

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**MEKONYUM VE AMNİON SIVISININ
MEZENTERİK ARTER KONTRAKTİLİTESİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

SELAHATTİN BORA SOLMAZ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. OĞUZ ATEŞ**

İZMİR-2010

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**MEKONYUM VE AMNİON SIVISININ
MEZENTERİK ARTER KONTRAKTİLİTESİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. OĞUZ ATEŞ**

İZMİR-2010

Asistanlık eğitimim ve tez çalışması sürecinde rehberlik ve desteğini gördüğüm değerli danışmanım Doç. Dr. Oğuz Ateş'e, değerli hocalarım Prof. Dr Feza Akgür'e, Prof. Dr Mustafa Olguner'e, Doç. Dr. Gülce Hakgüder'e ve çalışmamın yapılmasında teknik bilgi ve deneyimini esirgemeyerek yardımcı olan Yard. Doç. Dr. Mehmet Ateş'e sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Tablolar Dizini	i
Şekiller Dizini	ii
Grafikler Dizini	ii
Resimler Dizini	iii
Kısaltmalar Dizini.....	iii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Embriyoloji	7
2.1.1. Ventral Karın Duvarı Embriyolojisi	7
2.1.2. Gastroşiziste Embriyolojik Hipotezler: Patogenez.....	14
2.2. Etiyoloji	14
2.3. Epidemiyoloji	15
2.4. Klinik.....	15
2.5. Eşlik Eden Doğumsal Anomaliler	16
2.6. Antenatal Tanı ve Yaklaşım	16
2.7. Antenatal Tedavi.....	17
2.8. Postnatal Tedavi	18
2.9. Cerrahi Tedavi	19
2.10. Postoperatif Dönemde Karşılaşılan Sorunlar	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA.....	29

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	32
7. KAYNAKLAR.....	33
8. EKLER.....	41
Ek 1	41

TABLULAR DİZİNİ

- Tablo 1.** Norepinefrinin artan konsantrasyonlarıyla MA'da oluşan izometrik kasılma yanıtları ortalaması26
- Tablo 2.** Mekonyumun farklı konsantrasyonlarına MA'nın verdiği izometrik kasılma yanıtları; maksimum ve ortalama izometrik kasılma değerleri27
- Tablo 3.** 80 mM KCl ile NE, mekonyum ve amnion sıvısının MA'da oluşturduğu izometrik kasılma yanıtlarının karşılaştırması28

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1** : Gestasyonun 16-17. günlerinde sarı kese embriyo ve amnion boşluğundan daha geniştir. Erken embriyogenezde ventral duvar gelişimi kranial, kaudal ve iki lateral katlantının oluşumuyla başlamaktadır..... 8
- Şekil 2** : Gestasyonun yaklaşık 20. gününde amnion sarı kesenin sapını daraltacak şekilde embriyoyu sarmaya başlar. Omfalomezenterik (vitellin) damarlar sarı kesenin sapı içerisindedir. 9
- Şekil 3** : Gestasyonun 16-17. günlerinde, ventral katlanmayla birbirinden ayrı iki yapı olan sarı kese ve beden sapı oluşur 10
- Şekil 4** : Postkonsepsiyonel 26-27. günlerde sarı kese, bağlantıyı sağlayan saptan daha dardır. Beden ve sarı kese sapları birbirinden ayrı iki yapıdır. Giderek daralan sarı kesenin sapı vitellin kanal adını alır. 11
- Şekil 5** : 5. gestasyonel haftanın başında vitellin kanalla sarı keseye bağlanan barsak tüpü uzamaya başlar. Gestasyonun 5. Haftasında sarı kese ve beden sapı birleşmeye başlar..... 12
- Şekil 6** : Gestasyonun 37. gününde sarı kese ve beden sapının birleşmesi tamamlanır. Bazen bu birleşme sonrası orta barsak vitellin kanala bağlı kalır. Vitellin kanal umbilikal sap içerisinde kalır..... 13

GRAFİKLER DİZİNİ

- Grafik 1.** Norepinefrinin artan konsantrasyonlarıyla MA preparatlarının doz yanıtı grafiği..... 25

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Mezenterik arter preparatlarının organ banyosuna asılmadan önce görünümü.....23

Resim 2. Mezenterik arter preparatlarının kilitli çengellere geçirilmesi 23

Resim 3. Mezenterik arter preparatları kilitli çengellerle organ banyosuna asıldıktan sonra %95 O₂ ve % 5 CO₂ ile gazlandırıldı.....23

Resim 4. Mezenterik arter preparatları kilitli çengellerle organ banyosuna asıldıktan sonra %95 O₂ ve % 5 CO₂ ile gazlandırıldı.....23

KISALTMALAR DİZİNİ

ADD1 : Alfa-adducin 1 gene

AS : Amnion sıvısı

ICAM1 : Inter-cellular adhesion molecule 1

MA : Mezenterik arter

Na₂EDTA : Disodyum etilen daimin tetrasetik asit

NE : Norepinefrin

NOS3 : Nitrik oksit sentaz 3

NPPA : Natriuretic peptid precursor A

SMA : Süperior mezenterik arter

ÖZET

MEKONYUM VE AMNİON SIVISININ MEZENTERİK ARTER KONTRAKTİLİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Selahattin Bora Solmaz

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

Giriş ve Amaç: Gastroşizis üzerinde yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda fetüsün amnion sıvısı içine mekonyum çıkardığı ve mekonyumun gastroşizisli fetüslerde barsak hasarına yol açtığı gösterilmiştir. Mekonyumun hangi yolla barsaklarda hasar oluşturduğu bilinmemektedir. İn-vitro ve in-vivo çalışmalar mekonyumun umbilikal damarlar üzerinde vazokonstrüktör etkisi olduğu ve gastroşizisli fetüslerde yapılan Doppler akım çalışmalarında barsakları besleyen süperior mezenterik arter kan akımlarında farklılıklar olduğu saptanmıştır. Mekonyumun barsakları besleyen süperior mezenterik arter üzerinde vazokonstriksiyon etkisi ile iskemi yaratması mümkün görünmektedir. Mekonyum ve amnion sıvısının barsakları besleyen süperior mezenterik arter kontraktilesi üzerine etkilerini saptamak amacı ile çalışma planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 18 günlük 43 adet tavuk embriyonu kullanıldı. Her embriyondan 1 adet mezenterik arter preparatı hazırlanarak organ banyosuna asıldı. Mezenterik arter preparatları 3 gruba ayrıldı. Birinci gruba (Norepinefrin grubu, n=6) kümülatif dozda (10^{-9} - 10^{-4} M) norepinefrin verilerek oluşturulan doz yanıt eğrisinden E_{maks} değeri bulundu. İkinci gruba (mekonyum grubu, n=30) 1/1600, 1/800, 1/400, 1/200 ve 1/100 konsantrasyonda mekonyum süspansiyonu verildi. Üçüncü gruba (Amnion sıvısı grubu, n=8) berrak amnion sıvısı verildi. Mezenterik arterde oluşturulan izometrik kasılma yanıtları değerlendirildi.

Bulgular: Doz cevap eğrisinde norepinefrin için E_{maks} değeri 10^{-4} M konsantrasyon maksimum izometrik kasılma yanıt $298,52 \pm 59,27$ mg saptandı. Mekonyum grubunda en yüksek ortalama izometrik kasılma yanıtı ($159,1 \pm 41,35$ mg) 1/100 mekonyum konsantrasyonunda, en düşük ortalama izometrik kasılma yanıtı ($98,75 \pm 49,03$ mg)

ise 1/1600 mekonyum konsantrasyonunda oluşturuldu. Amnion sıvısı grubunda, Mezenterik arterin amnion sıvısına verdiği izometrik kasılma yanıt ortalaması $42,1 \pm 6,6$ mg olarak saptandı.

Sonuç: Mekonyumun süperior mezenterik arter üzerinde norepinefrin kadar olmasa da vazokonstriksiyon yanıtı oluşturduğu saptandı. Gastroşiziste amnion sıvısıyla doğrudan temas eden süperior mezenterik arterde mekonyumla oluşabilecek vazokonstriksiyonun barsaklara kan akımını azaltarak iskemik hasara yol açabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gastroşizis, mezenterik arter, süperior mezenterik arter, mekonyum

ABSTRACT

EFFECTS OF MECONIUM AND AMNIOTIC FLUID ON CONTRACTILITY OF MESENTERIC ARTERY

Selahattin Bora Solmaz

**Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Pediatric Surgery,
Izmir**

Introduction and Aim: Clinical and experimental studies on gastroschisis showed that fetus releases meconium into amniotic fluid and that meconium causes intestinal injury in the fetuses with gastroschisis. The mechanism of injury is not clear. In-vivo and in-vitro studies showed that meconium has an vasoconstrictor effect on umbilical vessels and Doppler flow studies of fetuses with gastroschisis showed the differences in superior mesenteric arteries supplying the intestines. Meconium has the potential of ischemia on mesenteric artery with vasoconstriction. This study aimed to determine the effects of the meconium and amniotic fluid on contractility of superior artery that supplying the intestines.

Materials and Methods: Fourty-three chicken embryos aged 18 days were used in the study. Only one mesenteric arterial preparate from each embryo prepared and suspended in the organ bath. Mesenteric arterial preparates were divided into three groups. Group 1 (Norepinephrine group, n=6) received cumulative dose of norepinephrine (10^{-9} - 10^{-4} M) and E_{max} value was determined by dose-response curve. Group 2 (Meconium group, n=30) received meconium suspension at 1/1600, 1/800, 1/400, 1/200 and 1/100 concentrations. Group 3 (Amniotic fluid group, n=8) received clear amniotic fluid. Isometric contractions of mesenteric artery were evaluated.

Results: E_{max} value for norepinephrine on dose-response curve was 10^{-4} M concentration and maximum isometric contractility response was $298,52 \pm 59,27$ mg. Maximum mean isometric contraction response in the meconium group was

159,1±41,35 mg) with 1/100 meconium concentration ,and the minimum mean isometric contraction response (98,75±49,03 mg) was found with 1/1600 meconium concentration. In the amniotic fluid group mean isometric contractility response of the mesenteric artery was found 42,1±6,6 mg .

Conclusion: Meconium causes vasoconstriction on mesenteric artery although not as much as norepinephrine. It is suggested that direct contact of the amniotic fluid with SMA in gastroschisis can cause ischemic injury in intestines by reducing the blood supply due to vasoconstriction that can be caused by meconium.

Key words: Gastroschisis, mesenteric artery, superior mesenteric artery, meconium

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastroşizis, intrauterin dönemde barsakların umbilikus lateralinde, karın ön duvarındaki bir defekten karın dışına çıkması ve gelişimini karın dışarısında tamamlamasıdır. İntrauterin dönemde karın dışında gelişen barsaklar fetüs doğduğunda genellikle kısa, kalın duvarlı ve üzeri fibrinle kaplıdır (1-4). Gastroşizisli fetüsün barsaklarında oluşan bu değişiklikler (hasarlanma), karın duvarının kapatılmasında zorluk, malabsorbsiyon, uzun süre devam eden hipoperistaltizm, nekrotizan enterokolite neden olma ve yenidoğanın kaybedilmesi gibi çeşitli klinik durumlara sebep olur (1-6).

Son yıllarda yapılan çalışmalar gastroşiziste barsak hasarının amnion sıvısı (AS) ile temas sonucu geliştiğini göstermiştir (3-5). AS içerisindeki hangi madde ya da maddelerin barsak hasarına yol açtığı araştırılmış, hayvan deneylerinde fetüsün AS içerisine mekonyum çıkardığı ve mekonyumun gastroşiziste barsak hasarına yol açtığı gösterilmiştir (3-5,7). Farklı konsantrasyonlarda mekonyum içeren AS ile civciv embriyosu gastroşizis modelinde yapılan bir çalışmada, mekonyum konsantrasyonun 1/400'den daha fazla olduğu durumda barsak hasarı oluştuğu gösterilmiştir (5). AS içerisindeki mekonyumun belirli bir konsantrasyonun üzerine çıktığında hangi mekanizma ile hasar yarattığı bilinmemektedir.

Gastroşiziste, barsaklarda iskemi yaratan bir olayın barsak hasarına yol açması mümkündür. Karın duvarındaki defektin dar olması sebebi ile barsakların bu defekt içinde sıkışarak kan dolaşımının bozulmasının barsak hasarı oluşumuna sebep olabileceği düşünülmüştür. Barsakların karın dışına çıktığı defektin boyutu ile barsaklarda oluşan hasar arasındaki ilişki araştırılmış; defektin boyutu ile hasar oluşumu arasında bir ilişki bulunamamıştır (8). Gastroşizisli fetüslerde yapılan Doppler akım çalışmalarında defektten dışarı çıkan superior mezenterik arter (SMA) segmentinde pulsatil indekste doğum öncesinde azalma olduğu gösterilmiştir (9). Volumenie ve ark. gastroşizisli fetüslerde amniotik keseye serum fizyolojik infüzyonu ile karın dışında kalan ve amnion sıvısı ile temas eden SMA akımında diastol sırasında anlamlı düzelme olduğunu göstermişlerdir (10). Karın içinde kalan SMA segmentinde ise bir fark gözlenmemiştir. AS içine verilen serum fizyolojik infüzyonunun SMA akımını düzenleyerek barsaklar üzerine yararlı etki gösterdiğini

ileri sürmüşlerdir. Ancak SMA akımı değişikliklerine hangi olayın sebep olduğu bilinmemektedir.

AS mekonyum ile boyalı bulunan fetüslerde, mekonyum teması sonucu umbilikal damarlarda nekroz geliştiği bilinmektedir (7). İn-vitro organ banyosu ile yapılan çalışmada mekonyumun izole insan umbilikal ven kesitlerinde kontraksiyona yol açtığı gözlenmiştir (11). Gastroşizisli fetüslerde Doppler akım çalışmalarında anormal umbilikal kan akımı gözlenmiş, mekonyumun umbilikal kordda vazokonstrüksiyon yaptığı gösterilmiş ve bunun sonucunda da serebral ve fetal hipoperfüzyon olabileceği öne sürülmüştür (12,13).

Normal bir fetüsün AS içerisine mekonyum çıkardığı düşünüldüğünde, gastroşizisli bir fetüste barsakları besleyen SMA'nın umbilikal damarlar üzerine vazokonstrüktör etki gösteren mekonyum tarafından vazokostrüsiyona uğratılması muhtemel gözükmemektedir. SMA'nın vasokonstrüksiyonu sonucu barsaklarda iskemi ve buna bağlı hasar oluşması hipotezi kurulabilir. AS ve mekonyumun umbilikal damarlar üzerine etkileri araştırılmış ancak SMA üzerine etkileri araştırılmamıştır. AS ve mekonyumun SMA üzerine etkilerini araştırmak amacıyla bu çalışma planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

Karın duvarı defektleri ilk defa 1634'te Pare tarafından tanımlanmıştır. Karın duvarı defektleri gastroşizis, omfalosel, ekstremit-vücut duvarı kompleksi, kalp ektopisi, kloakal ekstrofi ve Cantrell pentalojisi gibi aralarında klinik farklılıklar gösteren bir grup doğumsal hastalığı içermektedir. Rüptüre omfaloselin ilk başarılı kapatılması 1873'te Visik tarafından yapılmıştır. G. gaster (karın) ve schisis (yarık) kelimelerinden oluşan 'gastroşizis' terimi ilk olarak 19. yüzyılın sonlarında kullanılmaya başlanmıştır. Izant 1966'da gastroşiziste karın boşluğunu genişletmek için karın duvarını çekmeyi bulmuştur. 1967'de ise Schuster, silo yöntemini uygulamıştır. Karın duvarı defektli bebeklerin başarılı tedavisinde damar içi beslenme sıvılarının yaygın kullanımı mortalite ve morbiditeyi azaltmıştır.

Birçok klinik ve epidemiyolojik bulgu gastroşizisi diğer karın duvarı defektlerinden ayırır. Diğerlerinden farklı olarak gastroşiziste umbilikal kordun lateralinde, çoğunlukla umbilikal korddan normal deri dokusu ile ayrılan, tam tabaka bir karın duvarı defekti bulunur. Defekt, çoğunlukla umbilikusun sağında olup, defektin umbilikal kordun solunda yer aldığı olgular da yayınlanmıştır (14-16). Bu anomalide en sık mide ve barsaklar defektten karın dışına çıkar. Omfaloseldeki gibi barsakları kaplayan bir membran olmadığı için barsaklar amnion sıvısı içerisinde yüzer. Temas süresine bağlı olarak barsak duvarında ödem, kalınlaşma, fibrin birikimi ve yapışıklıklar oluşur. Omfaloselde ise defekt umbilikusun bulunması gereken yerdedir. Karın dışına çıkan organları saran membran umbilikal kord ile devam etmektedir. Karın içi organlar bir membranla örtülüdür ve AS ile temas etmezler.

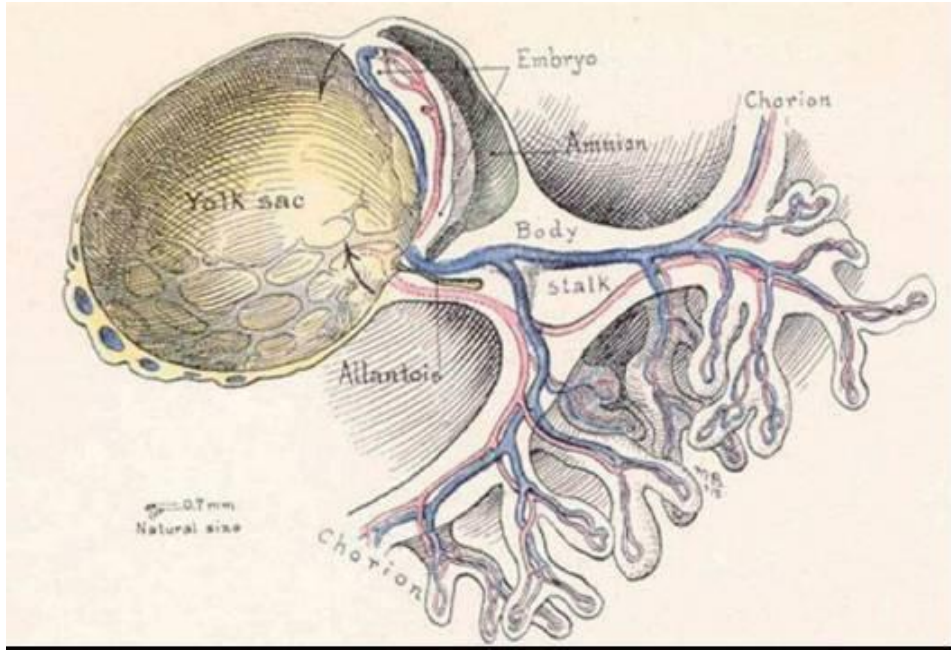
2.1. Embriyoloji

2.1.1. Ventral Karın Duvarı Embriyolojisi

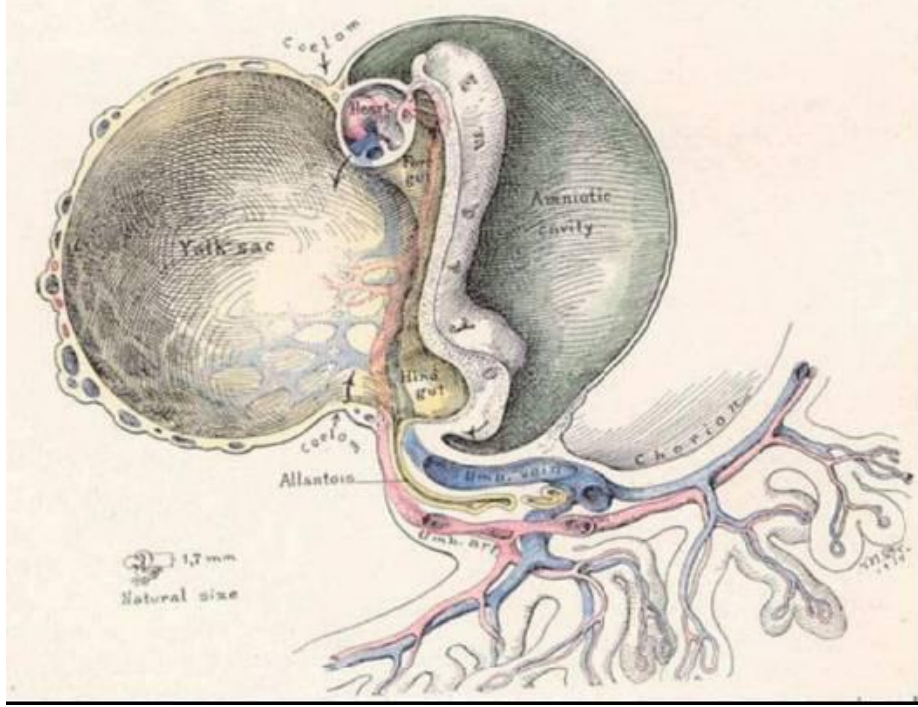
Gelişimin 3. haftasında embriyo bir disk görünümündedir. Dorsalde amniotik kese ile devam eden ektoderm, ventralde sarı kese ile devam eden endoderm ve iki tabakanın arasında mezoderm olmak üzere üç tabakadan oluşur (Şekil 1). Bu aşamada ektodermden daha sonra nöral tüpü oluşturacak olan nöral katlantılar belirir. Mezodermden ortada iskeleti oluşturacak notokord, her iki yanda somit ve nefronlar

gelişir. Periferde mezoderm, amniyotik keseyi ve sarı keseyi birbirinden ayıran ekstraembriyonik mezenşim olarak devam eder. Ekstraembriyonik mezenşim, primitif amniyon zarı ve sarı kesenin birleşim yerinde yoğunlaşarak bu iki keseyi birbirinden ayıran bir boşluk olan ekstraembriyonik sölomu oluşturur. Bu yoğunlaşma ve ayrılma, embriyonik mezenşim bölümünde de olur ve intraembriyonik sölom oluşur. Böylece germinal diskin lateral laminaları, embriyonik mezenşimin ektoderm tarafındaki yoğunlaşmasından oluşan dorsal somatik tabaka (somatoplör) ve endoderm tarafındaki yoğunlaşmasından oluşan ventral somatik tabaka (splanknoplör) olmak üzere ikiye ayrılır.

Gelişimin bu aşamasında eş zamanlı olarak ektodermal disk her iki lateral kenardan karın duvarını oluşturmak üzere ventrale doğru katlantı oluşturur (Şekil 2). Ektoderm ve mezodermal proliferasyon bu aşamayı kolaylaştırır. Ektodermin ventral



Şekil 1 : Gestasyonun 16-17. günlerinde sarı kese embriyo ve amnion boşluğundan daha geniştir. Erken embriyogenezde ventral duvar gelişimi kranial, kaudal ve iki lateral katlantının oluşumuyla başlamaktadır.

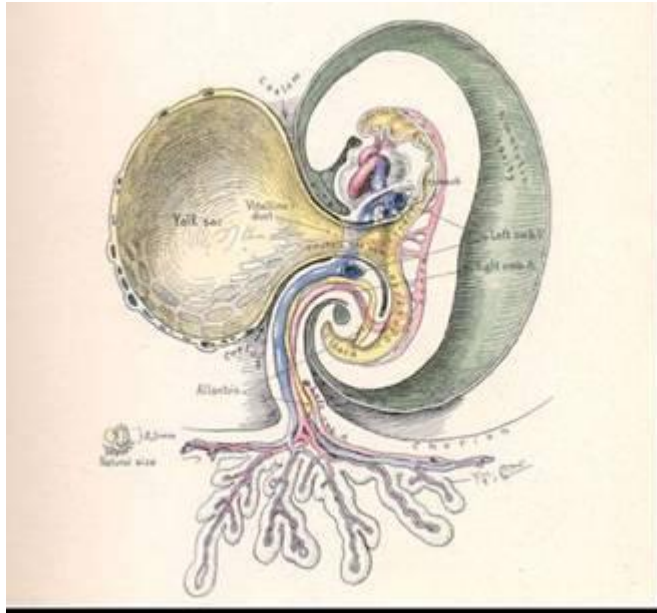


Şekil 2 : Gestasyonun yaklaşık 20. gününde amnion sarı kesenin sapını daraltacak şekilde embriyoyu sarmaya başlar. Omfalomezenterik (vitellin) damarlar sarı kesenin sapı içerisindedir.

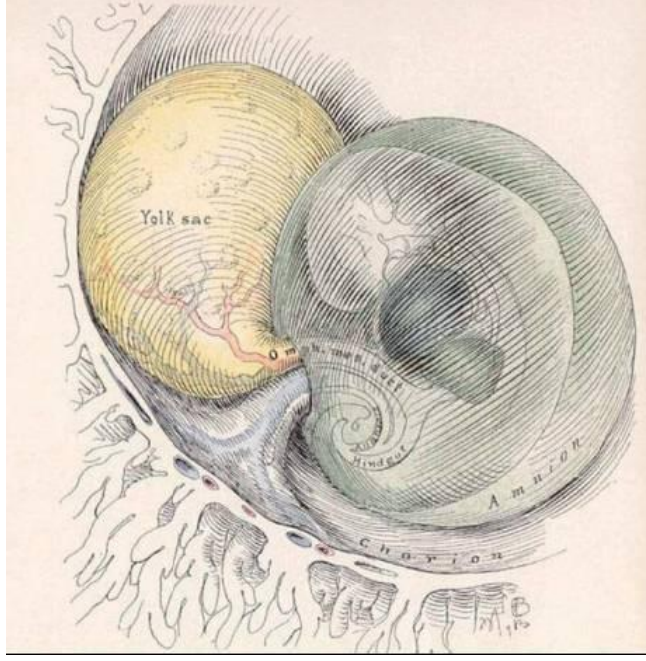
hareketi ile kranial, kaudal ve her iki laterale olmak üzere dört katlantı oluşur. Anteriorda yer alan kranial (sefalik) katlantıdan farinks, özefagus ve mideyi oluşturacak olan ön barsak gelişir. Splanchnik tabaka kalp, büyük damarlar ve ön bağırsağı kapatır. Somatik tabaka torasik ve epigastrik duvarı ve septum transversumunu oluşturur. Kaudal katlantı son barsak ve allantoisi içine alır. Splanchnik tabaka son barsağı örter. Somatik tabaka ileride barsağı oluşturacak olan allantoisi kapsar ve karın alt duvarını oluşturur. Lateral katlantıların splanchnik ve somatik tabakaları orta bağırsağı örter ve lateral karın duvarını meydana getirir. Bu dört katlantının apeksini ileride oluşacak umbilikal kord oluşturur. Splanchnik tabaka sarı kesenin duvarı ile birlikte bir açıklıktan dışarı doğru uzanır. Bu açıklık ileride vitellin kanalını oluşturur. Katlantıların somatik tabakaları embriyoyu saran amniyotik kese duvarına uzanır. İntraembriyonik sölom ekstraembriyonik sölom ile bir süre ilişkidir. Daha sonra ekstraembriyonik sölom kaybolur. Karın duvarındaki ventral hareketle, yaklaşık 22-24. günlerde sarı kese ve beden sapı olmak üzere birbirinden bağımsız iki yapı oluşur (Şekil 3). Bu saplar etrafındaki açıkçık vitellin kanal ve arterler,

allantois ve intra-ekstraembriyonik boşluğu birbirine bağlayan kanaldan oluşan umbilikal halkayı oluşturur (17).

Katlanma evresinin sonucu vitellin kanal daralır ve bağlayıcı sap ile karşı karşıya temas haline geçer. Post-konsepsiyonel 27. günde halen birbirinden ayrı iki yapı olmakla birlikte, vitellin kanalın çapı bağlayıcı saptan daha küçüktür (Şekil 4). Beşinci post-konsepsiyonel haftanın başında (yaklaşık 29. günde), sarı keseye vitellin kanal ile bağlanan primer intestinal halkayı oluşturacak barsak tüpü uzamaya başlar. İntestinal halkanın eksenini, bu bölgedeki birçok vitellin arter dalının birleşimiyle oluşan süperior mezenterik arterdir. Yine post-konsepsiyonel beşinci haftada vitellin kanal ve bağlayıcı sap umbilikal kordu oluşturmak üzere oldukça yakınlaşır ve birleşme yaklaşık 37. günde tamamlanır (Şekil 5,6). Bu birleşmeden sorumlu etkenler muhtemelen vücut katlantılarının hareketi ve artan amnion sıvısıdır. Aminotik boşluk genişledikçe, amnion sıvısı umbilikal kord ile temas etmeye başlar. Bu aşamada orta barsağın uzaması embriyonun büyümesinden daha hızlıdır ve abdominal kavite hepsini alamaz. Onuncu haftaya kadar barsakların büyük kısmı umbilikal kordun içinde bulunur. On birinci haftada tüm barsaklar karın içine döner. Çekum, epigastrik bölgede yer alır. On ikinci haftada rotasyon tamamlanarak çekum sağ alt kadrana

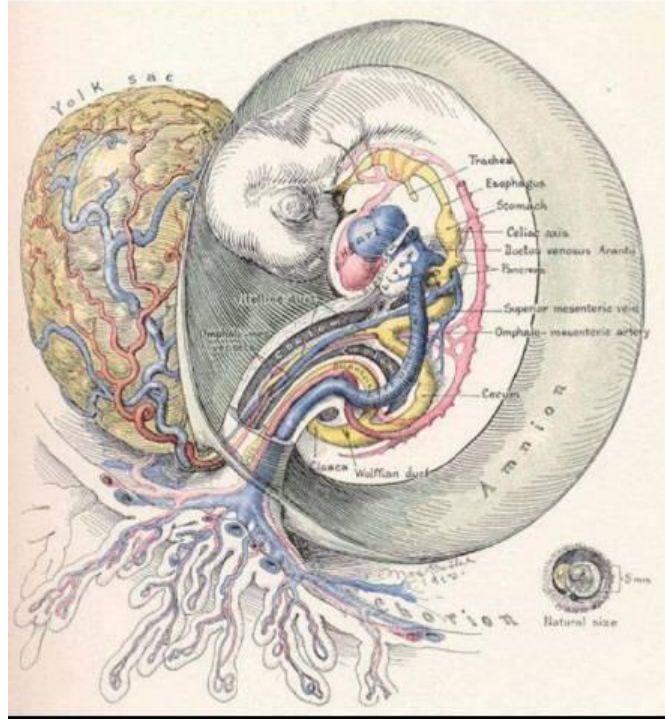


Şekil 3 : Gestasyonun 16-17. günlerinde, ventral katlanmayla birbirinden ayrı iki yapı olan sarı kese ve beden sapı oluşur.

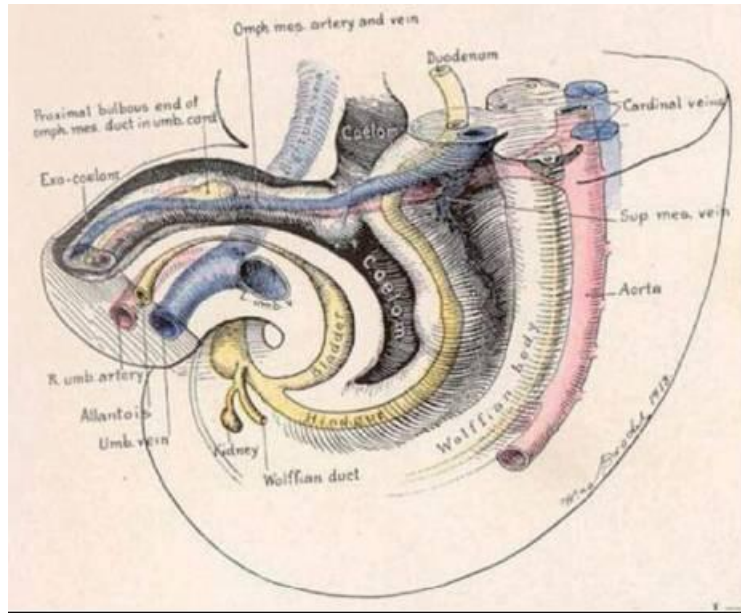


Şekil 4 : Postkonsepsiyonel 26-27. günlerde sarı kese, bağlantıyı sağlayan saptan daha dardır. Beden ve sarı kese saptarı birbirinden ayrı iki yapıdır. Giderek daralan sarı kesenin sapı vitellin kanal adını alır.

yerleşir. Çekumun fiksasyonu 12. haftadan doğuma kadar herhangi bir dönemde olabilir. Gastroşizis ve omfaloselde ise barsaklar karın boşluğu dışında olduklarından rotasyonlarını tamamlayamazlar. Bu yüzden malrotasyon omfalosel ve gastroşizise eşlik eden bir durumdur. Gelişimin 12. haftasında amniotik boşluğun korionik boşluğu kapatacak kadar genişlemesiyle amnion ile korionun birleştiği düşünülür. İki sapın birleşimiyle vitellin kanal proksimalde orta barsak distalde ise sarı keseye bağlı olarak umbilikal kord içine yerleşir. İplik şeklindeki bu kanal barsakla bağlantısını sürdürürken amniotik boşluğun koriona doğru genişlemesiyle oblitere olur. Bazen bu kanal oblitere olmaz ve Meckel divertikülünü oluşturur (18).



Şekil 5 : 5. gestasyonel haftanın başında vitellin kanalla sarı keseye bağlanan barsak tüpü uzamaya başlar. Gestasyonun 5. Haftasında sarı kese ve beden sapı birleşmeye başlar.



Şekil 6 : Gestasyonun 37. gününde sarı kese ve beden sapının birleşmesi tamamlanır. Bazen bu birleşme sonrası orta barsak vitellin kanala bağlı kalır. Vitellin kanal umbilikal sap içerisinde kalır.

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

2.1.2. Gastroşiziste Embriyolojik Hipotezler: Patogenez

İnsan ve hayvanlarda ventral duvar oluşumu kanıta dayalı araştırmalara dayanmakta olup tam olarak anlaşılammıştır. Günümüz literatüründe gastroşizisi açıklayacak beş hipotez yer almaktadır.

- 1- Post-konsepsiyonel dördüncü haftadan sonra teratojen maruziyetine bağlı mezenşimal (somatoplevral) farklılaşma yetersizliği (Duhamel, 1963) (19)
- 2- Fizyolojik herniasyon evresinde ya da daha geç bir dönemde amniotik membranın umbilical kord tabanından yırtılması (Shaw, 1975) (20)
- 3- Sağ umbilical venin anormal devaskülarizasyonuna bağlı, paraumbilikal bölgede defekte neden olan mezenşimal gelişim yetersizliği (deVries, 1980) (21)
- 4- Omfalomezenterik arterin kesintiye uğramasıyla umbilical kord tabanında enfarkt ve nekroz gelişimine bağlı paraumbilikal defect oluşumu (Hoyme ve ark., 1981) (22)
- 5- Ventral duvar oluşumu sırasında bir ya da daha fazla katlanma aşamasındaki gelişme geriliğine bağlı karın duvarı defekti oluşması ve barsakların fitiklaşması (Feldkamp ve ark., 2007) (23)

Birçoğu embriyolojik kanıtlara dayanmakla birlikte, halihazırdaki teorilerin hiçbirisi gastroşizis embriyopatogenezini tam olarak açıklayamamaktadır.

2.2. Etiyoloji

Gastroşizis ve omfalosel etyolojisi çok açık değildir. İlgili çalışmalarda, gebelikte kullanılan bazı vazoaaktif ilaçların gastroşizis oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. Torfs ve ark. İki farklı siklooksigenaz inhibitörü olan asetilsalisilik asit ve ibuprofen kullanımının önemli ölçüde riski arttırdığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte dekonjestan sınıfı ilaçlardan psödoefedrin, fenilpropanolamin, oksimetazolin ve efedrinin gastroşizis riskini arttırdığını bulmuşlardır (24).

Alkol, sigara ve uyuşturucu madde (kokain, marijuana) kullanan annelerin bebeklerinde de gastroşizis görülme sıklığının artmış olduğu kaydedilmiştir (25-27).

Genetik faktörlerle ilgili Torfs ve ark. Kaliforniya'da yapmış oldukları 57 gastroşizis ve 506 sağlıklı yenidoğanı içeren çalışmada 32 gende polimorfizmin gastroşizise yatkınlık oluşturduğunu saptamışlardır. Bu genler anjiogenezis, damar bütünlüğü, inflamasyon, yara iyileşmesi, dermal ve epidermal yapılanmadan sorumludur. ICAM1 gly298arg, NOS3 glu298asp, NPPA 2238T>C ve ADD1 gly460trp heterozigot varyantların gastroşizisle bağlantısı olduğu saptanmıştır. NPPA ve ADD1 genlerinde homozigot varyantlar gastroşizis için yüksek risk oluşturmaktadır. Torfs ve ark. bununla birlikte, NOS3, NPPA ve ADD1 gen varyantları taşıyan sigara içen anne bebeklerinin yüksek risk taşıdığını saptamışlardır (28).

Anne beslenmesinin de gastroşizis oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir. Gebelikte düşük vücut kitle indeksi (<22kg/m²) ve annenin yetersiz beslenmesinin (düşük protein ya da çinko alımı) gastroşizisle ilişkisi bildirilmiştir (29-31).

2.3. Epidemiyoloji

Gastroşizisin toplam görülme sıklığı 10.000 canlı doğumda birdir. Epidemiyolojik veriler, son yıllarda gastroşizis prevalansının arttığını ve genç anne bebeklerinde, özellikle 20 yaşından genç gebeliklerde insidansın arttığını göstermektedir (32-37). Serilerde çeşitlilik göstermekle birlikte, gastroşiziste erkek/kız oranı 1,0 – 1,32 arasında değişmektedir (38-41).

2.4. Klinik

Gastroşiziste barsaklar normal lokalizasyonda olan umbilikal kordun sağındaki küçük bir defektten karın dışına çıkar. Defekt dört cm'den küçüktür. Nadiren, umbilikal kordun solunda da görülebilmektedir. Karın duvarı kasları iyi gelişmiş olup, defekt ile kord arasında sıklıkla ince bir cilt köprüsü de bulunur. Barsakları saran bir kese ya da defekt kenarında kese artığı bulunmaz. Doğumda barsaklar normal görünümdeyken, yaklaşık 20 dakika sonra ödemlenir ve üzerinde fibrin plakları belirir. Barsak segmentleri arasında, bazen segmentlerin ayırt edilmesini zorlaştıran yapışıklıklar görülebilir. Defekt üzerinde, antenatal volvulusa bağlı kapalı bir orta barsak artığı bulunduğu da bildirilmiştir (42,43). Genellikle mide, ince barsaklar ve

kolon evissere olur. Karaciğeri içermesi çok nadirdir. Testis, uterus, adneksler ve mesane eviserasyonu da bildirilmiştir.

Gastroşizisli bebekler intrauterin dönemde stres altındadır ve sıklıkla preterm doğarlar; doğum sonrası solunum sıkıntısı eşlik eder. Bunun yanında term yenidoğanlar da gestasyonel yaşlarına göre dşuk doğum ağırlıklıdır (44-46).

2.5. Eşlik Eden Doğumsal Anomaliler

Bir orta hat anomalisi olan omfaloselde eşlik eden anomaliler çok sıktır. Bunlar Cantrel pentalojisi, Beckwith-Wiedemann sendromu, trizomi sendromları vs.'dir. Gastroşiziste gastrointestinal sistem anomalileri dışında ek anomaliler nadirdir. Omfalosel ve gastroşizis vakalarının hemen hepsinde değişen derecelerde intestinal rotasyon anomalileri, vardır. Gastroşizisle birlikte %10-15 oranında intestinal atreziler görülür. Gastrointestinal sistem anomalilerinden Meckel divertikülü ve intestinal duplikasyon da rapor edilmiştir. Atrezilerin nedeni vasküler hasar ve buna bağlı barsak iskemisidir. Barsağın ve mezenterinin kuk çaplı defekte sıkışmasının iskemiye ve intestinal atreziye yol açtığı ne sürülmüştür. Barsaklar kısa, inflame ve ödemlidir. Barsaklardaki kısalma, eşlik eden anomalilerden çok barsaktaki histopatolojik değişikliklerin sonucunda görülür; gastroşizisin bir komponentidir ve geriye dnebiyen bir olaydır. Gastroşizis onarımı yapılmış hastalarda, başka nedenlerle yapılan geç laparotomilerde barsakların uzadığı görülmüştür.

2.6. Antenatal Tanı ve Yaklaşım

Antenatal tanı ve tedavi prognoz açısından çok önemlidir. Obstetrikte ultrasonografinin yaygın kullanımı ile birlikte antenatal tanı konulan gastroşizis olguları artmıştır. Fetüsün karın boşluğu gebeliğin 10. haftasından itibaren ultrasonografide görülebilir. Barsakların karın boşluğuna dönüşü 12. haftada olduğu için bu haftadan itibaren karın duvarı defektinin varlığı fark edilebilir. Omfaloselde ultrasonografik olarak barsakların üzerinde ekojen bir kese bulunduğu ve kesenin umbilikal kord ile devam ettiği görülmektedir. Gastroşiziste ise barsakların paraumbilikal bir defekttten dışarı çıktığı ve amniyon sıvısı içinde serbest olarak yzduğu görülür. Ultrasonografi defektin çapı ve evissere olan organlar hakkında bilgi

verir. Diğer defektlerin tanınmasında da yardımcıdır. Omfalosel saptanınca diğer anomalılar de araştırılmalı kromozomal anomaliler açısından amniyosentez yapılmalıdır. Gastroşiziste ise amniyosentez gerekli değildir.

Ultrasonografik olarak gastroşizisteki barsak hasarının amniyotik sıvıyla temas süresiyle doğru orantılı olarak arttığı gözlenmiştir. Antenatal ultrasonografinin barsak hasarı varlığına göre erken doğum veya doğumun beklenmesi kararına yardımcı olabileceği öne sürülmüştür. Karın dışında kalan barsakların ultrasonografik olarak dilatasyon derecesi önemli bir prognostik gösterge olarak kabul edilmekle birlikte bu kriterin sensitivitesi ve spesivitesinin düşük olduğunu bildiren yayınlar da vardır (47-57). Akciğer matürasyonu tamamlandıktan sonra barsakların AS ile uzun süreli temasını önlemek için yapılan elektif sezaryanlarda yaşam şansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (56). Preterm doğumlardan sonra eklenen sepsis gibi prematürite sorunları nedeniyle günümüzde çok erken doğum önerilmemektedir (58).

2.7. Antenatal Tedavi

Gastroşiziste intraamniotik mekonyumun barsaklar üzerindeki zararlı etkisi, intraamniotik mekonyum konsantrasyonu düşürülerek engellenebilmektedir. AS'ndaki mekonyum konsantrasyonunu düşürmek için üç yöntem bulunmaktadır. Yöntemlerden ilki Aktuğ tarafından tanımlanmış olup, AS'nın serum fizyolojik ile değiştirilmesine dayanmakta ve 'amniotik sıvı değişimi' olarak bilinmektedir (2,59-61). Daha sonra tarif edilen ikinci yöntem ise oligohidramniozu tedavi etmek veya mekonyum aspirasyon sendromunu engellemek için jinekologlar tarafından kullanılmakta olan bir yöntem olup Fransız çocuk cerrahları tarafından oligohidramniozun eşlik ettiği gastroşizis olgularına uyarlanmıştır. Bu yöntem amniotik boşluğa serum fizyolojik verilmesine dayanmakta ve 'amniyofüzyon' olarak adlandırılmaktadır (62-65). İntraamniotik mekonyum konsantrasyonunu azaltmak amacı ile üçüncü bir yöntem Akgür tarafından tanımlanmış olup, fetal diürezin intramniotik diüretik ile uyarılmasına dayanmaktadır (66). AS hacminin normal olduğu gastroşizisli olgularda AS değişimi uygulanabilmektedir. Yöntem insanlarda ilk olarak Aktuğ tarafından gerçekleştirilmiştir. Değişim sırasında her defasında 50 ml olmak üzere, 8-12 kez AS aspire edilip yerine ılık serum fizyolojik verilmekte ve işlem iki

haftada bir tekrarlanmaktadır (59). AS değişim sırasında AS'nin kısmi olarak serum fizyolojik ile değiştirilmesi içerdiği mekonyum miktarını azaltmaktadır.

Amniyoinfüzyon ise sadece oligohidramniozu olan gastroşizisli olgularda uygulanabilmektedir (62,64,65). Oligohidramniozun derecesine göre, gerekli miktarda serum fizyolojik amniotik boşluğa verilmekte ve böylece AS seyrelmekte, mekonyum konsantrasyonu da buna bağlı olarak azalmaktadır.

Akgür tarafından tanımlanan üçüncü yöntemde ise intramniotik diüretik ile fetal diürezin uyarılmasına dayanmaktadır (66). Deneysel olarak koyunlarda intraamniotik furosemid enjeksiyonun fetal diürezi uyararak AS hacmini arttırdığı (67). Bu çalışmaların ışığında gebe tavşanlarda intraamniotik furosemid enjeksiyonunun intraamniotik maddelerin klirensini arttırdığı gösterilmiştir (66).

Tanımlanan her üç tedavi yönteminde de AS içerisindeki mekonyum konsantrasyonun azalmasına bağlı, gastroşizisli fetüsün barsaklarında hasarlanma en aza inmektedir. Antenatal tedavinin postnatal dönemdeki tedaviyi kolaylaştırdığı ve hastanede kalış süresini önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir (62-65).

2.8. Postnatal Tedavi

Tedavinin ilk basamağı gastroşizisli bebeğin cerrahi merkeze taşınmasıdır. Antenatal gastroşizis tanısı konulmuş ise doğum, ocuk cerrahisi bölümü olan bir merkezde gerçekleşmelidir.

Gastroşiziste karın dışında bulunan organlardan hızla ısı ve sıvı kaybı olur. Bebek hipovolemi ve hipotermiden korunmalıdır. Yitirilen sıvıyı karşılamak için bebeğe mutlaka damar yolu açılmalı, uygun sıvı-elektrolit tedavisine başlanmalıdır. İdrar ıkışı ve asit-baz dengesi düzeltilmeli ve antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Kusmayı önlemek ve barsakları boşaltmak için nazogastrik sonda takılmalıdır. Mezenterik basıyı önlemek için bebek sağ yanına yatırılmalıdır. Hipotermiyi önlemek için hasta küvöz ile transport edilmelidir. Bu mümkün değil ise karın dışındaki barsaklar steril bir örtü ile kaplanabilir veya üzerleri steril ılık serum fizyolojik ile ıslatılmış tamponla kapatılabilir. Böylelikle sıvı ve ısı kayıpları azaltılacaktır.

2.9. Cerrahi Tedavi

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

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

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

Cerrahi tedavide kullanılan en son yöntemlerden biri Bianchi ve arkadaşlarının uyguladığı, anestezi vermeden barsak ve karın dışındaki diğer organların defektten karın içine konulmasıdır (68). Bu seride başarılı sonuçlar bildirilmiştir. İntrauterin tedavi yöntemleri barsak hasarlanmasını ve dolayısıyla barsakların hacmini azaltarak redüksiyonu kolaylaştırmaktadır. Böylelikle cerrahi tedavi minimal invaziv yönde ilerlemektedir.

2.10. Postoperatif Dönemde Karşılaşılan Sorunlar

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

Geliştirilen son antenatal tedavi yöntemleri barsakların hasarlanmasını engelleyip bu sorunları en aza indirmeyi amaçlamaktadır. Barsakların hacmi çok fazla olmadığı için karın içi basıncın çok fazla artmayacağı ileri sürülmektedir. İntestinal disfonksiyonun daha kısa sürede geri dönmesi ve damar içi beslenme süresinin kısılacağı dolayısıyla damar içi beslenme sıvılarına bağlı komplikasyonların görülme sıklığının azaltılabileceği düşünülmektedir. Böylece morbidite ve mortalitenin olumlu yönde etkilenmesi beklenmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında, deney hayvanı araştırmaları etik kurulundan alınan 14/2009 protokol numaralı izin sonrası yapıldı.

Tavuk yumurtalarının 37,5°C ısı ve %80 nem oranında inkübasyonu ile 21 günlük kuluçka süresinden sonra civciv ortaya çıkar. Bu çalışmada 18 günlük embriyonlu tavuk yumurtaları (*Gallus domesticus*) kullanıldı. Çalışmada toplam 43 adet döllenmiş tavuk embriyosu kullanıldı. Her embriyodan bir adet mezenterik arter (MA) preparatı hazırlandı. Yumurta açıldıktan sonra 20 dakika içerisinde disseke edilmiş MA preparatları çalışma kapsamına alındı.

Çalışmada kullanılan steril mekonyum, postgestasyonel 24 saat içerisindeki sağlıklı ve term insan yenidoğanından %1'lik klorheksidin ile yapılan perianal temizlik sonrası idrar toplama torbası ile elde edildi. Steril amnion sıvısı, fetal anomali saptanmayan, term, sağlıklı gebeliklerden transamniotik olarak elde olundu. Çalışmada kan veya mekonyumla boyanmış amnion sıvısı kullanılmadı.

Yapılan deneyde mikrocerrahi aletleri ve 10x büyütme operasyon mikroskopu kullanıldı. Mezenterik arter bulunarak bir mikropenset yardımı ile disseke edildi ve dört mm'lik segment çıkarılarak Krebs-Henseleit solüsyonu içine koyuldu.

Mezenterik arter preparatları üç gruba ayrıldı;

Grup 1 (Norepinefrin grubu; n=6): Bu gruptaki MA preparatlarının izometrik kasılma yanıtları MA'da vazokonstriksiyon yapması beklenen bir ajan olan norepinefrin (NE) (Arterenol flakon 1mg/mL, Aventis Pharma, Paris, Fransa) ile değerlendirildi. Dokular kümülatif dozda (10^{-9} - 10^{-4} M) NE ile kasılarak doz yanıt eğrisi elde edildi.

EC₅₀ : Maksimum cevabın %50'sini oluşturan ilaç konsantrasyonudur.

E_{maks} : Dokuya zarar verilmeden, o dokunun vereceği maksimum izometrik kasılma yanıtını oluşturan konsantrasyondur.

Norepinefrin için EC₅₀ değerinin bulunması : Elde edilen doz yanıt eğrisinden NE için tespit edilen EC₅₀ değeri bulundu.

Norepinefrin için E_{maks} değerinin bulunması: Maksimum doz, artan konsantrasyonda uygulanan test maddesine maksimum cevap alındıktan sonra

konsantrasyonun artırılmasına karşın doku yanıtının azalmaya başladığı konsantrasyondur. NE için E_{maks} değeri doz yanıt eğrisi çizilerek hesaplandı.

Grup 2 (Mekonyum grubu; n=30): Sırasıyla 1/1600, 1/800, 1/400, 1/200 ve 1/100 konsantrasyonlarda Krebs-Henseleit solüsyonu ile hazırlanmış mekonyum süspansiyonlarının verilmesiyle oluşan beş alt grubun izometrik kasılma yanıtları değerlendirilmiştir. Bu grup kapsamındaki her alt grup altı adet MA preparatının izometrik kasılma yanıtlarını içermektedir.

Grup 3 (Amnion sıvısı grubu; n=8): Bu grup, amnion sıvısı verilerek izometrik kasılma yanıtları değerlendirilen MA preparatlarından oluşmaktadır.

Dokuların hazırlanması:

Mezenterik arter preparatları, Krebs-Henseleit (118 mM NaCl, 4,8 mM KCl, 2,5 mM CaCl₂, 1,2 mM MgSO₄, 24 mM NaHCO₃, 1,2 mM KH₂PO₄, 11 mM glukoz, 0,01 mM Na₂EDTA; pH 7,4) solüsyonu içinde çevre yağ ve bağ dokusundan temizlenerek 4 mm genişliğinde segmentler hazırlandı (Resim 1). Mezenterik arter preparatları, organ banyosuna asılmadan önce tartıldı. Hazırlanan segmentler Krebs-Henseleit içeren 10 ml'lik organ banyolarına damar lümeninden geçirilen kilitli çengeller ile asıldı (Resim 2, 3, 4). Banyo solüsyonu 37°C'de sabit tutularak % 95 O₂ ve %5 CO₂ karışımı ile gazlandırıldı. Dokular 0.5 g izometrik gerilim altında 15'er dakika aralıklarla Krebs-Henseleit solüsyonu değiştirilerek 30 dakika dinlendirildi.



Resim 1.

Resim 1. Mezenterik arter preparatlarının organ banyosuna asılmadan önce görünümü



Resim 2.

Resim 2. Mezenterik arter preparatlarının kilitli çengellere geçirilmesi



Resim 3.



Resim 4.

Resim 3 ve 4. Mezenterik arter preparatları kilitli çengellerle organ banyosuna asıldıktan sonra %95 O₂ ve % 5 CO₂ ile gazlandırıldı.

Her çalışma grubunda, MA preparatlarına vazokonstriktif etki göstermesi beklenen madde verilmeden önce preparatların canlılığını test etmek ve verilecek ajana maksimum kasılma yanıtı alabilmek için preparatlara sırasıyla 20, 40 ve 80 mM KCl verilerek izometrik kasılma ve gevşeme oluşturuldu. KCl ile oluşan izometrik kasılma yanıtları değerlendirildi. Her MA preparatının 80 mM KCl'ye verdiği yanıt maksimum

yanıtla verilen vazokonstriktif etkili maddedeyle oluşturulan izometrik kasılma yanıtı karşılaştırıldı.

İzometrik kasılma yanıtı May transdüserler (MAY Polwin 97, Acquisition Software, Ankara, Türkiye) aracılığıyla, Biopac programına aktararak değerlendirildi.

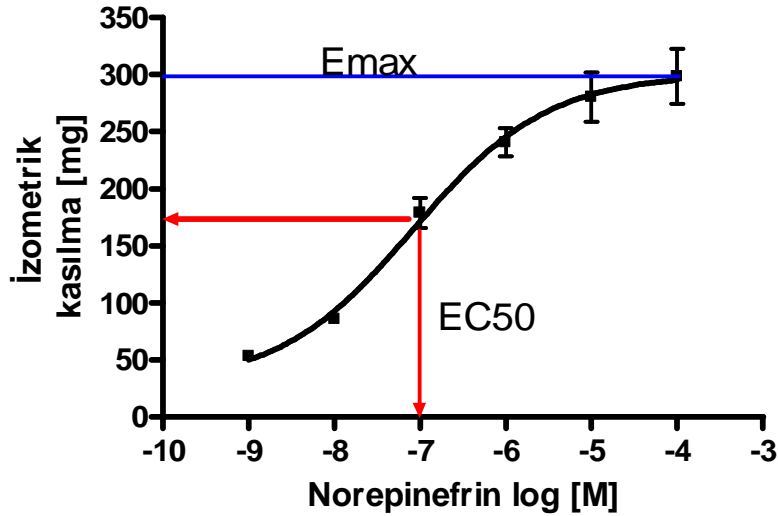
Veriler bilgisayarda GraphPad Prism 4 Project programında analiz edildi. Birinci grupta MA preparatlarının kümülatif dozda eklenen NE'e verdikleri izometrik kasılma yanıtı ile sigmoidal doz yanıt grafiği oluşturuldu. Elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılığı GraphPad programında ANOVA non parametrik varyans analiz yöntemi ile değerlendirildi. Post-hoc istatistiksel analiz ise Bonferroni çoklu karşılaştırma yöntemi ile yapıldı.

4.BULGULAR

Çalışmada kullanılan MA preparatları ağırlıklarının 0,0028-0,0035 gr (ort 0,0032 ± 0,0003) arasında olduğu saptandı.

Grup 1 (Norepinefrin grubu; n=6):

Mezenterik arter preparatlarına kümülatif dozda (10^{-9} - 10^{-4} M) NE verilerek fetal MA'nın doza bağlı kasılma yanıtları ile sigmodial doz cevap eğrisinde NE için EC_{50} değeri 10^{-7} M, NE için E_{maks} değeri 10^{-4} M olarak bulundu. Bu konsantrasyonda NE ile MA'da oluşan maksimum izometrik kasılma yanıtı 300,5 mg olarak saptandı (grafik 1).



Grafik 1. Norepinefrinin artan konsantrasyonlarıyla MA preparatlarının doz yanıtı grafiği

Norepinefrinin artan konsantrasyonlarıyla MA'da oluşan izometrik kasılma yanıtları elde edildi (Tablo 1). Mezenterik arter preparatları üzerinde NE ile oluşturulan maksimum izometrik kasılma yanıtları ortalaması $298,52 \pm 59,27$ mg olarak saptandı.

Tablo 1. Norepinefrinin artan konsantrasyonlarıyla MA'da oluşan izometrik kasılma yanıtları ortalaması

NE Konsantrasyonu (M)	MA'da elde edilen izometrik kasılma (mg) (Ort. ± SD)
10^{-9}	53,22 ± 4,76
10^{-8}	85,48± 6,34
10^{-7}	178,87± 31,86
10^{-6}	240,77± 30,23
10^{-5}	280,25± 52,56
10^{-4}	298,52± 59,27

Grup 2 (Mekonyum grubu; n=30):

Mekonyum alt gruplarında her bir MA preparatına yalnızca tek bir konsantrasyonda mekonyum süspansiyonu eklenerek oluşturulan izometrik kasılma yanıtları değerlendirildiğinde. Mezenterik arterde kaydedilen maksimum izometrik kasılmanın 1/100 mekonyum konsantrasyonunda gerçekleştiği görüldü. Bu konsantrasyondaki maksimum izometrik kasılma yanıtı 224,5 mg olarak kaydedildi (Tablo 2). En yüksek ortalama izometrik kasılma yanıtı ($159,1 \pm 41,35$) 1/100 mekonyum konsantrasyonunda, en düşük ortalama izometrik kasılma yanıtı ($98,75 \pm 49,03$) ise 1/1600 mekonyum konsantrasyonunda elde edildi (Tablo 2).

Tablo 2. Mekonyumun farklı konsantrasyonlarına MA'nın verdiği izometrik kasılma yanıtları; maksimum ve ortalama izometrik kasılma değerleri

Mekonyum Konsantrasyonu	MA'da mekonyum ile elde edilen maksimum izometrik kasılma (mg)	MA'da elde edilen izometrik kasılma (mg) Ortalama ve \pm SD*
1/1600	153,75	98,75 \pm 49,03
1/800	164,75	100,04 \pm 49,94
1/400	185,25	113,4 \pm 50,99
1/200	206	140,625 \pm 39,98
1/100	224,5	159,1 \pm 41,35

*p>0,05 farklı mekonyum konsantrasyonlarında elde edilen izometrik kasılma yanıtları birbiriyle karşılaştırıldığında

Mekonyum grubunda, konsantrasyona bağlı izometrik kasılma yanıtları arasındaki farkları saptamak amacıyla yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Post-hoc analiz yapıldığında mekonyum gruplarında, konsantrasyonlara bağlı izometrik kasılma yanıtları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Grup 3 (Amnion sıvısı grubu; n=8):

Amnion sıvısı grubunda, MA preparatlarının amnion sıvısına verdiği izometrik kasılma yanıt ortalaması 42,1 \pm 6,6 mg olarak saptandı.

Çalışmada NE, mekonyum ve amnion sıvısı gruplarında elde edilen maksimum izometrik kasılma yanıtlarının ortalamaları, 80 mM KCl ile oluşturulan maksimum izometrik kasılma yanıtları ortalaması ile karşılaştırıldı (Tablo 3).

Tablo 3. 80 mM KCl ile NE, mekonyum ve amnion sıvısının MA'da oluşturduğu izometrik kasılma yanıtlarının karşılaştırması

<i>Etkin madde</i>	<i>Etkin madde ile maksimum izometrik kasılma (mg)</i> <i>Ortalama ve ± SD</i>	<i>80 mM KCl ile maksimum izometrik kasılma (mg)</i> <i>Ortalama ve ± SD</i>	<i>Etkin madde ile maksimum izometrik kasılmanın 80 mM KCl ile maksimum izometrik kasılmaya oranı (%)</i> <i>Ortalama ve ± SD</i>
NE	298,52± 59,27	246,6±43,7	124±32
Mekonyum	159,1 ± 41,35	246,1±43,7	65±7,5*
Amnion	42,1±6,6	265±31	16±3,75**

* p<0,001 80 mM KCL'ye göre mekonyumla maksimum izometrik kasılma yüzdeleri NE grubu ile karşılaştırıldığında ve p<0,001 80 mM KCL'ye göre mekonyumla maksimum izometrik kasılma yüzdeleri amnion sıvısı grubu ile karşılaştırıldığında

** p<0,001 80 mM KCL'ye göre amnion sıvısıyla izometrik kasılma yüzdeleri NE grubu ile karşılaştırıldığında

Mekonyum grubunda, norepinefrin grubunda yapıldığı gibi dokulara kümülatif dozda mekonyum verilemediği ve amnion sıvısı tek konsantrasyonda verildiği için çalışma grupları arasında istatistiksel bir karşılaştırma yapabilmek için her MA preparatının 80 mM KCL'ye verdiği maksimum yanıt o preparatın zarar görmeksizin kasılabileceği maksimum izometrik kasılma yanıtı olarak kabul edildi. Bu gruplarda elde edilen izometrik kasılma yanıtları 80 mM KCL kasılma yanıtlarıyla yüzde yanıt değerleri ile karşılaştırıldı. MA üzerinde 80 mM KCl ile oluşturulan izometrik kasılma yanıtı % 100 kabul edildiğinde, NE'nin maksimum % 124, mekonyumun % 65 ve amnionun % 16 izometrik kasılma yanıtı oluşturduğu saptandı.

5.TARTIŞMA

Amoury ve ark. gastroşizisli on insan yenidoğanın barsak spesimenlerini histopatolojik olarak incelediğinde, tüm spesimenlerde mukoza, submukoza, muskularis ve ganglion hücrelerinin normal olduğunu, serozal tabakada yoğun fibrin ve kollajenden oluşan kabukla karakterize hasar oluştuğunu saptamışlardır (69). İntrauterin dönemde oluşan barsak hasarı gastroşizisin redüksiyonu sonrası (ameliyat yada Bianchi yöntemi ile) önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (3). Bu nedenle gastroşiziste intrauterin dönemde oluşan barsak hasarının derecesi, prognozu anlamlı ölçüde etkilemektedir (57). Son yıllarda yapılan çalışmalar, gastroşiziste gelişen barsak hasarının intrauterin dönemde barsakların AS ile teması sonucu geliştiğini göstermiştir (3-5). AS deri ve gastrointestinal sistem mukozası gibi doğal olarak temas ettiği dokulara zarar vermez. Fakat anomalili fetüslerde normalde temas etmemesi gereken dokular ile temas ettiğinde hasar oluşturur. Gastroşiziste gözlenen barsak hasarı ve miyelomeningoselde oluşan sinir dokusu hasarı buna örnektir (70-72).

AS içerisindeki hangi madde ya da maddelerin barsak hasarına yol açtığına yönelik çalışmalar sürmektedir. Gastroşizisli gebelerin amnion sıvılarında ağırlıklı olarak nötrofiller ve değişen oranlarda monositler olmak üzere akut inflamatuvar hücreler gösterilmiş, sağlıklı gebelerin amnion sıvılarında ise inflamatuvar hücre saptanmamıştır (1). Amnion sıvı değişimi uygulanan gastroşizisli gebelerin amnion sıvı örnekleri biokimyasal olarak incelendiğinde kronik inflamasyon göstergesi olan ferritin ve bunun yanında amilaz, lipaz gibi mekonyum içerisinde bulunan sindirim sistemi enzimlerinin kontrol gruplarına göre yüksek olduğu kaydedilmiştir (57,73). Fetal intestinal obstrüksiyona bağlı komplike olmuş gebeliklerde enzim seviyelerinin düşük olması, bu enzimlerin amnion sıvısına fetal defekasyonla geçtiğini düşündürmektedir (74,75). İnsan fetüsleri üzerindeki anatomik çalışmada, anal kanalda mekonyum varlığı gösterilmiştir (76). Hayvan deneylerinde fetüsün AS içerisine mekonyum çıkardığı ve mekonyumun gastroşiziste barsak hasarına yol açtığı gösterilmiştir (3-5,7,70). Gastroşiziste barsak hasarı mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalarda ise mekonyumla boyalı amnion sıvısının barsaklarda değişen derecelerde inflamasyon, düz kasların kalınlığında artış ve mukozal hasarlanma oluşturduğu ve doğum sonrası dönemde barsak hipomotilitesinin ortaya çıktığı

saptanmıştır (2-4,6,60,69,70,77-79). Gastroşizis saptanan gebeliklerde amniotik sıvıda güçlü inflamatuvar kemokinler olan ve mekonyum içerisinde yüksek konsantrasyonda bulunan IL-6 ve IL-8 düzeylerinin kontrol gruplarına göre yüksek olduğu saptanmıştır (1,79). Mekonyum içerisindeki bu maddelerden hangisi ya da hangilerinin hasardan sorumlu olabileceği bilinmemekle birlikte 1/400 mekonyum konsantrasyonunun barsak hasarı oluşturduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (5). Mekonyumun hangi mekanizma ile barsak hasarına yol açtığı ise henüz bilinmemektedir.

Langer ve ark. 1990 yılında, gastroşiziste barsak hasarının yalnızca amniotik sıvı ile temasa bağlı olmadığını, iskemi yaratan bir olayın da barsak hasarına yol açabileceğini düşünmüşlerdir (6). Fetal koyun gastroşizis araştırmalarından yola çıkarak karın duvarındaki defektin dar olması sebebi ile barsakların bu defekt içinde sıkışarak kan dolaşımının bozulmasının barsak hasarı oluşumuna sebep olabileceği sonucuna varmışlardır (77). Yine, karın duvarındaki dar defekte sıkışan barsakların iskemik hasara uğradığı hipotezi ile Albert ve ark. tavşan fetüsleri üzerinde, iki farklı genişlikte karın duvarı defektini oluşturarak yaptıkları gastroşizis çalışmasında barsak hasar derecesi ile defekt genişliği arasında ilişki olmadığını kaydetmişlerdir (8). Gastroşizisli fetüslerde yapılan Doppler akım çalışmalarında defektten dışarı çıkan SMA segmentinde pulsatil indekste doğum öncesinde azalma olduğu gösterilmiştir (9). Volumenier ve ark. gastroşizisli fetüslerde amniotik keseye serum fizyolojik infüzyonu ile karın dışında kalan ve amnion sıvısı ile temas eden SMA akımında diastol sırasında anlamlı düzelme olduğunu göstermişlerdir (10). Karın içinde kalan SMA segmentinde ise anlamlı bir akım farkı gözlenmemiştir. AS içine verilen serum fizyolojinin SMA akımını düzenleyerek barsaklar üzerine yararlı etki gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Ancak SMA akımı değişikliklerine hangi olayın sebep olduğu bilinmemektedir.

AS mekonyum ile boyalı bulunan fetüslerde, mekonyum teması sonucu umbilikal damarlarda nekroz geliştiği bilinmektedir (7). İn-vitro organ banyosu ile yapılan çalışmada mekonyumun izole insan umbilikal ven kesitlerinde kontraksiyona yol açtığı gözlenmiştir (11). Gastroşizisli fetüsler üzerindeki Doppler akım çalışmalarında anormal umbilikal kan akımı gözlenmiş, mekonyumun umbilikal kordda vazokonstrüksiyon yaptığı gösterilmiş ve bunun sonucunda da serebral ve

fetal hipoperfüzyon olabileceği öne sürülmüştür (12,13). AS ve mekonyumun umbilikal damarlar üzerine etkileri araştırılmış ancak SMA üzerine etkileri araştırılmamıştır. Torf ve ark.'larının gastroşizis üzerine yaptıkları çalışmalarda psödoefedrin, fenilpropanolamin, oksimetazolin ve efedrin gibi vazoaaktif etkili dekonjestan sınıfı ilaçların gastroşizis riskini arttırdığını saptamış olmaları gastroşizis etiopatogenezinde ve oluşan barsak hasarında iskeminin de rol alabileceği hipotezine yakınlaştırmaktadır (24). Normal bir fetüsün AS içerisine mekonyum çıkardığı düşünüldüğünde, gastroşizisli bir fetüsta barsakları besleyen SMA'nın umbilikal damarlar üzerine vazokonstrüktör etki gösteren mekonyum tarafından vazokostrüsiyona uğratılması muhtemel gözükmektedir.

Çalışmamızda mekonyum grubunda, mekonyumun hasar oluşturan eşik değer konsantrasyonunun 1/400 olduğunun gösterilmesi üzerine dokulara bu konsantrasyonun altındaki ve üstündeki konsantrasyonda mekonyum süspansiyonu verilerek izometrik kasılma elde edildi. Mekonyumun 1/1600 konsantrasyondan itibaren MA'da izometrik kasılma yanıtı oluşturduğu saptandı. MA preparatlarının değişen mekonyum konsantrasyonlarına verdiği ortalama yanıtlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, yüksek ve düşük konsantrasyonlara karşılık anlamlı bir yanıt artışının olmadığı saptandı. Mekonyum grubu yanıtları NE grubuyla karşılaştırıldığında, mekonyumun MA'da izometrik kasılma oluşturduğu ancak, MA'da NE kadar etkin bir vazokonstriksiyon oluşturmadığı saptandı. Amnion grubundaki izometrik kasılma yanıtları NE ve mekonyum gruplarıyla karşılaştırıldığında, amnionun MA üzerinde istatistiksel anlamlı bir izometrik kasılma yanıtı oluşturmadığı görüldü. Ancak amnion sıvısıyla da MA'da zayıf izometrik kasılma olduğu saptandı.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER:

Gerek inflamatuvar mekanizmalara yönelik, gerekse bizim çalışmamız incelendiğinde gastroşiziste barsak hasarından mekonyumun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu çalışma temelinde, mekonyumun içerdiği proteinler ve lipid yapılar eter fazı, soğuk alkol fazı, asetik asid fazı ya da mikrodializ yöntemleri ile moleküler fazlara ayrıştırılarak mekonyum içerisinde hasara neden olabilecek madde ya da maddeler tanımlanabilir.

Çalışmada kullanılan berrak amnion sıvısının mekonyum içermediği kabul edilmiş olsa da fetal defekasyonun fizyolojik olduğu dikkate alındığında berrak amnion sıvısının da düşük konsantrasyonlarda mekonyum içerdiği ve amnion sıvısı grubundaki zayıf izometrik kasılma yanıtlarının mekonyuma bağlı olabileceği söylenebilir. Mekonyum grubunda 1/1600 gibi düşük konsantrasyonda bile izometrik kasılma oluşturması, mekonyumun MA'da çok daha düşük konsantrasyonlarda vazokonstriksiyona neden olabileceğini düşündürmektedir.

Mekonyumun MA üzerinde NE kadar olmasa da vazokonstriksiyon yanıtı oluşturduğu saptandı. Gastroşiziste amnion sıvısıyla doğrudan temas eden SMA'da mekonyumla oluşabilecek vazokonstriksiyonun barsaklara kan akımını azaltarak iskemik hasara yol açabileceği düşünülmektedir. Ancak, MA'da kan mekonyumla kan akımının azaldığını gösterecek daha ileri araştırmalara gerek duyulmaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. Morison JJ, Klein N, Chitty LS, et al: Intra-amniotic inflammation in human gastroschisis: possible aetiology of postnatal bowel dysfunction. *BJOG* 1998;105:1200-4.
2. Aktug T, Erdağ G, Kargı A, et al: Amnio-Allantoic fluid Exchange for the prevention of Intestinal damage in gastroschisis: An experimental study on chick embryos. *J Pediatr Surg* 1995;30:384-7.
3. Pinto JC, Tavares ML, Baptista MJ, et al: Meconium dependence of bowel damage in gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2002;37:31-5.
4. Olguner M, Akgür FM, Api A, et al: The effects of intraamniotic human neonatal urine and meconium on the intestines of the chick embryo with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2000;35:458-61.
5. Api A, Olguner M, Hakguder G, et al: Intestinal damage in gastroschisis correlates with the concentration of intraamniotic meconium. *J Pediatr Surg* 2001;36:1811-5.
6. Langer JC, Bell JG, Castillo RO, et al: Etiology of Intestinal damage in gastroschisis, II. Timing and reversibility of histological changes, mucosal function, and contractility. *J Pediatr Surg* 1990;25:1122-6.
7. Miller PW, Coen RW, Benirschke K: Dating the time interval from meconium passage to birth. *Obstet Gynecol* 1985;66:459-62.
8. Albert A, Sancho MA, Julia V, et al: Intestinal damage in gastroschisis is independent of the size of the abdominal defect. *Pediatr Surg Int* 2001;17:116-9
9. Abuhamad AZ, Mari G, Cortina RM et al: Superior mesenteric artery Doppler velocimetry and ultrasonographic assesment of fetal bowel in gastroschisis: A prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:985-90
10. Volumenie JL, Lagauise P, Guiourdenche J, et al. Improvement of mesenteric artery Doppler velocitometry by amnio-infusion in fetal gastroschisis. *Prenat Diagn* 2001;21:1171-4

11. Pickens J, Toubas PL, Hyde S, et al. In vitro model of human umbilical venous perfusion to study the effects of meconium staining of umbilical cord. *Biol Neonate* 1995;67:100-8
12. Alschuler G, Hyde S: Meconium induced vasoconstriction: A potential cause of cerebral and other fetal hypoperfusion and poor pregnancy outcome. *J Child Neurol* 1989;4:137-42
13. Robinson JN, Abuhamad AZ, Evans AT. Umbilical artery Doppler velocitometry waveform abnormality in fetal gastroschisis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:356-8
14. Tóth PP, Kimura K. Left-sided gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1993;28:1543-4.
15. Melikoglu M, Karagüzel G, Ogüş M, et al. A gastroschisis-like abdominal wall defect in the left hypochondrium. Case report and literature review. *Eur J Pediatr Surg* 1998;8:52-4.
16. Fraser N, Crabbe DC. An unusual left-sided abdominal-wall defect. *Pediatr Surg Int* 2002;18:66-7.
17. Sadler TW. Langman's medical embryology, 9th edition. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins 2004. P 135, 311.
18. Opitz JM, Schultka R, Göbbel L. Meckel on developmental pathology. *Am J Med Genet A* 2006;140:115-28.
19. Duhamel B. Embryology of exomphalos and allied malformations. *Arch Dis Child* 1963;38:142-7
20. Shaw A. The myth of gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1975;10:235-44.
21. deVries PA. The pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. *J Pediatr Surg* 1980;15:245-51.
22. Hoyme HE, Higginbottom MC, Jones KL. The vascular pathogenesis of gastroschisis: intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. *J Pediatr* 1981;98:228-31.
23. Feldkamp ML, Carey JC, Sadler TW. Development of gastroschisis: review of hypotheses, a novel hypothesis, and implications for research. *Am J Med Genet A* 2007;143:639-52.

24. Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology* 1996;54:84-92.
25. Torfs CP, Velie EM, Oechsli FW, et al. A population-based study of gastroschisis: demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors. *Teratology* 1994;50:44-53.
26. Sarda P, Bard H. Gastroschisis in a case of dizygotic twins: the possible role of maternal alcohol consumption. *Pediatrics* 1984;74:94-6.
27. Drongowski RA, Smith RK Jr, Coran AG, et al. Contribution of demographic and environmental factors to the etiology of gastroschisis: a hypothesis. *Fetal Diagn Ther* 1991;6:14-27.
28. Torfs CP, Christianson RE, Iovannisci DM, et al. Selected gene polymorphisms and their interaction with maternal smoking, as risk factors for gastroschisis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76:723-30.
29. Jones KL, Benirschke K, Chambers CD. Gastroschisis: etiology and developmental pathogenesis. *Clin Genet* 2009;75:322-5.
30. Lam PK, Torfs CP, Brand RJ. A low pregnancy body mass index is a risk factor for an offspring with gastroschisis. *Epidemiology* 1999;10:717-21.
31. Torfs CP, Lam PK, Schaffer DM, et al. Association between mothers' nutrient intake and their offspring's risk of gastroschisis. *Teratology* 1998;58:241-50.
32. Kazaura MR, Lie RT, Irgens LM, et al. Increasing risk of gastroschisis in Norway: an age-period-cohort analysis. *Am J Epidemiol* 2004;159:358-63.
33. Hougland KT, Hanna AM, Meyers R, et al. Increasing prevalence of gastroschisis in Utah. *J Pediatr Surg* 2005;40:535-40.
34. Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, et al. The incidence of gastroschisis: is also increasing in Spain, particularly among babies of young mothers. *BMJ* 2006;332:424.
35. Mastroiacovo P, Lisi A, Castilla EE. The incidence of gastroschisis: research urgently needs resources. *BMJ* 2006;332:423-4.
36. Laughon M, Meyer R, Bose C, et al. Rising birth prevalence of gastroschisis. *J Perinatol* 2003;23:291-3.

37. Williams LJ, Kucik JE, Alverson CJ, et al. Epidemiology of gastroschisis in metropolitan Atlanta, 1968 through 2000. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:177-83.
38. Goldbaum G, Daling J, Milham S. Risk factors for gastroschisis. *Teratology* 1990;42:397-403.
39. Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, et al. Omphalocele and gastroschisis in Europe: a survey of 3 million births 1980-1990. EUROCAT Working Group. *Am J Med Genet* 1995;58:187-94.
40. Byron-Scott R, Haan E, Chan A, et al. A population-based study of abdominal wall defects in South Australia and Western Australia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998;12:136-51.
41. Hsu CC, Lin SP, Chen CH, et al. Omphalocele and gastroschisis in Taiwan. *Eur J Pediatr* 2002;161:552-5.
42. Bhatia AM, Musemeche CA, Crino JP. Gastroschisis complicated by midgut atresia and closure of the defect in utero. *J Pediatr Surg* 1996;31:1288-9.
43. Davenport M, Haugen S, Greenough A, et al. Closed gastroschisis: Antenatal and postnatal features. *J Pediatr Surg* 2000;36:1834-7.
44. Blakelock R, Upadhyay V, Kimble R, et al. Is a normally functioning gastrointestinal tract necessary for normal growth in late gestation? *Pediatr Surg Int* 1998;13:17-20.
45. Blakelock RT, Upadhyay V, Pease PW, et al. Are babies with gastroschisis small for gestational age? *Pediatr Surg Int* 1997;12:580-2.
46. Fries MH, Filly RA, Callen PW, et al. Growth retardation in prenatally diagnosed cases of gastroschisis. *J Ultrasound Med* 1993;12):583-8.
47. Pryde PG, Bardicof M, Treadwell MC, et al, Evans MI. Gastroschisis: can antenatal ultrasound predict infant outcomes? *Obstet Gynecol* 1994;84:505-10.
48. Langer JC, Khanna J, Caco C, et al. Prenatal diagnosis of gastroschisis: development of objective sonographic criteria for predicting outcome. *Obstet Gynecol* 1993;81:53-56.

49. Brun M, Grignon A, Guibaud L, et al: Gastroschisis: Are prenatal ultrasonographic findings useful for assessing the prognosis? *Pediatr Radiol* 1996;26:723-726.
50. Adra AM, Landy HJ, Nahmias J, et al: The fetus with gastroschisis: Impact of route of delivery and prenatal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:540-546.
51. Bond SJ, Harrison MR, Filly RA, et al. Severity of intestinal damage in gastroschisis: correlation with prenatal sonographic findings. *J Pediatr Surg* 1988;23:520-5.
52. Babcock CJ, Hedrick MH, Goldstein RB, et al. Gastroschisis: can sonography of the fetal bowel accurately predict postnatal outcome? *J Ultrasound Med* 1994;13:701-6.
53. Lenke RR, Persutte WH, Nemes J. Ultrasonographic assessment of intestinal damage in fetuses with gastroschisis: is it of clinical value? *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:995-8
54. Albert A, Julia MV, Morales L, et al. Gastroschisis in the partially extraamniotic fetus: experimental study. *J Pediatr Surg* 1993;28:656-9.
55. How HY, Harris BJ, Pietrantonio M, et al. Is vaginal delivery preferable to elective cesarean delivery in fetuses with a known ventral wall defect? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1527-34.
56. Alsulyman OM, Monteiro H, Ouzounian JG, et al. Clinical significance of prenatal ultrasonographic intestinal dilatation in fetuses with gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:982-4.
57. Burc L, Volumenie JL, de Lagausie P, et al. Amniotic fluid inflammatory proteins and digestive compounds profile in fetuses with gastroschisis undergoing amnioexchange. *BJOG* 2004;111:292-7.
58. Snyder CL. Outcome analysis for gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1999;34:1253-6.
59. Aktuğ T, Demir N, Akgür FM, et al. Pretreatment of gastroschisis with transabdominal amniotic fluid exchange. *Obstet Gynecol* 1998;91:821-3.

60. Aktuğ T, Uçan B, Olguner M, et al. Amnio-allantoic fluid exchange for the prevention of intestinal damage in gastroschisis. III: Determination of the waste products removed by exchange. *Eur J Pediatr Surg* 1998;8:326-8.
61. Aktuğ T, Uçan B, Olguner M, et al. Amnio-allantoic fluid exchange for prevention of intestinal damage in gastroschisis II: Effects of exchange performed by using two different solutions. *Eur J Pediatr Surg* 1998;8:308-11.
62. Dommergues M, Ansker Y, Aubry MC, et al. Serial transabdominal amniocentesis in the management of gastroschisis with severe oligohydramnios. *J Pediatr Surg* 1996;31:1297-9.
63. Luton D, de Lagausie P, Guibourdenche J, et al. Influence of amniocentesis in a model of in utero created gastroschisis in the pregnant ewe. *Fetal Diagn Ther* 2000;15:224-8.
64. Luton D, de Lagausie P, Guibourdenche J, et al. Effect of amniocentesis on the outcome of prenatally diagnosed gastroschisis. *Fetal Diagn Ther* 1999;14:152-5.
65. Sapin E, Mahieu D, Borgnon J, et al. Transabdominal amniocentesis to avoid fetal demise and intestinal damage in fetuses with gastroschisis and severe oligohydramnios. *J Pediatr Surg* 2000;35:598-600.
66. Hakgüder G, Akgür FM, Olguner M, ve ark. İntraamniyotik furosemid verilmesi intraamniyotik maddelerin klirensini artırabilir mi? XVIII. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresinde sunulmuştur. Antalya Ekim 2000.
67. Brace RA. Fetal blood volume, urine flow, swallowing, and amniotic fluid volume responses to long-term intravascular infusions of saline. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1049-54.
68. Bianchi A, Dickson AP, Alizai NK. Elective delayed midgut reduction-No anesthesia for gastroschisis: Selection and conversion criteria. *J Pediatr Surg* 2002;37:1334-6.
69. Amoury RA, Beatty EC, Wood WG, et al. Histology of the intestine in human gastroschisis--relationship to intestinal malfunction: dissolution of the "peel" and its ultrastructural characteristics. *J Pediatr Surg* 1988;23:950-6.

70. Akgür FM, Ozdemir T, Olguner M, et al. An experimental study investigating the effects of intraperitoneal human neonatal urine and meconium on rat intestines. *Res Exp Med (Berl)* 1998;198:207-13.
71. Heffez DS, Aryanpur J, Hutchins GM, et al. The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury. *Neurosurgery* 1990;26:987-92.
72. Heffez DS, Aryanpur J, Rotellini NA, et al. Intrauterine repair of experimental surgically created dysraphism. *Neurosurgery* 1993;32:1005-10.
73. Çağlar M, Hakgüder G, Ateş O, et al. Amniotic fluid ferritin as a marker of intestinal damage in gastroschisis: a time course experimental study. *J Pediatr Surg* 2007;42:1710-5.
74. Kleijer WJ, Janse HC, van Diggelen OP, et al. Amniotic fluid disaccharidases in the prenatal detection of cystic fibrosis. *Prenat Diagn* 1985;5:135-43.
75. Morin PR, Potier M, Dallaire L, et al. Prenatal detection of intestinal obstruction: deficient amniotic fluid disaccharidases in affected fetuses. *Clin Genet* 1980;18:217-22.
76. Abramovich DR, Gray ES. Physiologic fetal defecation in midpregnancy. *Obstet Gynecol* 1982;60:294-6.
77. Langer JC, Longaker MT, Crombleholme TM, et al. Etiology of intestinal damage in gastroschisis. I: Effects of amniotic fluid exposure and bowel constriction in a fetal lamb model. *J Pediatr Surg* 1989;24:992-7.
78. Srinathan SK, Langer JC, Blennerhassett MG, et al. Etiology of intestinal damage in gastroschisis. III: Morphometric analysis of the smooth muscle and submucosa. *J Pediatr Surg* 1995;30:379-83.
79. Aktuğ T, Hoşgör M, Akgür FM, et al. End-results of experimental gastroschisis created by abdominal wall versus umbilical cord defect. *Pediatr Surg Int* 1997;12:583-6.
80. Luton D, De Lagausie P, Guibourdenche J, et al. Prognostic factors of prenatally diagnosed gastroschisis. *Fetal Diagn Ther* 1997;12:7-14.

8.EKLER

Ek 1