasyonu ve 32 hafta sonrasında başlayan polihidramnion %66,7 sensitivite ve %80 spesifite ile prenatal ince bağırsak tıkanıklığı tanısında etkili bulunmuştur (73). Bizim çalışmamızda izole ince bağırsak tıkanıklığı olan yalnızca 4 hasta mevcuttu ve bu hastaların 3'üne doğum öncesinde tanı koyulabilmiştir.

Kolon 24. gebelik haftasından sonra daha iyi görüntülenebilmektedir. Obstruksiyon varlığında proksimal bağırsak segmentleri tarafından sıvının absorbe

edilmesi prenatal tanıyı güçleştirmektedir (22). İzole kolon obstrüksiyonu olan vakalarda prenatal tanı oranının yalnızca % 13,4 olduğu bildirilmiştir (21). Daha önce yapılan çalışmalarda, Hirschburg Hastalığı ve kistik fibrozisin prenatal kolon tıkanıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (74, 75). Bizim çalışma grubumuzda operasyon sonrası elde edilen spesmenlerin ileri incelemesi doğrultusunda benzer şekilde 1 hastaya “Hirschsprung hastalığı”, 1 hastaya “Kistik Fibrozis” ve 1 hastaya “Konjenital Mikrokolon Mikrogastri” tanısı koyulmuştur.

Anorektal malformasyonlar her ne kadar doğum sonrası dönemde cerrahi ile düzeltilebilse de, prenatal tanı birçok açıdan fayda sağlamaktadır. Anüsün ultrasonografik görüntülenmesi zor olduğu için vakaların büyük bir kısmı ancak doğum sonrasında tanı alabilmektedir. İmperfore anüsün prenatal tanısı açısından yapılan çalışmalarda distal bağırsak ve kolon dilatasyonu göz önüne alınmıştır. Bu iki bulgu ile Harris ve ark. 12 hastanın 5’ine (%42,2) tanı koyabilmişlerdir. Aynı bulguları kullanan Brantberg ve ark. ise 69 hastanın yalnızca 11’ine (%15,9) tanı koymayı başarmışlardır (62, 76). Bizim çalışmamızda ise kolon tıkanıklığı olan bebeklerin %25’ine prenatal dönemde tanı koyulabilmiştir.

Anüs’ün ultrasonografi ile direk görüntülenmesi ilk olarak 1995 yılında Guzman ve ark. tarafından gösterilmiştir (77). Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda göstermiştir ki, indirekt bulgulardan ziyade anüsün direk olarak görüntülenmesi anal obstrüksiyonları erken tanıma açısından daha faydalıdır (55). Cuschieri tarafından 2001 yılında yapılan bir çalışmada anal atrezilerin doğum datası detaylı bir şekilde incelenmiştir. Suprlevator atrezi (fistüllü veya fistülsüz), infrlevator atrezi (fistüllü veya fistülsüz), anal stenoz, ektopik anüs ve konjenital anal fistül için ortalama doğum haftasının 38’in üzerinde ve ortalama doğum ağırlığının 3000 gr’dan fazla olduğu saptanmıştır. Ekstrofi vezika ve persistan kloaka için ise preterm eylem oranı %33,3 iken ortalama doğum ağırlığı 2651 ± 613 gram olarak bildirilmiştir (78). Bizim çalışmamız da

benzer şekilde Grup D’de yer alan bebekler terme yakın ve normal doğum ağırlığında doğmuşlardır.

Gastrointestinal anomalilere diğer sistem anomalileri eşlik edebilmektedir. GİO’a eşlik eden kromozomal bozukluk oranı %9, sendrom oranı %8 iken ek yapısal anomali oranı %28 olarak bildirilmiştir (21). Tıkanıklık seviyesi göz önüne alındığında ise özellikle distal obstrüksiyonların çoklu yapısal anomalilere eşlik ettiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda literature benzer biçimde eşlik eden yapısal malformasyon oranı %21,4 iken anöploidi oranı %5,4 olarak gözlenmiştir.

Chittmittrapap ve ark. özefagus atrezisi olan 253 bebeği eşlik eden anomaliler açısından incelemişlerdir. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin %48’inde eşlik eden en az bir anomali tipi saptamışlardır. Alt gruplara bakıldığında ise azalan sıklık sırasında göre kardiyovasküler, anorektal ve genitoüriner sistem anomalilerin eşlik ettiğini göstermişlerdir (15). Bir milyondan fazla bebeğin incelendiği bir başka çalışmada da benzer şekilde, özefagus atrezisine eşlik eden anomalilerin oranı %49 olarak belirlenmiştir. Anorektal malformasyonlarla birlikteliğin %75 olduğunu gösteren bu çalışmadaki bir diğer ilginç bulgu ise iskelet sistemi malformasyonlarının eşlik etme oranının da oldukça yüksek (% 34,1) olmasıdır (79). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde özefagus obstrüksiyonu olan 21 hastanın 5’inde eşlik eden çeşitli anomaliler gözlenmiştir.

Duodenal obstrüksiyonların ele alındığı bir çalışmada izole duodonal atrezi oranı %43 iken eşlik eden anomaliler bebeklerin %57’sinde saptanmıştır. Duodenal obstrüksiyonlara eşlik eden anomalilere bakıldığında; kardiyak anomaliler %31, malrotasyon %10, bağırsak atrezisi %7, vertebra anomalileri %5, trakeözefageal fistül %5, renal anomaliler %5 ve VACTERL %5 oranında bulunmuştur (36). Konjenital pilor atrezilerinin tek başına ele alındığı bir çalışmada eşlik eden anomali oranı %54,5 olarak saptanmıştır. Eşlik eden anomalilere bakıldığında ise en dikkat çekici bulgu bu hastaların bir kısmında epidermolizis bülloza ve aplazia cutis gibi cilt hastalıklarıyla birlikteliğidir

(80).Bizim çalışmamızda ise 14 hastanın yalnızca 1 tanesinde eşlik eden yapısal anomaliye rastlanmıştır.

Bağırsak obstrüksiyonlarında eşlik eden yapısal anomaliler saptanabilmektedir. Dalla ve ark. yaptıkları 277 intestinal atrezi ve stenozu olan bebeğin ele alındığı bir çalışmada hastaların %16'sında gastroşizis, %8'inde kardiyak anomaliler, %4'ünde renal anomaliler, %4'ünde eş zamanlı duodenal atrezi ve %1,6'sında omfalosel saptanmıştır (46). Bizim çalışmamızda jejunal atrezili bir bebekte bağırsak tıkanıklığına mikrosefali eşlik etmekteydi.

Yüzden fazla anorektal malformasyonlu bebeğin incelendiği bir çalışmada eşlik eden anomali oranı %71 olarak bulunmuştur. Genitoüriner anomaliler (%49), kas-iskelet sistemi anomalileri (%43), yüz anomalileri (%34), kardiyovasküler anomaliler (%27), gastrointestinal anomaliler (%18), solunum sistemi anomalileri (%13) ve santral sinir sistemi anomalileri (%12) anorektal malformasyonlara eşlik edebilmektedir (54). Stoll ve ark. da anal atreziye eşlik eden anomali oranını benzer şekilde %49,4 olarak bulmuşlardır ve nadir sendromların da bu grupta önemli bir yeri olduğunu göstermişlerdir. Townes–Brocks, Walker–Warburg, Ivemark, Klippel–Feil, Pallister–Hall, Pierre Robin, fetal alkol sendromu gibi nadir nonkromozomal sendromların anorektal malformasyonlara eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır (63). Bizim çalışmamızda Grup D'de yer alan 12 hastanın 5'inde (%41,7) ek anomaliler saptanmıştır.

Gastrointestinal obstrüksiyon saptanan fetuslarda eşlik eden sistem anomalileri akılda tutulmalıdır (20, 21). Bizim çalışma sonuçlarımız da göstermiştir ki; özellikle anal atrezi ve özefagus malformasyonu olan fetuslarda ekstra GIS anomalisi oranı artmıştır. Bu açıdan bakıldığında prenatal dönemde GiO şüphesi olan fetuslarda dikkatli ve detaylı bir ultrasonografi gereklidir. Kardiyak anomaliler açısından fetal ekokardiyografi yapılması da uygun bir yaklaşım olacaktır.

Fetal GiS ve karın ön duvarı anomalilerinin ele alındığı bir çalışmada kromozomal anomali insidansının %29 olduğu gösterilmiştir. Azalan sıklık sırasına göre saptanan kromozom bozukluklarının trizomi 21, trizomi 18, trizomi 13, delesyonlar, dengesiz translokasyon ve triploidi olduğu gösterilmiştir (16). Benzer şekilde başka bir çalışmada, GiO olan fetuslarda kromozom anomalisi sıklığı %9 olarak bildirilmiştir. Trizomi 21'in bu grupta en sık karşılaşılan anöploidi tipi olduğu bildirilmiştir (21). Bizim çalışma grubundaki hastalarda anöploidi oranı %5,4 olarak bulunmuştur. Duodenal obstrüksiyonu olan 2 fetusta trizomi 21 ve multiple anomalisi olan bir fetusa trizomi 18 tanısı koyulmuştur.

Özefagus atrezileri ile ilişkili farklı 55 kromozomal mutasyon bildirilmiştir. Bununla birlikte trizomi 18 (Edwards Sendromu) saptanan hastalarının yaklaşık %25'ine özefagus atrezisi eşlik etmektedir (81). Özefagus atrezilerine eşlik eden kromozom bozukluklarının %6-10 arasında olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra Feingold Sendromu, CHARGE Sendromu, anoftalmi-esophageal-genital (AEG) Sendromu, Pallister-Hall Sendromu, Opitz Sendromu ve Fanconi anemisi gibi gen mutasyonları ile birlikteliği de gösterilmiştir (30).

Duodenal atrezili vakaların yaklaşık %30'unda başta Down Sendromu olmak üzere anöploidi saptanmaktadır. Trizomi 21'li fetuslar ele alındığında ise bu hastaların %2,5'inde duodenal atrezi ya da stenoz görülmektedir (82). Bir başka çalışmada 61 duodenal obstrüksiyonu olan vaka serisinde 28 Down Sendromu (%46) olduğu gösterilmiştir (36). Prenatal ultrasonografide polihidramnion ve double bubble birlikteliğinde karyotipleme amacıyla amniyosentez/kordosentez gibi invaziv işlemlerin yapılması önerilmektedir (83). Bizim serimizde duodenal obstrüksiyonu olan 2 Down Sendromu hastası prenatal tanının önemini göstermektedir.

Anal atrezisi olan 124 hastanın ele alındığı bir çalışmada 10 hastada (%8,2) kromozom anomalisi saptanmıştır. Bu on hastanın 7'sinde trizomi 21, 2'sinde trizomi 18 ve kalan 1 hastada trizomi 16 olduğu gösterilmiştir. Anal atreziye eşlik eden kaudal

regresyon sendromu, Johanson Blizzard sendromu, Pallister-Hall sendromu, Towne sendromu, Prune Belly sendromu ve Opitz sendromu gibi nadir genetik bozukluklar da literatürde bildirilmiştir (76, 84). Bizim çalışma grubunda yer alan hastalarda ise anöploidiye rastlanmamış olması büyük olasılıkla hasta sayısının az olmasından kaynaklanmaktadır.

Anomalili bebek varlığında gebeliklerin yönetimi daha karmaşık hale gelmektedir. Bu tarz yüksek riskli gebeliklerin takibi ve doğum süreci özen gerektirmektedir. Polihidramnion ve beraberinde getirdiği erken doğum gibi komplikasyonlar bu gebeliklerin takibini önemli kılmaktadır. Polihidramnionun sebebi olarak yutmayı güçleştiren mekanik tıkanıklar ve nöromuskuler fonksiyon bozuklukları gösterilmektedir (17, 20). Bizim çalışmamızda da polihidramnion nedeniyle gerçekleştirilen amniyoredüksiyon işlemi sonrasında anöploidi tanısı alan bir hastamız mevcuttur. Ancak bazı hastalarda eşlik eden anomaliler sebebiyle oligohidramnion gelişebileceği de akılda tutulmalıdır.

Garn eve ark. tarafından yapılan bir çalışmada GiO ile komplike gebeliklerde gebelik terminasyon oranı %25, intrauterin fetal ölüm oranı %5 iken canlı doğum oranı %70 olarak bildirilmiştir (20). Prenatal GiO tanısı sonrası gebeliğin sonlandırıldığı fetusların detaylı biçimde incelenmesi sonucunda özellikle eşlik eden kromozomal ve yapısal anomalilerin varlığının önemli olduğu anlaşılmıştır. Birçok hastada terminasyon işlemi 24 hafta altında tamamlanmış olup, vakaların %24'üne ise geç dönemde (25 ile 38 hafta) müdahale edilmiştir (21).

Intrauterin fetal kayıp oranları özefagus atrezisi için %2, duodenal atrezi için %6, omfalosel için %10, gastroşizis için %18 ve konjenital diyafram hernisi için %21 olarak bildirilmiştir (20). Ayrıca fetal hayatta gelişebilecek volvulus gibi çeşitli komplikasyonlar da intrauterin fetal ölüm ile ilişkili olabilmektedir (85). Her ne kadar çalışma grubumuzda fetal ölüm ile karşılaşılmadıysa da, GiO saptanan vakalarda bu açıdan dikkatli olmak yararlı olacaktır.

Prenatal dönemde GiO tanısı koyulan fetuslar doğum sonrası tanı alan fetuslarla kıyaslandığında sıklıkla daha erken gebelik haftasında doğum yapmaktadırlar. Bunun sebebi olarak ise olası komplikasyonlardan kaçınmak için artmış doğum indüksiyonu sıklığı olduğu iddia edilmektedir (20). Bizim çalışmamızda toplam 9 vakada (%16,1) doğum indüksiyonu gerçekleştirilmiştir. Doğum indüksiyonu endikasyonlarının fetal stress ile birlikte oligohidramniyos, intrauterin gelişim geriliği ve erken membran rüptürü olduğu görülmüştür.

Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde GiO olan fetuslarda doğumdaki ortalama gebelik haftası 35 hafta (24 - 40 hafta 2 gün) olarak belirlenmiştir. Ayrıca çalışma grubundaki hastaların ortalama doğum kilosunun 2823 gram (500 – 3130) olduğu görülmüştür. Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında ise doğum ağırlığının proksimal darlıklarda daha düşük olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, gebelik süresinin özefagus obstrüksiyonlarında diğer GiO tiplerine kıyasla daha kısa olduğu gösterilmiştir. Literatürde grupların kendi arasında karşılaştırılması ile ilgili yeterli bilgi olmadığı için çalışmamız bu konuda yeni bilgiler sunmaktadır.

Piper ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ortalama 1.dk ve 5.dk APGAR skorları; duodenal obstrüksiyonlarda 7 (1-9) ve 8 (6-9), jejunal ve ileal obstrüksiyonlarda 8 (4-9) ve 9 (6-9) ve kolon obstrüksiyonlarında 8 (4-9) ve 9 (6-9) olarak bildirilmiştir (47). Duodenal obstrüksiyonların tek başına ele alındığı bir başka çalışmada ise 29 hastanın yalnızca 3'ünde 1.dk APGAR skoru 6'ın altında olduğu görülmüştür. Aynı hastalardan yalnızca 1'inin 5.dk APGAR skoru 6'ın altında olduğu gösterilmiştir (39). Anorektal malformasyonları ele alan bir diğer çalışmada ise 109 fetusun ortalama APGAR skoru 8,76 olarak bildirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen ve neonatal dönemde kaybedilen 15 fetusun APGAR skorunun hayatta kalan bebeklerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha düşük olduğu saptanmıştır (86).

Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde ortalama 1.dk APGAR skoru 7,1 (0–9) ve ortalama 5.dk APGAR skoru 8,1 (0–10) olarak bulunmuştur. Gruplar

karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak, eşlik eden diğer sistem anomalilerin yokluğunda izole GİO'larda APGAR skoru düşük doğan bebeklerle karşılaşma olasılığının düşük olduğu kanaatine varılmıştır.

Özefagus atrezilerinin cerrahi tamiri mümkün olan en kısa sürede gerçekleştirilmelidir. Mekanik ventilasyon gereksinimi doğuran preterm infantlar dışında, cerrahi girişim sıklıkla doğumdan 7-10 gün sonrasına bırakılmaktadır (29). Prenatal duodenal obstrüksiyon tanısı alan bebeklerde cerrahiye kadar geçen süre ortalama $2,1 \pm 2,9$ gün iken postnatal dönemde tanı alanlarda bu süre ortalama $8,3 \pm 7,7$ olarak bildirilmiştir (37).

İleal ve jejunal atrezilerin cerrahi tamiri açısından çeşitli teknikler belirlenmiştir. Prenatal dönemde ileal obstrüksiyon tanısı alanlarda ameliyata kadar geçen süre ortalama $5,7 \pm 6,6$ gün iken doğum sonrası tanı alanlarda ortalama $4,2 \pm 4,5$ gün olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada jejunal obstrüksiyonlar için bu süre doğum öncesi tanı alanlarda $2,6 \pm 2,9$ gün ve doğum sonrası tanı alanlarda $10,8 \pm 20,2$ olarak gösterilmiştir (44).

Kolon obstrüksiyonlarında perforasyon ve volvulus gibi fetal distrese yol açan durumlarda acil doğum endikasyonu bulunmaktadır. Doğum sonrası hızlı bir biçimde cerrahi müdahale ile bu bebeklerin hayatta kalma şansı artmaktadır (48). Anorektal malformasyonlarda birçok farklı alt grup olması sebebiyle cerrahi müdahale yöntemleri ve ameliyata kadar geçen süre farklı olabilmektedir. Bu hastaların büyük çoğunluğunda eşlik eden farklı sistem anomalilerin de olması sebebiyle henüz opere edilmeden dahi bazı hastalar kaybedilmektedir (87).

Bizim çalışmamızda literatüre benzer biçimde doğumdan ameliyata kadar geçen süre bağırsak tıkanıkları için (duodenum, ince ve kalın bağırsak) ortalama 2 gün idi. Ayrıca çalışmaya dahil edilen özefagus tıkanıklıklarında ameliyata kadar geçen süre ortalama 6 gün civarındaydı. Doğum sonrası bu bebeklerin dikkatli bir biçimde

değerlendirilmesi ve ameliyat beklenen süreçte bebeklerin stabilize edilmesi önemlidir. Bebeklere yapılacak tüm müdahalelerin deneyimli bir ekip tarafından yapılması gerekmektedir.

Ameliyata hazırlık ve sonrası dönemde GİO olan bebeklerde hastanede kalış süresi bir diğer önemli konudur. Daha önceki yıllarda yapılan bir çalışmada ortalama hastanede kalış süresi ince bağırsak obstrüksiyonlarında 45 gün (3-195), kalın bağırsak obstrüksiyonlarında 81 gün (2-186) ve anorektal malformasyonlarda 13 gün (2-157) olarak bildirilmiştir (17). Özefagus atrezileri bebeklerde ise doğum öncesi tanı koyulanlarda ortalama hastanede yatış süresi 120 gün (30-365) doğum sonrası tanı koyulabilenlerde ise 17,5 gün (9-226) olarak bildirilmiştir. Prenatal tanı koyulmasının hastanede kalış süresini artırdığı gösterilmiştir (31).

Ameliyata kadar geçen süre, cerrahi işlemler ve postoperatif bakım bütün olarak değerlendirildiğinde GİO olan bebeklerde multidisipliner bir yaklaşım şarttır. Ayrıca, bebeklerin uzun dönem hastanede yatışının gerekebileceği doğum öncesinde ailelere anlatılmalıdır.

Özefagus atrezisi nedeniyle opere edilen 240 bebeğin dahil edildiği bir çalışmada hayatta kalma oranı %83 olarak bildirilmiştir. Ölen bebekler iki gruba ayrılarak ölüm nedenleri anlaşılmaya çalışılmıştır. Erken dönemde kaybedilen hastaların neredeyse yarısında kardiyak anomalilerin varlığı dikkat çekmektedir. Erken dönemde ölüme neden olan diğer faktörler ise kromozom bozuklukları, aspirasyon pnömonisi, anostomoz kaçağı, renal agenezi, gastrik perforasyon ve sepsis olarak belirlenmiştir. Geç dönemde ölüme yol açan nedenlerin büyük çoğunluğunu ise solunum sistemi sorunları oluşturmaktadır (32). Sparey ve ark. yaptıkları bir çalışmada doğum öncesi tanı alan özefagus atrezilerini doğumdan sonra tanı alanlarla karşılaştırılmıştır. Perinatal mortalite ve morbidite açısından antenatal dönemde tanı alan olgulardaki risk artışının istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (31).

Duodenal obstrüksiyonlar açısından erken dönem mortalite oranının %3 kadar düşük olduğu bildirilmiştir. Erken dönem ölüm nedeni olarak eşlik eden kardiyak anomalilerin varlığı önemlidir. Geç dönemde ise operasyona sekonder komplikasyonlar, kromozom bozuklukları ve santral sinir sistemi anomalileri gibi ek sorunlar ölüm nedeni olarak gösterilmiştir. Hastaların uzun dönem takiplerde yaşam şansı %86-90 olarak bildirilmiştir (38). Choundry ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada hayatta kalma oranı ise %96 olarak bulunmuştur. Erken dönemde kaybedilen 2 bebeğin birinde kalp anomalisi ve bir diğerinde VACTERL olduğu bildirilmiştir (36).

İnce bağırsak obstrüksiyonu olan 128 bebeğin ele alındığı bir çalışmada operasyon esnasında mortalite yalnızca konjenital kalp anomalisin eşlik ettiği 1 bebekte (%0,8) gelişmiştir. Bununla birlikte takip süresince 15 bebek hayatını kaybetmiş olup sepsis, multiorgan yetmezliği, prematürite ve kısa bağırsak sendromu diğer ölüm nedenleri olarak saptanmıştır. Uzun dönem sonuçlarında bu bebeklerin hayatta kalma oranı %83 olarak bildirilmiştir (46). Başka bir çalışmada ise cerrahi komplikasyonların erken dönemde hastaların %28'inde, geç dönemde ise %17'sinde geliştiği bildirilmiştir. Çalışma sonucu olarakta mortalite oranı %11 olarak saptanmıştır (45).

Kolon atrezileri için hayatta kalma oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Yirmi bir hastanın dahil edildiği bir çalışmada ölen hastanın olmadığı, hayatta kalma oranının %100 olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bu hastalarda erken dönem komplikasyonların oranları yara yeri enfeksiyonu için %5, kolostomi prolapsusu için %5, uzamış ileus için %9,5 ve adezyonlara sekonder obstrüksiyon için %40 olarak bildirilmiştir (46).

Anorektal malformasyonlara sıklıkla diğer sistem anomalileri eşlik etmektedir. Perinatal mortalite ve morbidite açısından esas belirleyici faktörün de eşlik eden anomalilerin tipi olduğu düşünülmektedir (54). Anorektal malformasyonların tamiri uzun bir süreç gerektirmekte olup, bu hastalarda ileri dönemde üriner ve fekal inkontinans gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (61).

Lau ve ark. GiS anomalisi olan fetuslarda hayatta kalma oranını %88 olarak bulmuşlardır (17). Bizim çalışmamızda ise GiO olan bebeklerde gerekli tüm müdahaleler bittikten sonraki hayatta kalma oranı %55 idi. Yaşam şansı açısından en önemli prognostik faktörün eşlik eden anomalilerin varlığı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışma grubumuzda hayatını kaybeden bebeklerin neredeyse üçte birinde eşlik eden en az bir anomali tipi saptanmıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Doğum öncesi dönemde GIO malformasyonlarına tanı koyulabilmesi birçok faktöre bağlıdır. Double bouble, polihidramnioz, genişlemiş bağırsak segmentleri ve midenin görüntülenememesi gibi bir takım bulguların doğum öncesi tanıda yeri olmasına karşın erken tanı her zaman mümkün olamamaktadır. Hatta bazı vakalarda ancak doğum sonrasında tanı koyulabilmektedir.

GIO anomalilerine prenatal tanı koyma oranı çalışmamızda %60,7 olarak gösterilmiştir. Prenatal tanı 19 ile 35 gebelik haftası arasında koyulabilmiş olup tüm olgular göz önüne alındığında ortalama tanı zamanı 27. gebelik haftası olarak belirlenmiştir. Her ne kadar erken tanı mümkün olsa da, GIO olan fetuslarda tanı sıklıkla en erken ikinci ve üçüncü trimesterde mümkün olabilmektedir.

Tıkanıklık seviyesi göz önüne alındığında mide ve özefagus obstrüksiyonlarındaki tanı koyma oranı ince bağırsak, kolon ve anorektal malformasyonlarından daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Midenin kolay vizualize edilebilir bir organ olması sebebiyle midenin görüntülenmediği veya anormal görüldüğü durumlarda tanının daha kolay olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda GIO saptanan fetus'larda eşlik eden yapısal anomali oranının % 21,4 ve kromozom anomalisi oranının % 5,4 olduğu gösterilmiştir. Prenatal ultrasonografide GIO şüphesi oluşması halinde klinisyenlerin tüm fetal anatomiye detaylı bir biçimde incelemeleri ve eşlik eden kromozom anomalileri konusunda dikkatli olmaları gerekmektedir.

Doğum sonrası dönemde yapılan tüm müdahaleler sonrasında bu fetuslarda hayatta kalma oranı %55,4'dür. Artmış perinatal mortalite ve morbidite açısından aile bilgilendirilmeli ve doğum bu konuda deneyimli bir üçüncü basamak merkezde gerçekleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Schneeman BO. Gastrointestinal physiology and functions. British journal of nutrition. 2002;88(S2):S159-S63.
2. Neutra MR, Padykula HA. The gastrointestinal tract. Histology: Springer; 1983. p. 658-706.
3. McLin VA, Henning SJ, Jamrich M. The role of the visceral mesoderm in the development of the gastrointestinal tract. Gastroenterology. 2009;136(7):2074-91.
4. O'rahilly R, Müller F. Human embryology & teratology: Wiley-Liss New York; 1996.
5. Horb ME, Slack JM. Endoderm specification and differentiation in *Xenopus* embryos. Developmental biology. 2001;236(2):330-43.
6. Sanderson IR, Walker WA. Development of the gastrointestinal tract: PMPH-USA; 2000.
7. Young H, Hearn C, Newgreen D. Embryology and development of the enteric nervous system. Gut. 2000;47(suppl 4):iv12-iv4.
8. Bascietto C, Giannini C, D'Adamo E, de Giorgis T, Chiarelli F, Mohn A. Implications of gastrointestinal hormones in the pathogenesis of obesity in prepubertal children. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2012;25(3-4):255-60.
9. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics. 2006;118(2):511-21.
10. Wilson K, Czerwinski J, Hoskovec J, Noblin S, Sullivan C, Harbison A, et al. NSGC practice guideline: prenatal screening and diagnostic testing options for chromosome aneuploidy. Journal of genetic counseling. 2013;22(1):4-15.
11. Dogum Oncesi Bakim Yonetim Rehberi 2014 [Available from: <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/dogumonubakim.pdf>.
12. Paladini D, Volpe P. Ultrasound of congenital fetal anomalies: differential diagnosis and prognostic indicators: CRC Press; 2014.
13. Malinger G, Levine A, Rotmensh S. The fetal esophagus: anatomical and physiological ultrasonographic characterization using a high-resolution linear transducer. Ultrasound in obstetrics & gynecology. 2004;24(5):500-5.

14. Shulman A, Mazkereth R, Zalel Y, Kuint J, Lipitz S, Avigad I, et al. Prenatal identification of esophageal atresia: the role of ultrasonography for evaluation of functional anatomy. *Prenatal diagnosis*. 2002;22(8):669-74.
15. Chittmittrapap S, Spitz L, Kiely E, Brereton R. Oesophageal atresia and associated anomalies. *Archives of disease in childhood*. 1989;64(3):364-8.
16. Nicolaides K, Snijders R, Cheng H, Gosden C. Fetal gastro-intestinal and abdominal wall defects: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Fetal diagnosis and therapy*. 1992;7(2):102-15.
17. Lau PE, Cruz S, Cassady CI, Mehollin-Ray AR, Ruano R, Keswani S, et al. Prenatal diagnosis and outcome of fetal gastrointestinal obstruction. *Journal of Pediatric Surgery*. 2017;52(5):722-5.
18. Parulekar S. Sonography of normal fetal bowel. *Journal of ultrasound in medicine*. 1991;10(4):211-20.
19. Garel C, Dreux S, Philippe-Chomette P, Vuillard E, Oury JF, Muller F. Contribution of fetal magnetic resonance imaging and amniotic fluid digestive enzyme assays to the evaluation of gastrointestinal tract abnormalities. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2006;28(3):282-91.
20. Garne E, Loane M, Dolk H. Gastrointestinal malformations: impact of prenatal diagnosis on gestational age at birth. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2007;21(4):370-5.
21. Haeusler MC, Berghold A, Stoll C, Barisic I, Clementi M. Prenatal ultrasonographic detection of gastrointestinal obstruction: results from 18 European congenital anomaly registries. *Prenatal diagnosis*. 2002;22(7):616-23.
22. Phelps S, Fisher R, Partington A, Dykes E. Prenatal ultrasound diagnosis of gastrointestinal malformations. *Journal of pediatric surgery*. 1997;32(3):438-40.
23. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth M. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital gastrointestinal atresias. *European journal of epidemiology*. 1996;12(6):611-6.
24. Skupski DW. Prenatal diagnosis of gastrointestinal anomalies with ultrasound: what have we learned? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;847(1):53-8.
25. Puri P, Höllwarth ME. *Pediatric surgery: diagnosis and management*: Springer Science & Business Media; 2009.

26. Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, Garne E. Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *Archives of disease in childhood*. 2012;97(3):227-32.
27. Sase M, Asada H, Okuda M, Kato H. Fetal gastric size in normal and abnormal pregnancies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2002;19(5):467-70.
28. Brantberg A, Blaas HG, Haugen SE, Eik-Nes S. Esophageal obstruction—prenatal detection rate and outcome. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2007;30(2):180-7.
29. Spitz L. Esophageal atresia: lessons I have learned in a 40-year experience. *Journal of pediatric surgery*. 2006;41(10):1635-40.
30. Bednarczyk D, Sasiadek MM, Smigiel R. Chromosome aberrations and gene mutations in patients with esophageal atresia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2013;57(6):688-93.
31. Sparey C, Jawaheerb G, Barrett AM, Robson SC. Esophageal atresia in the Northern Region Congenital Anomaly Survey, 1985-1997: prenatal diagnosis and outcome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(2):427-31.
32. Choudhury SR, Ashcraft KW, Sharp RJ, Murphy JP, Snyder CL, Sigalet DL. Survival of patients with esophageal atresia: influence of birth weight, cardiac anomaly, and late respiratory complications. *Journal of pediatric surgery*. 1999;34(1):70-4.
33. Jones DW, Kunisaki SM, Teitelbaum DH, Spigland NA, Coran AG. Congenital esophageal stenosis: the differential diagnosis and management. *Pediatric surgery international*. 2010;26(5):547-51.
34. Lipshutz G, Albanese C, Harrison M, Jennings R. Anterior cervical approach for repair of laryngotracheoesophageal cleft. *Journal of pediatric surgery*. 1998;33(2):400-2.
35. Rahbar R, Rouillon I, Roger G, Lin A, Nuss RC, Denoyelle F, et al. The presentation and management of laryngeal cleft: a 10-year experience. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2006;132(12):1335-41.
36. Choudhry M, Rahman N, Boyd P, Lakhoo K. Duodenal atresia: associated anomalies, prenatal diagnosis and outcome. *Pediatric surgery international*. 2009;25(8):727-30.
37. Bittencourt DG, Barini R, Marba S, Sbragia L. Congenital duodenal obstruction: does prenatal diagnosis improve the outcome? *Pediatric surgery international*. 2004;20(8):582-5.

38. Escobar MA, Ladd AP, Grosfeld JL, West KW, Rescorla FJ, Scherer L, et al. Duodenal atresia and stenosis: long-term follow-up over 30 years. *Journal of pediatric surgery*. 2004;39(6):867-71.
39. Brantberg A, Blaas HG, Salvesen K, Haugen S, Møllerløkken G, Eik-Nes S. Fetal duodenal obstructions: increased risk of prenatal sudden death. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2002;20(5):439-46.
40. Dankovcik R, Jirasek JE, Kucera E, Feyereisl J, Radonak J, Dudas M. Prenatal diagnosis of annular pancreas: reliability of the double bubble sign with periduodenal hyperechogenic band. *Fetal diagnosis and therapy*. 2008;24(4):483-90.
41. Applebaum H, Sydorak R. Duodenal atresia and stenosis—annular pancreas. *Pediatric Surgery (Seventh Edition)*: Elsevier; 2012. p. 1051-7.
42. Fernandes ET, Burton EM, Hixson SD, Hollabaugh RS. Preduodenal portal vein: surgery and radiographic appearance. *Journal of pediatric surgery*. 1990;25(12):1270-2.
43. Correia-Pinto J, Tavares M, Monteiro J, Moura N, Guimaraes H, Estevao-Costa J. Prenatal diagnosis of abdominal enteric duplications. *Prenatal diagnosis*. 2000;20(2):163-7.
44. Wax JR, Hamilton T, Cartin A, Dudley J, Pinette MG, Blackstone J. Congenital jejunal and ileal atresia. *Journal of ultrasound in medicine*. 2006;25(3):337-42.
45. Stollman TH, de Blaauw I, Wijnen MH, van der Staak FH, Rieu PN, Jos MT, et al. Decreased mortality but increased morbidity in neonates with jejunoileal atresia; a study of 114 cases over a 34-year period. *Journal of pediatric surgery*. 2009;44(1):217-21.
46. Dalla Vecchia LK, Grosfeld JL, West KW, Rescorla FJ, Scherer L, Engum SA. Intestinal atresia and stenosis: a 25-year experience with 277 cases. *Archives of Surgery*. 1998;133(5):490-7.
47. Piper HG, Alesbury J, Waterford SD, Zurakowski D, Jaksic T. Intestinal atresias: factors affecting clinical outcomes. *Journal of pediatric surgery*. 2008;43(7):1244-8.
48. Piolat C, N'Die J, Andrini P, Althuser M, Jouk P-S, Jacquier C, et al. Perforated tubular duplication of the transverse colon: a rare cause of meconium peritonitis with prenatal diagnosis. *Pediatric surgery international*. 2005;21(2):110-2.
49. Virgone C, D'antonio F, Khalil A, Jonh R, Manzoli L, Giuliani S. Accuracy of prenatal ultrasound in detecting jejunal and ileal atresia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015;45(5):523-9.

50. Tonni G, Grisolia G, Granese R, Giacobbe A, Napolitano M, Passos JP, et al. Prenatal diagnosis of gastric and small bowel atresia: a case series and review of the literature. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(17):2753-61.
51. van der Doef HP, Kokke FT, van der Ent CK, Houwen RH. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Current gastroenterology reports*. 2011;13(3):265-70.
52. Bobadilla JL, Macek M, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations—correlation with incidence data and application to screening. *Human mutation*. 2002;19(6):575-606.
53. Dodge J, Lewis P, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *European Respiratory Journal*. 2007;29(3):522-6.
54. Cho S, Moore SP, Fangman T. One hundred three consecutive patients with anorectal malformations and their associated anomalies. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2001;155(5):587-91.
55. Vijayaraghavan SB, Prema A, Suganyadevi P. Sonographic depiction of the fetal anus and its utility in the diagnosis of anorectal malformations. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2011;30(1):37-45.
56. Karnak I, Ciftci AO, Şenocak ME, Tanyel FC, Büyükpamukçu N. Colonic atresia: surgical management and outcome. *Pediatric surgery international*. 2001;17(8):631-5.
57. Etensel B, Temir G, Karkiner A, Melek M, Edirne Y, Karaca İ, et al. Atresia of the colon. *Journal of pediatric surgery*. 2005;40(8):1258-68.
58. Kenny SE, Tam PK, Garcia-Barcelo M, editors. *Hirschsprung's disease. Seminars in pediatric surgery*; 2010: Elsevier.
59. O'donovan A, Habra G, Somers S, Malone D, Rees A, Winthrop A. Diagnosis of Hirschsprung's disease. *AJR American journal of roentgenology*. 1996;167(2):517-20.
60. Holschneider A, Meier-Ruge W, Ure B. Hirschsprung's disease and allied disorders-a review. *European journal of pediatric surgery*. 1994;4(05):260-6.
61. Moore SW. Associations of anorectal malformations and related syndromes. *Pediatric surgery international*. 2013;29(7):665-76.
62. Harris R, Nyberg DA, Mack LA, Weinberger E. Anorectal atresia: prenatal sonographic diagnosis. *American Journal of Roentgenology*. 1987;149(2):395-400.

63. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth M. Associated malformations in patients with anorectal anomalies. *European journal of medical genetics*. 2007;50(4):281-90.
64. Liu A-X, Liu X-M, Zhang Y-L, Huang H-F, Xu C-M. Physiology of Embryonic Development. In: Huang H-F, Sheng J-Z, editors. *Gamete and Embryo-fetal Origins of Adult Diseases*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014. p. 39-59.
65. Lebenthal E, Lee P. Interactions of determinants in the ontogeny of the gastrointestinal tract: a unified concept. *Pediatric research*. 1983;17(1):19-24.
66. Tsukerman G, Krapiva G, Kirillova I. First-trimester diagnosis of duodenal stenosis associated with oesophageal atresia. *Prenatal diagnosis*. 1993;13(5):371-6.
67. Turgal M, Yazicioğlu A, Ozyuncu O, Beksac MS. Limb Body Wall Complex: First Trimester Ultrasonographic Diagnosis of a Case with Exencephaly and Megacystis. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*. 2016;21(2).
68. Schechtman KB, Gray DL, Baty JD, Rothman SM. Decision-making for termination of pregnancies with fetal anomalies: analysis of 53,000 pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(2):216-22.
69. Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J, Wapner RJ, Ayoub MA, Stone J, et al. Selective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: international experience. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;181(4):893-7.
70. Forrester M, Merz R. Population-based study of small intestinal atresia and stenosis, Hawaii, 1986–2000. *Public health*. 2004;118(6):434-8.
71. Chambers S, Geirsson R, Stewart R, Wannapirak C, Muir B. Audit of a screening service for fetal abnormalities using early ultrasound scanning and maternal serum α -fetoprotein estimation combined with selective detailed scanning. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1995;5(3):168-73.
72. Ruiz MJ, Thatch KA, Fisher JC, Simpson LL, Cowles RA. Neonatal outcomes associated with intestinal abnormalities diagnosed by fetal ultrasound. *Journal of pediatric surgery*. 2009;44(1):71-5.
73. John R, D'Antonio F, Khalil A, Bradley S, Giuliani S. Diagnostic accuracy of prenatal ultrasound in identifying jejunal and ileal atresia. *Fetal diagnosis and therapy*. 2015;38(2):142-6.

74. Jakobson-Setton A, Weissmann-Brenner A, Achiron R, Kuint J, Gindes L. Retrospective analysis of prenatal ultrasound of children with Hirschsprung disease. *Prenatal diagnosis*. 2015;35(7):699-702.
75. Scioscia AL, Pretorius DH, Budorick NE, Cahill TC, Axelrod FT, Leopold GR. Second-trimester echogenic bowel and chromosomal abnormalities. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;167(4):889-94.
76. Brantberg A, Blaas HG, Haugen S, Isaksen C, Eik-Nes S. Imperforate anus: a relatively common anomaly rarely diagnosed prenatally. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2006;28(7):904-10.
77. Guzman ER, Ranzini A, Day-Salvatore D, Weinberger B, Spigland N, Vintzileos A. The prenatal ultrasonographic visualization of imperforate anus in monoamniotic twins. *Journal of ultrasound in medicine*. 1995;14(7):547-51.
78. Cuschieri A. Descriptive epidemiology of isolated anal anomalies: a survey of 4.6 million births in Europe. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2001;103(3):207-15.
79. Cassina M, Ruol M, Pertile R, Midrio P, Piffer S, Vicenzi V, et al. Prevalence, characteristics, and survival of children with esophageal atresia: A 32-year population-based study including 1,417,724 consecutive newborns. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2016;106(7):542-8.
80. Al-Salem AH. Congenital pyloric atresia and associated anomalies. *Pediatric surgery international*. 2007;23(6):559-63.
81. Felix JF, Tibboel D, de Klein A. Chromosomal anomalies in the aetiology of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *European journal of medical genetics*. 2007;50(3):163-75.
82. Epstein CJ. Down syndrome (trisomy 21). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 2001:1223-56.
83. Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Mahony BS, Hirsch JH. Prenatal sonographic findings of Down syndrome: review of 94 cases. *Obstetrics & Gynecology*. 1990;76(3):370-7.
84. Forrester MB, Merz RD. Descriptive epidemiology of anal atresia in Hawaii, 1986-1999. *Teratology*. 2002;66(S1).

85. Molvarec A, Bábinszki Á, Kovács K, Tóth F, Szalay J. Intrauterine intestinal obstruction due to fetal midgut volvulus: a report of two cases. *Fetal diagnosis and therapy*. 2007;22(1):38-40.
86. Niedzielski J. Congenital anomalies associated with anorectal malformations—16-year experience of one surgeon. *Archives of Medical Science*. 2009;5(4):596-601.
87. Rintala R, Lindahl H, Louhimo I. Anorectal malformations—results of treatment and long-term follow-up in 208 patients. *Pediatric surgery international*. 1991;6(1):36-41.

