

# Hirschsprung enterokoliti (HEK)

Ahmet ÇELİK<sup>®</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

## Öz

Hirschsprung enterokoliti (HEK) halen pre ve postop morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Bu makalede etioloji, patogenezi, tanı ve tedavi seçenekleri ayrıntılarıyla gözden geçirilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Hirschsprung hastalığı, Hirschsprung enterokoliti, enterokolit

## Abstract

### Hirschsprung's-associated enterocolitis (HAEC)

Hirschsprung's-associated enterocolitis (HAEC) remains to be the frequent cause of pre- and post-operative morbidity and mortality. In this article the etiology, pathogenesis, modes of diagnosis and treatment of HAEC will be reviewed in detail.

**Keywords:** Hirschsprung disease, Hirschsprung's disease Enterocolitis, Enterocolitis

## Giriş

1886 yılında Harald Hirschsprung, Uluslararası Berlin Çocuk Hastalıkları Kongresi'nde, doğumdan itibaren kabızlık, rektumda dilatasyon olmadan kolon dilatasyonu (megakolon) olan 2 hasta sunmuş, bu hastaların en sonunda distansiyon, diyare ve kilo kaybı/dehidratasyon tablosunda kaybedildiğini bildirmiştir. Bu öykülerden anlaşıldığına göre her iki hasta da Hirschsprung Enterokoliti (HEK) nedeniyle kaybedilmiştir<sup>(1)</sup>.

Tanımlandığından günümüze Hirschsprung hastalığı (HH) halen etiyojisi, patofizyolojisi ve tedavisini anlamaya geliştirmeye çalıştığımız bir hastalık olmaya devam etmektedir. Bu araştırmalar; HH altında yatan genetiği, tanı metotlarını, tedavi yöntemlerini geliştirmemize olanak sağlamıştır. Buna rağmen, halen bir kısım hastada bağırsak disfonksiyonu, kabızlık, inkontinans ve enterokolit gibi sorunlar devam etmektedir. HEK'de son 10-15 yılda önemli bir araştırma ilgi alanı olmuştur, buna ilişkin yüzlerce yayın, araştırma yapılmıştır<sup>(1)</sup>.

HEK, Hirschsprung hastalığının (HH) en ciddi ve potansiyel yaşamı tehdit edici komplikasyonudur<sup>(2)</sup>. 1992'de Carniero bu durumu diyare, distansiyon, ateş, kolik karın ağrısı, letarji ve kanlı dışkılama ile

giden bir sendrom olarak tanımlamıştır<sup>(3)</sup>. Son yıllarda yoğun bakım şartlarının iyileşmesiyle birlikte, HEK mortalitesi belirgin düşmüş olmakla birlikte, halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir<sup>(2)</sup>.

## Sıklık

HEK sıklığı %17-50 arasında farklı oranlarda verilmektedir. Bunun ana nedeni tanıda farklı kriterlerin kullanılmış olmasıdır<sup>(4)</sup>. Vieten'in yaptığı derlemede, ortalama oranın %25 olduğu saptanmıştır<sup>(4)</sup>. HH'nin cerrahi tedavisi sonrası sıklık da %5-35 civarındadır. Erken postop veya daha sonraları da görülebilir<sup>(5-7)</sup>. Yineleyen HEK atakları sıklığı da %5,5-42 olup, zamanla sıklık azalır ve kaybolur<sup>(3,8,9)</sup>. HEK sıklığının son 40 yılda giderek azaldığını görüyoruz. Bunun temel nedeni de HH tanısının daha etkin ve zamanlı konabilmesine bağlanmaktadır<sup>(1)</sup>.

## Mortalite-morbidite

Günümüzde HH'nin mortalitesi düşüktür ve ana neden HEK'dir<sup>(2,4)</sup>. 1980 öncesi yayınlarda bu oranlar %30-39 lara kadar bildirilmekteydi<sup>(4)</sup>. Yoğun bakım koşullarının düzelmesi HEK mortalitesinde de belirgin düzelme sağlamıştır<sup>(4)</sup>. Ancak HEK önemli bir morbidite nedeni olarak durmaktadır<sup>(2,3,9,10,11,73)</sup>. Sendromik ve uzun segment hastalarında mortalite

Alındığı tarih: 28.11.2018

Kabul tarihi: 03.12.2018

Yazışma adresi: Prof. Dr. Ahmet Çelik, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, 35100 - İzmir - Türkiye  
e-mail: celikahmet969@gmail.com

Yazarların ORCID IDs bilgileri:  
A.Ç. 0000-0001-9558-1677

riski fazladır. Down sendromunda mortalite %33'e kadar bildirilmiştir <sup>(12)</sup>. Erken ve doğru tanı uzamış ve sorunlu hastane yatışlarının önüne geçebilir <sup>(4)</sup>.

## RİSK FAKTÖRLERİ (Tablo 1)

Tablo 1. HEK gelişiminde etiyoloji-risk faktörleri.

---

<b>• Anormal enterik sinir sistemi</b> İntestinal bariyer difonksiyonu-musin salgısında bozulma Bağırsak mikrobiyotası-mikroorganizmalar İmmun bozukluk-SIgA eksikliği Genetik yatkınlık-predispozisyon
<b>• Genel-Preop Risk Faktörleri</b> Tanı yaşı: Yenidoğanlarda 1 haftadan uzun süren gecikmiş tanı Gecikmiş mekonyum pasajı Başvuru şekli: HEK atağı ile başvuru Trizomi 21 birlikteliği Uzun segment HH Kız cinsiyet Genetik faktörler-aile öyküsü Birlikte ek anomaliler (kardiyak, renal, GÜ, GİS, Santral sinir sistemi)
<b>• Postop Risk Faktörleri</b> Uzun segment hastalık Aşamalı operasyonlar-tartışmalı Operasyon tipi-tartışmalı Mekanik nedenler Anorektal stenoz-Anastomoz darlığı NID (nöronal intestinal displazi)-hipoganglionozis İASA (İnternal anal sfinkter akalazyası) Aganglionik segment PT Transizyonel alan PT Diğer mekanik etkiler (Duhamel poşu, kolonik dönme, katlanma, vb.) Önceki EK atakları: Defonksiyone stoma:

---

**Tanı yaşı-yenidoğanda 1 haftadan uzun süren gecikmiş tanı:** Enterokolit gelişen yenidoğanlarda ortalama yaştan 16 gün olduğu ve bunun enterokolit olmayan gruba göre daha uzun olduğu ortaya konmuştur <sup>(4,8,10,13,14)</sup>.

**Gecikmiş mekonyum pasajı:** HEK gelişen olguların ilk mekonyum pasaj zamanı daha uzun bulunmuştur. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada, bu süre HEK grubunda uzun bulunmakla beraber, anlamlı fark saptanmamıştır <sup>(11)</sup>.

**Başvuru şekli:** Hastanın HEK ile gelmesi önemli bir mortalite nedeni ve risk grubu olarak belirtilmiştir <sup>(8)</sup>, infantların %5-24'ünün ilk semptom olarak HEK ile başvurduğu <sup>(15,16)</sup> ve bu grubun en riskli grup olduğu da belirtilmiştir <sup>(9)</sup>.

**Trizomi 21 birlikteliği:** Carniero bu grup hastalarda

HEK sıklığını belirgin fazla olarak (%50) saptamıştır <sup>(3)</sup>. Bu durum diğerlerince de doğrulanmıştır <sup>(10,13,17-19,69,73)</sup>.

**Uzun segment HH:** Bazı yazarlar belirgin farklı olduğunu ortaya koyarken <sup>(10,19-21)</sup> bazıları bunu doğrulamamıştır <sup>(7,13,22)</sup>.

**Genetik faktörler-aile öyküsü:** Genetik yatkınlığı olan ailelerin tanımlandığı literatür verileri vardır. Bu grup hastalarda uzun segment HH olasılığının da arttığı belirtilmektedir <sup>(3,19)</sup>.

**Kız cinsiyet:** Bazı çalışmalarda, kızlarda HEK sıklığının erkeklere göre daha yüksek olduğu vurgulanmıştır <sup>(9,23)</sup>. Yükseklik, bazı çalışmalarda istatistiksel anlamda önemli bulunmamıştır <sup>(7)</sup>.

**Birlikte ek anomaliler (kardiyak, renal, GÜ, GİS, Santral sinir sistemi):** Birlikte diğer sistemlere ait ek hastalık olan olgularda HEK olasılığının diğer gruplara göre iki kat artmış olduğu belirtilmektedir <sup>(3)</sup>.

## POSTOP RİSK FAKTÖRLERİ

**Defonksiyone stoma:** Aslında stomanın temelde yanlış alana yapılmış olmasının bu sorunu oluşturması söz konusudur.

**Daha önce geçirilmiş enterokolit atakları:** Önceki ataklar risk olarak belirtilmiştir <sup>(8,15,16)</sup>. Buna göre erkekten oluşan HEK, savunma mekanizmalarını kalıcı olarak değiştirir ve hastayı yineleyen ataklara yatkın hale getirir. Bunu benimsemeyenler de vardır <sup>(3,13,24)</sup>. Bazılarına göre preop HEK varlığı postop HEK için de risk faktörüdür <sup>(8)</sup>.

**Operasyon tipi:** Tarihsel süreçte yayınlarda bazıları Duhamel operasyonu sonrası daha düşük EK tanımlamışlardır <sup>(3)</sup>, bazıları ise Swenson sonrası yüksek EK tanımlamışlardır <sup>(15,20,25)</sup>, işlemin anastomozun daha distale yapılmasıyla modifiye edilmesine karşın HEK görülmesi sonrası yazarlar olayın operasyon tipi veya zamanıyla ilişkisi olmadığı yorumunu getirmişlerdir <sup>(3,5,10,22)</sup>. Son yıllarda daha çok laparoskopinin değişik postop komplikasyonların görülmesi yönüyle daha az risk taşıdığı belirtilmektedir.

## Postop anatomik ve patolojik-mekanik nedenler

Postop bazı olgularda distansiyon ve HEK bulguları kaçınılmaz olmaktadır. Aslında tedavisi cerrahi olan HH'nin postop çözümlenmiş ve hastanın rahat dışkılıyor olması gerekirken bazı hastalarda bu beklentiler gerçekleşmeyebilmektedir.

**Tıkanma ve HEK:** Tıkanmanın değişik nedenleri olabilir, değişik şekillerde HEK ile ilişkilendirilmiştir. Bilindiği üzere HH, parasempatik ganglion yokluğu sonucu distal bağırsak tıkanıklığı ile giden bir dizi gelişmenin oluşturduğu klinikle tanınır.

HEK olanlarla olmayanlar arasında stenoz, striktür veya anorektal basınç farkı saptamayan çalışmalar da bildirilmiştir<sup>(11,24)</sup>. Ayrıca tek başına tıkanıklığın HEK nedeni olmayabileceğini, postPT sfinkter spazmı olmadan da HEK varlığıyla savunular olmakla birlikte<sup>(4)</sup>, tıkanma, aslında HEK etiyojisinde en önceleri suçlanan mekanizmadır; buna göre tıkanmayla gelişen bağırsak içeriğinin stazı ve dilatasyon, oluşan kliniğin en azından başlatıcı nedenidir. Kronik kısmi tıkanıklığın bağırsakta iskemiye neden olduğu belirtilmiştir<sup>(8)</sup>. Kolonda köpeklerdeki bir çalışmada kısmi tıkanıklıkla ülseratif kolit modeli oluşturulmuştur<sup>(26)</sup>.

Diğer taraftan bazı yazarlar bir HH hastasında postop olabilecek iki temel sorun tanımlanmaktadır. Bunlardan birisi soiling diğeri de distansiyon ve enterokolittir. İlginç olan bu iki kliniğin aynı hastada aynı anda görülmediği yönündeki saptamadır<sup>(27)</sup>. Postop distansiyon ve HEK in ana nedenleri de ikiye ayrılarak a. patolojik ve b. anatomik alt başlıklarıyla incelenmektedir<sup>(27)</sup>. Anatomik nedenler arasında daha çok mekanik tıkanmaya neden olan striktürler, Duhamel poşları, tıkaçıcı rektal kılıf, dilate segment bırakılmış olması, bağırsakta dönme ve katlanmalar sayılırken, patolojik nedenler ise aganglionik segmentin PT'si veya geçiş zonunun anastomoz edilmiş olması sayılmıştır<sup>(27)</sup>. Bu sayılanların mekanik etkiyle HEK için risk olduğu veya en azından riski arttırdığı savunulmaktadır.

PT sonrası anastomoz kaçığı ve sonrasındaki anastomoz darlığının HEK için risk oluşturduğu bildirilmiştir<sup>(5,13,15)</sup>. Çok merkezli bir çalışmanın sonucunda, primer pullthrough işlemi yapılmış hastalarda enterokolit gelişimi açısından risk faktörlerine ilişkin ya-

pılmış lojistik regresyon analizi ile en belirgin riskin anastomozda striktür olduğu ortaya konmuştur<sup>(28,29)</sup>. Bu durumun saptanmasıyla hasta değerlendirilmesinde gerekirse re-do işlemin de gündemde tutulması önerilmiştir<sup>(29)</sup>. Aynı çalışmada, anastomoz darlığının öngörülebilmesi için klinik bir test veya etken olmadığı, halen bunu önlemek adına da belirgin ispatlanmış bir strateji olmadığı da bildirilmiştir<sup>(29)</sup>.

**Anastomotik kaçak-striktür oluşumu:** Kaçak sıklığı %1,5-8 arasındadır. Anastomozda gerginlik, iskemi veya yetersiz sütür kaçığa yatkınlık yapan durumlardır. Distalde tıkanıklık da risk oluşturur. Diversiyon sonrası çoğu spontan kapanır. Hepsi olmamakla birlikte, striktürlerin %75'inin kaçığa bağlı olduğu bildirilmektedir<sup>(30)</sup>. Striktür oluşumu: Sıklığı %3-35 olup, çoğu dilatasyonlara yanıt verir. Çoğunda neden anastomoz iskemisi veya ayrılması, oblik yerine sirküler anastomoz yapılması, dar kılıf ve basısı ve dilatasyona uyulmamasına bağlanmaktadır<sup>(27)</sup>. Anastomozda gerginlikle, zayıf kanlanmayla veya aganglionik segment seviyesiyle ilişkisi olmadığı, küçük çocukların risk oluşturmadığı da belirtilmektedir<sup>(28)</sup>. Genellikle Swenson veya Soave sonrası görülür, Duhamel sonrası ise aganglionik kolonda biriken dışkının çekilen kolonu tıkamasıyla gelişebilir. Diğerlerinde dönmüş kolon veya Soave sonrası gelişen kaf konstrüksiyonu buna neden olabilir. Striktürler iki temel tipe ayrılabilir. Basit striktürler anastomoz alanında ılımlı daralmaya neden olur ve postop ilk birkaç haftada görülürler, basit dilatasyona yanıt verirler ve cerrahi gerektirmezler<sup>(18)</sup>. Daha inatçı olanlar ise özellikle anastomoz kaçığı sonucu gelişenlerdir ve yönetimi zor olabilir. Bunlarda re-do op gerekme olasılığı fazladır. Hackam ve ark.<sup>(5)</sup> postop EK için %32 sıklık belirtmiş ve bunun da en sık anastomoz kaçığı veya striktür ve adeziv bağırsak sorununa bağlı olduğunu ve bu durumların riski 3 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Kliniğimizde yapılmış bir çalışmada, postoperatif HEK sıklığı %22,9 ve en önemli risk faktörü anastomoz darlığı olmak üzere mekanik nedenler olarak saptanmıştır<sup>(7)</sup>. HEK epizodlarının çoğu postPT ilk 2 yıl içinde görülmektedir<sup>(18,31)</sup>.

**İnternal anal sfinkter akalazyası:** Hastalarda HH kliniği vardır. Anal kanal tıka basa gaita ile dolu olup, rektal biyopside ganglion (+) dir. Manometride rektal distansiyon sonrası anal gevşemenin olmaması internal anal sfinkter akalazyası (İASA) ve aşırı kısa

segment HH ile uyumludur <sup>(32)</sup>. PostPT internal anal sfinkter spazmı da HEK etyolojisinde suçlanmıştır <sup>(33)</sup>. Ancak bazı hastaların PT sonrası asla gevşeme refleksini kazanamadıkları da bildirilmektedir <sup>(34)</sup>. Diğer yandan klinik olarak IASA ile uyumlu ancak anorektal basıncı normal olan olguların çoğunun miyektomiden fayda gördüğü de bilinmektedir <sup>(35)</sup>. İASA tedavisi için Botox (botulinum toxin) enjeksiyonu yineleyen enterokolit olgularında yararlı bulunmuştur <sup>(36)</sup>.

**İntestinal nöronal displazi:** NID ve HD birlikteliği ilk kez 1973'te bildirilmiştir <sup>(37)</sup>. Sonraki çalışmalarda, bu birlikteliğin %30-40 civarında olduğu saptanmıştır <sup>(38,39)</sup>. Bu durum postop komplikasyonlarla ilişkili olabilir <sup>(18)</sup>. Aynı çalışmalarda, NID/HH birlikteliğinin daha fazla postop soruna neden olduğu da gösterilmiştir. NID, hastaların 1/3'ünde yaygın 2/3'ünde ise lokalize olarak tanımlanmıştır. Bu hastalar ikincil cerrahi girişim gereksinimi gösterebilmektedir. Bu sorunun primer mi yoksa sekonder mi olduğu konusu da tartışmalıdır. Dondurulmuş kesit çalışılan HE boyamalarla IND veya diğer herhangi bir disganglionozisin perop değerlendirilebilmesi olanaksızdır. Bu nedenle perop AChE boyamayı önerenler vardır <sup>(40)</sup>.

**Transizyonel zone pull-through (TZPT):** PT işleminin başarısı doğru bağırsak kısmının anastomoze edilebilmesiyle orantılıdır. Örneklemede hata veya yorumlamada hata olduğunda TZPT olasılığı artar <sup>(18)</sup>. Histolojik olarak TZ miyenterik ve submukozal pleksusta ganglion sayısında azalma ile karakterizedir. Tam değerlendirmede ayrıca ganglionların ve myenterik pleksusun sinir liflerinin polygonal düzende artmış düzensizlikler ve daha geniş yer tutuşları gösterdiği saptanabilir. TZPT sonuçları literatürde çok iyi tanımlanmamış ve tartışılmamıştır <sup>(18)</sup>.

Transizyonel zonda bağırsağın çepçevresel ganglion içeriği düzgün değildir, burada bir leading edge alanı tanımlanır ki bu alanın bir tarafta hem myenterik hem de submukozal ganglion içeriği pozitif iken, diğer tarafta ganglion içermeden normal bağırsağa uzandığı gösterilmiştir. Leading edge olarak tanımlanan alan 2.4 cm (myenterik pleksus) ve 2.1 cm (submukozal alan) civarında kabul edilmektedir <sup>(41)</sup>. Uçta ganglion sayısı bir tarafta 6 dan diğer tarafta yokluğa kadar değişkenlik gösterebilir, bu uç çoğunlukla antimezentrik sınırdaki gözlemlenir <sup>(41)</sup>. Bu anatomik değişikliklerle ilişkili olarak bir biyopsi, pozisyona bağlı olarak aynı çevresel kesitte ganglionik olabileceği gibi aganglio-

nik de olabilir <sup>(42)</sup>. Dondurulmuş kesit incelemelerde IND veya hipoganglionozis tanısı zordur, bu da TZ tanısını güçleştirir ve yetersiz veya uygun olmayan rezeksiyonun önüne geçmek için ganglion saptanan alanın en az 3 cm proksimalinden anastomoz yapılması önerilir.

**Aganglionik segmentin PT yapılması:** bunun da değişik nedenleri olabilir: 1-patoloğun hatası, 2-transizyon zonu PT, 3-PT sonrası ganglion hücre kaybı. Bu hastalarda eski patoloji piyesleri incelenmeli, yeniden bx alınmalı ve olay doğrulanmalıdır. Bu hastalarda en iyi çözüm rePT yapmaktır. Postop sorunu olan bazı olgularda rektal biyopsilerin aganglionik saptanması primer yokluk mu yoksa kazanılmış yokluk mu noktasında da tartışmalıdır.

## ETİYOLOJİ

Günümüzde HEK etyolojisini tartışmak adına bağırsak homeostazında etkin aşağıda sıralanmış potansiyel anormallikler üzerine yoğunlaşılmaktadır <sup>(1,43,44)</sup>.

- Anormal enterik sinir sistemi
- İntestinal bariyer difonksiyonu
  - Lümen
  - Mikroklimat-(mukus hattı)
  - Epitel bariyeri-sıkı bileşkeler
  - Enterik glial hücreler
  - Mast hücreleri
  - İmmatür mukoza
- Anormal içsel immün yanıt,
- Anormal microbiota.
- Genetik yatkınlık-predispozisyon

**Anormal enterik sinir sistemi:** Enterik sinir sisteminin (ESS) epithelial transport, motilite, mukozal immün defans, enteroendokrin hücrelerden bağırsak peptidlerinin salınması ve mukozal kan akımı gibi GIS fonksiyonlarının tüm aşamalarında yer aldığı ortaya konmuştur <sup>(43,70)</sup>. Bilindiği gibi HH'da distal bağırsakta parasempatik ganglionların yokluğuyla karakterize anormal enterik sinir sistemi söz konusudur <sup>(43)</sup>. HH'da ganglionik bağırsaktaki enterik sinir sisteminin bozuk olduğunu da ortaya konmuştur. ESS'deki değişiklikler HEK'in başlamasında veya devam etmesinde rol alabilir.

**Bağırsak bariyer disfonksiyonu:** Aşağıdaki alt başlıkların hepsi bağırsak bariyer fonksiyonunda rol alır. Bunların HH de bozuk olup, HEK gelişimine katkısı olduğuna inanılır <sup>(43)</sup>.

- Lümen

İlk savunma hattıdır. Mikroorganizmaların ve antijenlerin safra, mide asitleri, pankreatik sıvılarla parçalanması, antijenlerin elimine edilmesi burada olur. Kommensal organizmalar da patojenlerin aşırı çoğalmasını önler. Bu işlevler uygun motilite olmasına bağlıdır. HH'de motilite bozuk ve tıkanma vardır. Tıkanma yukarıda da anıldığı üzere önemli bir HEK nedeni olarak anılmış postop HEK'de de mekanik etkenlerin etkili olduğu üzerinde durulmuştur.

- Mikroklimat-(mukus hattı)

Savunmanın ikinci hattı mukustur. Mukus glikolize proteinlerin MUC ailesinden olup, epitel hattındaki goblet hücrelerince salgılanır. Mukus bakteriyel invazyona karşı birincil işleve sahiptir. Bu hatta bazı adezinler de olup, MO'ların epitele yapışmasını önlerler. Ayrıca virus replikasyonunu da önlerler. Bu alandaki bozulma MO invazyonuyla sonuçlanır. HEK olgularının %39'unda histolojide enterosit aderansı (*Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, and *Cryptosporidium* karşı) gösterilmiştir <sup>(45)</sup>. Yenidoğan bebeklerde HEK görülmesi yetersiz mukozal bariyere bağlanırken daha büyüklerde seyrek HEK görülmesi de mukozal bariyerdeki güçlenmenin bir sonucudur <sup>(46)</sup>. HEK olanlarda musin turnoverinin 7 kat düşük olduğu, yine baskın içerik olan MUC2 nin belirgin düşük olduğu da HEK olgularında saptanmıştır <sup>(47,48)</sup>. Ganglionik bağırsakta da turnoverin belirgin düşük olması postop HEK için risk olarak yorumlanmıştır.

- Epitel bariyeri-sıkı bileşke

Sonraki savunma hattı epitel dökümesidir. Normalde sıkı bileşke proteinleri epitel savunma hattı oluşturur ve bozulması çeşitli enterokolit tablosuna neden olur <sup>(68)</sup>. İnflamasyonda salgılanan proinflamatuvar sitokinler ve bakterilerin ürünleri kendisi de sıkı bileşke proteinlerini bozarak hattı kırabilirler.

- Enterik glial hücreler

Nöronlara ek olarak enterik sinir sistemi bol sayıda glial hücrelerden oluşur. Bu hücreler ENS'ye destek olmak yanında özellikle sıkı bileşkelerin stabilizasyonunu da sağlar. Tüm GİS boyunca en yaygın hü-

relerdir. Hayvan deneylerinde bu hücrelerin yokluğu HEK ile sonuçlanır <sup>(44)</sup>.

- Mast hücreleri

Kolinerjik uyarıyla (aganglionoziste mevcut durum budur) mast hücreleri bir miktar biyoaktif mediator salınmasına neden olur ki bunlar hücrenel geçirgenliği artırarak inflamasyona katkıda bulunur. Aganglionik bağırsakta mast hücrelerinin yoğun olduğu bulunmuş olup, primer mi yoksa sekonder mi olduğu açık değildir.

- İmmatür mukoza

Defektif epithelial proliferasyon ve diferansiyasyona bağlı olarak mukozal immatürite vardır bu da mukoza bütünlüğünü etkiler. Ayrıca bu immatürite yaraların iyileşme ve onarımını olumsuz etkiler <sup>(68)</sup>.

**Anormal içsel immün yanıt:** GALT (gut-associated lymphoid tissue) vücuttaki en büyük lenfoid organ olup organizmaya yemekler, çeşitli MO'lar, toksinleri, aracılığıyla giren antijenlere karşı koruyucu işlevi yürütmekle görevlidir. Bağırsak sisteminde hem humoral hem de hücrenel mekanizmaları içeren kompleks bir savunma sistemi vardır. Salgısal IgA mukus içinde varken, epitel ve lamina propriada olduğu gibi Peyer plakları ve mezenterik lenf nodlarında da çeşitli T-lenfositler vardır. HD hastalarında bozulmuş sellüler ve humoral immün sistem vardır. Absolü nötrofil sayısında, nötrofil degradasyonunda ve nötrofil kemotaksisinde defektler vardır. Bunun sonucu olarak nötrofiller normal yoldan antimikrobiyolojik etkilerini gösteremezler. IgA içeren plazma hücreleri lamina propriada artmıştır ancak IgA'nın lümene salınmasında sorun vardır. HEK bağırsaklarında nonenterokolit kontrollere göre lamina propriada IgA, IgM, IgG içeren plazma hücrelerinde belirgin artış saptanmıştır <sup>(49)</sup>.

**Anormal mikrobiata-enfektif:** Normal şartlarda insan, bağırsak lümenindeki kommensal MO'lar ile simbiyotik bir yaşam içindedir. HH'de HEK e neden olan özel bir organizma tanımlanmamış olmasına karşın bazıları viral ve bakteriyel ajanlarla birliktelik rapor etmişlerdir. HEK olgularının dışkılarında daha yüksek konsantrasyonda ve sıklıkta *Clostridium Difficile* toksini saptanmıştır <sup>(50)</sup>. Başka çalışmalarla da oral veya stomadan Vankomisine yanıt veren *C. Difficile* dışkı pozitifliği saptanmıştır <sup>(3)</sup>. Şiddetli HEK



olgularının hepsinde toksin pozitif dışkı örnekleri saptanmıştır. HEK olgularında bu pozitifliğin uzun süre devam ettiği de bildirilmiştir. Bu taraftar yazılara karşıt görüşler de vardır. Buna göre kendi hasta gruplarında çok az pozitiflik saptadıklarını belritenlerin yanında, sağlıklı yenidoğanların %90'ının dışkısında C. Difficile vardır ve çoğu da toksin salgılamaktadır diyenler de vardır<sup>(10,24,51)</sup>. Bunlar da patojenin tek başına etken olmadığını desteklemektedir.

Bu grup hastaların dışkılarında Rota virus de %77 oranda saptanmıştır. Rota virus enfeksiyonuyla mücadelede bağırsak duvarındaki IgA ile olabilmektedir. Savunma mekanizmalarında bozukluk olan bu grup hastada Rota virus HEK nedeni sayılabilir<sup>(52)</sup>. HD hastalarında probiyotik MO lar olan bifidobacteria ve lactobacilli kolonizasyonunun kontrollere göre belirgin düşük olduğu, HEK olgularında ise çok çok az buldukları ortaya konmuştur<sup>(53)</sup>.

**Genetik:** HEK olgularında genetik bir predispozisyonun olduğu sanılmaktadır. Örneğin, trizomi 21 olguları en azından immunité yetersizliği yönüyle bu sorunu destekler. Moore, HH hastalarında ITGB2 (CD18) immunmodüatör gende mutasyon saptamıştır. Gendeki anormallikler bozuk lökosit fonksiyonu ve regülatuvar T-hc regülasyonunda rol alır ki, bu sayılanlar hastaları HEK için predispose eder. RET mutasyonlu HH alt grubu hastalarda aganglionozise ek olarak ölçülebilir otonom disfonksiyon saptanmıştır. Otonom disfonksiyon HH olmayan kişilerde intestinal dismotilitéye neden olurlar ve hastalığın şiddetine katkıda bulunurlar.

## KLİNİK YANSIMA ve TANI

Daha önce de belirtildiği gibi ilk klinik tanımlanması 1962 (2)'de olmuştur, bunun sendromik tanımlanması ise 1992'dir.

**Tablo 2. Klinik bulgular sıklığı.**

Semptom	Sıklık %
Diare (kötü kokulu, sulu ve patlar tarzda dışkılama):	80-100
Distansiyon:	30-83
Kusma:	10-77
RT de patlar dışkılama ve bol gaz çıkışı:	30-69
Karın ağrısı:	20-30
Ateş:	11-50
Letarji:	30
Dışkıda kan:	2,5-10
Şok	

Günümüze kadar HEK klinik bileşenleri aşağıdaki sıklıkta tanımlanmıştır (Tablo 2)<sup>(3,10,22,54)</sup>.

Hastalığın sıklığının farklı bildirilmesi, tanımlamanın veya klinik yansımının farklılığının bir sonucu olabilir. Hastalık sistemik etkileri olmadan giden hafif diyareden sistemik yansıması olan abdominal distansiyon ve fulminant enterokolitle sonuçlanan septik şoka ilerleyebilen kliniklere kadar değişkenlik gösterebilir. Bu kliniği bazen normal çocukluk çağı enteritlerden veya adeziv bağırsak sonucu oluşan tablodan ayırmak zor olabilir. Bu nedenlerle bir grup araştırmacı Delphi analizi yapmış, klinik ağırlığı belirlemek amacıyla 1995'te skorlama sistemi tanımlanmış ve kullanımı önerilmiştir<sup>(54,55)</sup>. HH'ye bağlı enterokolit tanısı için skorlama sistemi. Toplam skoru 10 ve daha fazla ise bu HH bağlı enterokolit olabilir (Tablo 3).

**Tablo 3. Tanıda klinik skorlama sistemi.**

HH ilişkili enterokolit	Skor
<b>Öykü</b>	
Patlar tarzda diyare	2
Pis kokulu diyare	2
Kanlı ishal	1
Daha önce HEK öyküsü	1
<b>Fizik muayene</b>	
Distansiyon	2
RT sonrası patlar gaz ve gaita çıkışı	2
Peripheral perfüzyon bozukluğu	1
Ateş	1
Letarji	1
<b>Radyoloji</b>	
Mütlpl hava-sıvı seviyeleri	1
Dilate luplar	1
Mukozada testere dişi görüntüsü	1
Rektosigmoid alanda Cut-off işareti	1
Pnömozis	1
<b>Laboratuvar</b>	
Lökositöz	1
Sola kayma	1
TOPLAM	20
HEK	>10

Tanı, öncelikle HD şüpheli olguda HEK olasılığının akılda bulundurulmasına dayanır<sup>(4,19)</sup>. Karında distansiyon, perküsyonda timpanizm, zorlu kötü kokulu gaz çıkışı, RT de patlar pis kokulu sulu dışkı çıkışı önemli bilgiler sağlar. Skorlamaya rağmen, halen günümüzde de klasik klinik yansımalarına dayanan gözlem bulgularıyla tanı konmaktadır<sup>(62)</sup>.

Ayakta direk batın grafisinde distandü kolon ve birlikte dilate ince bağırsaklar, hava-sıvı seviyeleri bağırsak duvar kalınlaşması, mukozal düzensizlikler

veya perforasyon bulguları olabilir. Akut HEK olgularında rektosigmoid alanda aniden sonlanan gaz distansiyonu ve distalinde gazsızlıkla giden bir görünüm cut-off işareti olarak tanımlanmıştır <sup>(6)</sup>. Kontrast enema grafileri önerilmez özellikle akut evrede perforasyon riski taşır ancak yapılsa mukozada testere dişi manzarasıyla giden mukozal ülserasyon ve epitelial düzensizlikleri gösteren bulgular izlenebilir. Term doğmuş NEK olgularında HD aranmasını önerenler vardır <sup>(4)</sup>. Kronik HEK ise sürekli diyare, yineleyen distansiyon, dışkı kaçırma, bulantı, kusma ve gelişme geriliği ile gider. Yineleyen postop enterokolitlerde tikanıklığa yönelik araştırmalar yapılmalıdır <sup>(4,27)</sup>.

## PATOLOJİ

Mikroskopik olarak intestinal kriptlerin nötrofillerce infiltrasyonuyla karakterize ve kript abseleri oluşumu ile karakterizedir. Kript dilatasyonuna neden olan mukus retansiyonu vardır. Kript apselerindeki ilerleyici artış en sonunda transmural nekroz ve perforasyona kadar uzanan ilerleyici ülserasyonlarla son bulur. Geç evreleri ülseratif kolitten ayrılmaz. Kript abseleri hem ganglionik hem de aganglionik bağirsakta olabilir.

## HEK TEDAVİSİ

Uygun tanı, rektal yıkama ve stoma yapmak HEK'e bağlı morbiditenin önüne geçmede kritik faktörlerdir. Akut HEK yönetiminde uygun sıvı resusitasyonu da önemlidir. Şiddetli HEK durumunda hastanın multiorgan yetmezliğine gidebileceği unutulmamalıdır. Akut evrede IV sıvı resusitasyonu ilk olarak 20 ml/kg dozdan %0,9 NaCl ile bolus ardından normal idamenin 1-1,5 katı olacak şekilde devam etmelidir <sup>(19)</sup>. Hem nazogastrik ile hem de rektal irrigasyonlarla bağırsak dekompresyonu olabildiğince erkenden yapılmalıdır. Burada yapılacak işlem, lavmandan çok irrigasyon şeklinde olmalı verilen miktarın geniş bir tüp ile geri alındığından emin olunmalı ve retansiyona uğrayacak sıvının 20 ml/kg'ı geçmediğine özen gösterilmelidir. Hasta boyutuna göre her defasında 100-150 ml verilmelidir. Daha büyük çocuklarda 500-1000 ml vermek gerekebilir. Rektal yıkamalar aktif dekompresyon sağlanana kadar günde 3-4 kez yinelenmelidir. Fulminant hastalık esnasında perforasyon riski nedeniyle dikkatle yapılmalı veya yapılmamalıdır. Fosfat enemalar veya rektal dekompresyon yapılmadan enema

verilmemelidir, bunlar enterokoliti ağırlaştırabilir ve fosfat toksisitesi gelişebilir.

Eğer lavmanlarla etkin dekompresyon yapılamazsa laparotomi ve stoma yapılmalıdır, şiddetli HEK olgularında kolon pürülan ve gangrenöz olabilir bu da kolektomi endikasyonudur. Kolostomi yapılması özellikle yenidoğanın sepsisle ve ilk kez HEK'le geldiği durumlarda daha hızlı verilmesi gereken bir karardır <sup>(19)</sup>. Stabil daha geç başvuran hastalarda ise rektal irrigasyonlar ve bekleme ile kolonik kalibrasyonun daha iyi düzeldiği gözlemlenmiştir. Günümüzde HH nin tek seansta çözümlenmesi eğilimini değiştiren en önemli etken HEK varlığı ve şiddetidir <sup>(19)</sup>. Uzun süreli hastalık durumunda TPN başlanabilir.

Şiddetli HEK varlığında Cl. Difficile'yi de etkileyen geniş spektrum IV AB başlanmalıdır. En sık IV Metranidazole ve/veya Vancomycin NG veya stomadan verilir. Sakkaromiçes boulardii (Saccharomyces boulardii) tedavisi de ek olarak Cl. Dif. toksini olanlarda etkin bulunmuştur. Bu ajan C. Dif. toksinlerinin A ve B tiplerinin etkilerini kolonda inhibe eder <sup>(55)</sup>. Probiyotiklerin kullanımı sınırlı olmakla beraber, musin sentezini arttırmak ve bakteriyel translokasyonu önlemek amaçlı kullanılabilir. Kolestiraminin de C. Dif. Toksini ve Prostaglandin E (PGE) ye bağlanarak etkin olabilir. PGE jejunumdan su ve elektrolit salınımını uyarır. Kolestiraminin bu yönüyle hipovolemiden koruyabilir.

**Kronik ve yineleyici HEK:** Bunun için kabul edilmiş rehberler yoktur. Diyetle düşük rezidüli ve laktozsuz içerik bakteriyel çoğalmayı önlemeye yarayabilir. Enteral AB (en sık metranidazol) önerilir. Sodyum kromoglikat kronik HEK olgularında önerilmektedir. Mast hc stabilizatörüdür, kronik olguların %60 yanıt verdiği bildirilmiştir.

## ÖNLEME

Aşağıdaki başlıklarda değişik öneriler ve denemelerden söz ediliyor olmasına karşın, günümüzde önleyici girişim ve uygulamaların desteklediği somut bulgular yoktur <sup>(19,56)</sup>.

**Preop önleme:** Bill ve Chapman ilk değerlendirmelerinde HEK'i önlemenin en etkin yolunun HH tanısı konur konmaz kolostomi yapılmasıyla çözülebilece-

ğini vurgulamışlardır <sup>(8)</sup>. Özellikle yenidoğanda yetersiz mukozal savunma mekanizmaları dolayısıyla rektal yıkamaların kolonik stazı önlemede kullanılması önerilmektedir. Preop 3 ay ve postop 1 ay yıkamaların yapılmasının HEK sıklığı ve mortalitesini düşürdüğü gösterilmiştir <sup>(47)</sup>. Eğer hasta diğer nedenlerle geç opere edilecekse diversiyon da bir seçenek olmalıdır

**Probiyotikler:** Çocuklarda koliti önlemede probiyotikler kullanılmıştır ve HEK'i önlemede de etkili olabilirler <sup>(19)</sup>. Lactobacillus, bifidobacterium, saccharomyces ve streptococcus kullanımı çocuklarda bildirilmiştir. HEK olgularında lactobacillus ve bifidobacterium suşları belirgin düşük bulunmuştur <sup>(58)</sup>. Günümüzde spekülatif olmakla beraber, Saccharomyces boulardii'nin C. D ilişkili HEK'e karşı yararlı olduğu bildirilmiştir <sup>(59)</sup>. Son çalışmalardan birisinde, probiyotiklerin hem HEK şiddetini hem de sıklığını azalttığı bildirilmiştir <sup>(60)</sup>. Günümüzde halen probiyotiklerin HEK'te önleyici tedavi olarak önerilmesini gerektirecek yeterli bilgi yoktur <sup>(19)</sup>.

**Postop önleme:** Sorunların çoğu anastomoz ve ilişkili komplikasyonlara bağlı olduğu için cerrahi girişim sırasında dokuya ve kanlanmasına olabildiğince saygılı davranmak en temel önleyicilerden birisidir <sup>(5)</sup>. Laparoskopik girişimin bu açıdan en iyi yaklaşımlardan olduğu da belirtilmektedir. Rektal biyopside histolojiye göre antibiyotik başlanması da önerilmektedir <sup>(45)</sup>.

**Anal dilatasyon ve nitratlar:** Bazı yazarlar postop 3 ay boyunca günlük anal dilatasyonların HEK riskini belirgin düşürdüğünü göstermişlerdir <sup>(61)</sup>. Anal dilatasyonun etkinliğinin değerlendirilmesi tüm cerrahların bunu rutin öneriler arasında yapmamalarından dolayı zor bir konudur. Anal dilatasyonlar aileler için de rahatsız edici uygulamalar arasındadır. Daha az invaziv yöntemler de tanımlanmış olup, bunlardan birisi kimyasal sfinkterektomi etkisiyle topikal isosorbid dinitrat veya nitrogliserinin anal kanala lokal uygulanmasıdır. Topikal nitratlar ekzojen nitrik oksit donorü gibi davranıp düz kaslarda gevşeme yaparlar, HEK'i önlemek adına rutin postop kullanımı önerilmektedir <sup>(62)</sup>.

**Proflaktik rektal yıkamalar:** Postop rektal yıkamaların HEK'i önlemede etkin olduğu ortaya konmuştur. Postop 1-2. Hf da başlanıp günde 1-2 kez 3 ay, sonra-

ki 3 ay ise 1 kez süreyle uygulanması önerilmektedir <sup>(46)</sup>.

**Antibiyotik ve antimikrobialler:** Antibiyotik tedavisi HEK in tedavisinin ana bileşenlerindedir. HEK şüphesi halinde erkenden AB başlanmalıdır. Bakteriyel aşırı çoğalma yanında bakteriyel kompozisyonun değişmesi ve belirgin MO'ların (C. dif, Rota virus vb.) saptanması HEK riskini artırır <sup>(63)</sup>. Sepsisten kaynaklı morbiditeyi önlemek adına yalnızca HEK'in erkenden tanısı yetmez uygun AB'de başlanmalıdır. En sık ajanlardan birisi metranidazoldür. Birlikte ampicillin gentamisin verilmelidir. Dışkı kültürünün gönderilmesi ile etken MO'ların veya olası diğer MO'ların (shigella vb.) saptanma olasılığı artar. Fungal enfeksiyonlara karşı antifungal de verilmelidir. C. Difficile saptanarlarda oral veya rektal Vancomycinde etkilidir.

**Sodium cromoglycate:** Bu ajan mast hc stabilizatörüdür. Sıklıkla astım tedavisinde kullanılır. Kronik veya yineleyen HEK'te ilk kez Rintala kullanmıştır <sup>(64)</sup>. Kullanılan 8 hastada değişik etkinlikleri saptanmıştır. Yan etki tanımlanmamıştır. Etkili bir yöntem olduğu görülmekle birlikte uzun süreli takip sonuçları bilinmemektedir <sup>(19)</sup>.

**Botulinum:** Yineleyen HEK olgularında intrasfinkterik botox enjeksiyonu güvenli ve yinelemesi olası olan bir yaklaşımdır. Atak sayısını azaltır, düzeltir ancak hangi hastada etkin olacağını kestirmek zordur <sup>(18)</sup>. Bazılarına göre botoxa yanıt miyektomi/miyotomiden yarar göreceğini destekler <sup>(65)</sup>, ancak başkalarına göre bu ilişkiyi kurabilmek zordur <sup>(66)</sup>.

**Posterior myotomy/myectomy:** Transanal posterior miyotomi/miyektomi orijinalde kısa segment HH tedavisinde 1966 yılında Lynn tarafından tanımlanmıştır <sup>(71)</sup>. Günümüzde orijinal tanımlama amacıyla nadiren uygulanmakla beraber, postPT HEK tedavisinde kısmen başarılı şekilde uygulanmaktadır <sup>(19)</sup>.

**Internal sphincterotomy:** Tekrarlayan HEK tedavisinde lateral internal sfinkterotomi oluşan İASA veya tıkanıklık bulguları için kullanılmakta olup, sonuçları karmadır <sup>(72)</sup>. Swenson <sup>(16)</sup> 27 hastada kullanmış etkisiz bulmuştur. Polley <sup>(67)</sup> 3 hastada başarılı bulmuş ama geç sonuçları bildirmemiştir. Marty <sup>(57)</sup> 8 hastada uygulamış ancak sonuçlarını bildirmemiştir. Fekal inkontinans riski nedeniyle lateral internal sfinkte-



rotomi yapılacak hasta dikkatle seçilmeli, risk yine gözden geçirilmelidir.

**Re-do operasyon:** Primer PT sonrası HEK atakları olan bir hasta mekanik bir nedenin araştırılması amacıyla fizik muayene, kontrast enema, manometri, endoskopi ve rektal biyopsi ile değerlendirilmelidir. Kontrast grafiplerle kolonun görünümü, motilitesi, dilatasyon varlığı, kafın durumu, poş varlığı, dönme ve katlanmalar ortaya konabilir. Manometrik çalışmalar yüksek basınç varlığını ortaya koyabilir. Biyopsiler HEK patolojisini ortaya koyabilirken, aynı zamanda ganglion durumunu, NID birlikteliğinin saptanmasını sağlar. Daha önce de belirtildiği gibi postop HEK için en sık risk striktür olduğundan re-do operasyonlar da uygulanmalıdır <sup>(27,28)</sup>.

**Dirençli HEK:** Medikal ve cerrahi tedaviye yanıtız HEK olgularında diversiyon (ileostomi, kolostomi) düşünülmelidir. Nadiren gereklidir, ancak diversiyon etkin olabilmektedir. Çok nadiren az sayıda olguda diversiyon da etkin olmayabilir <sup>(10)</sup>. Diversiyon gereken olgularda bu diversiyonun uzun süreli olmasında yarar vardır, 5 yaşına kadar beklemeyi önerenler vardır.

## GELECEK TEDAVİLER

Gelecek tedavilerin mukus bariyeri anormallikleri üzerindeki çalışmaların ışığında şekilleneceği düşünülmektedir. Bu bilgiler belki anormal mukozal korumanın yaygınlığını belirlemeyi sağlayacak ve sonucunda rezeksiyon sırasında ganglionik segmente de uzanan bu anormal kısmın çıkarılması da gündeme gelecektir.

Diğer seçenekler arasında belki de defektif mukozanın yerine konabilecek sentetik mukus destekleri/besleyicileri veya sekresyonu güçlendirici sekretojenler gibi ajanların kullanımını gündeme gelecektir.

## SONUÇ

HEK, Hirschsprung hastalığının en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Etyopatogenezi halen tam anlaşılmamıştır. Hastalığa özgü bağırsak homeostazındaki anormallikler araya giren risk faktörleriyle birlikte fizyopatolojinin gelişimine neden olur. Etiyoloji bu yönleriyle multifaktöriyeldir. Moleküler analizler

ve genetik saptamalar gelecekte medikal ve cerrahi yaklaşımları değiştirebilir.

Kendi klinik deneyimimizden de görüldüğü üzere özellikle postPT HEK gelişiminde mekanik nedenlerin önemli risk oluşturduğu, literatüre bakıldığında bu konunun önemli bir neden olarak saptandığı ortaya konmuştur. Hastaların öncelikle bu sorunların tanımı ve çözümü yönünden değerlendirilmesi önemlidir.

## Kaynaklar

1. Gosain A. Established and emerging concepts in Hirschsprung's-associated enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2016. <https://doi.org/10.1007/s00383-016-3862-9>
2. Pini Prato A, Rossi V, Avanzini S, et al. Hirschsprung's disease: What about mortality? *Pediatr Surg Int.* 2011;27:473-8. <https://doi.org/10.1007/s00383-010-2848-2>
3. Carneiro PMR, Brereton RJ, Drake DP, et al. Enterocolitis in Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int.* 1992;7:356-360. <https://doi.org/10.1007/BF00176592>
4. Daniela Vieten, Richard Spicer. Enterocolitis complicating Hirschsprung's disease. *Semin Ped Surg.* 2004;13:263-272. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2004.10.014>
5. Hackman DJ, Filler RM, Pearl RH. Enterocolitis after the surgical treatment of Hirschsprung's disease: Risk factors and financial impact. *J Pediatr Surg.* 1998;33:830-833. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(98\)90652-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(98)90652-2)
6. Blane CF, Elhalaby E, Coran AG. Enterocolitis following endorectal pull-through procedure in children with Hirschsprung's disease. *Pediatr Radiol.* 1994;24:164-166. <https://doi.org/10.1007/BF02012178>
7. Çelik A, Çördük N, Ergün E, Balık E. Risk Factors for Enterocolitis After the Surgical Treatment of Hirschsprung's Disease. (yayınlanmamış bilgiler) (2005).
8. Bill AH, Chapman ND. The enterocolitis of Hirschsprung's disease. *Am J Surg.* 1962;103:70-74. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(62\)90016-8](https://doi.org/10.1016/0002-9610(62)90016-8)
9. Teitelbaum DH, Coran AG. Enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 1998;7:162-169. [https://doi.org/10.1016/S1055-8586\(98\)70012-5](https://doi.org/10.1016/S1055-8586(98)70012-5)
10. Surana R, Quinn FMJ, Puri P. Evaluation of risk factors in the development of enterocolitis complicating Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int.* 1994;9:234-236. <https://doi.org/10.1007/BF00832245>
11. Sarioglu A, Tanyel FC, Buyukpamukcu, et al. Clinical risk factors for Hirschsprung-associated enterocolitis II: Postoperative enterocolitis. *Turk J Pediatr.* 1997;39:91-98.
12. Scott A. Engum, MD, Jay L. Grosfeld, MD. Long-term results of treatment of Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg.* 2004;13:273-285.

- <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2004.10.015>
13. Teitelbaum DH, Qualman SJ, Caniano DA. Hirschsprung's disease: Identification of risk factors for enterocolitis. *Ann Surg.* 1988;207:240-244. <https://doi.org/10.1097/00000658-198803000-00003>
  14. Klein MD, Coran AG, Wesley JR, et al. Hirschsprung's disease in the newborn. *J Pediatr Surg.* 1984;19:370-374. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(84\)80255-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(84)80255-9)
  15. Kleinhaus S, Boley SJ, Sheran M, et al. Hirschsprung's disease: A survey of the members of the Surgical Section of the American Academy of Pediatrics. *J Pediatr Surg.* 1979;14:588-597. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(79\)80145-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(79)80145-1)
  16. Swenson O, Sherman JO, Fisher JH. The treatment and postoperative complications of congenital megacolon: A 25 year followup. *Ann Surg.* 1975;182:266-273. <https://doi.org/10.1097/00000658-197509000-00008>
  17. Quinn FMJ, Surana R, Puri P. The influence of Trisomy 21 on outcome in children with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1994;29:781-783. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(94\)90369-7](https://doi.org/10.1016/0022-3468(94)90369-7)
  18. Koivusalo AI, Pakarinen MP, Rintala RJ. Botox injection treatment for anal outlet obstruction in patients with internal anal sphincter achalasia and Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int.* 2009;25:873-6. <https://doi.org/10.1007/s00383-009-2438-3>
  19. Frykman PK, Short SS. Hirschsprung-associated enterocolitis: prevention and therapy. *Sem Ped Surg.* 2012;21:328-335. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2012.07.007>
  20. Moore SW, Albertyn R, Cywes S. Clinical outcome and long-term quality of life after surgical correction of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1996;31:1496-1502. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(96\)90164-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(96)90164-5)
  21. N-Fékété C, Ricour C, Martelli H, et al. Total colonic aganglionosis (with or without ileal involvement): A review of 27 cases. *J Pediatr Surg.* 1986;21:251-254. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(86\)80847-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(86)80847-8)
  22. Sarioglu A, Tanyel FC, Buyukpamukcu, et al. Clinical risk factors for Hirschsprung-associated enterocolitis I: Preoperative enterocolitis. *Turk J Pediatr.* 1997;39:81-89.
  23. Elhalaby EA, Coran AG, Blane CE, et al. Enterocolitis associated with Hirschsprung's disease: A clinical-radiological characterization based on 168 patients. *J Pediatr Surg.* 1995;30:76-83. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(95\)90615-0](https://doi.org/10.1016/0022-3468(95)90615-0)
  24. Rintala RJ, Lindahl H. Sodium cromoglycate in the management of chronic or recurrent enterocolitis in patients with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 2001;36:1032-1035. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2001.24732>
  25. Ikeda K, Goto S. Diagnosis and treatment of Hirschsprung's disease in Japan. An analysis of 1628 patients. *Ann Surg.* 1984;199:400-405. <https://doi.org/10.1097/00000658-198404000-00005>
  26. Glotzer D, Pihl B. Experimental obstructive colitis. *Arch Surg.* 1966;92:1-8, <https://doi.org/10.1001/archsurg.1966.01320190003001>
  27. Levitt MA, Dickie B, Pe-a A. Evaluation and treatment of the patient with Hirschsprung disease who is not doing well after a pull-through procedure. *Semin Ped Surg.* 2010;19:146-153. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2009.11.013>
  28. Teitelbaum D, Cilley R, Sherman N, et al. A decade experience with the primary pull-through for Hirschsprung's disease in the newborn period: A multi-center analysis of outcomes. *Ann Surg.* 2000;232:372-380. <https://doi.org/10.1097/00000658-200009000-00009>
  29. Matthew W. Ralls, MD, Arnold G. Coran, MD, Daniel H. Teitelbaum, MD. Reoperative surgery for Hirschsprung disease. *Sem Ped Surg.* 2012;21: No 4.
  30. van Leeuwen K, Teitelbaum DH, Elhalaby EA, et al. Long-term follow-up of redo pull-through procedures for Hirschsprung's disease: Efficacy of the endorectal pull-through. *J Pediatr Surg.* 2000;35:829-834. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2000.6853>
  31. Haricharan RN, Seo JM, Kelly DR, Mroczek-Musulman EC, Aprahamian CJ, Morgan TL, Georgeson KE, Harmon CM, Saito JM, Barnhart DC. Older age at diagnosis of Hirschsprung disease decreases risk of postoperative enterocolitis, but resection of additional ganglionated bowel does not. *J Ped Surg.* 2008;43:1115-1123. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.02.039>
  32. Kobayashi H, Hirakawa H, Puri P. Abnormal internal anal sphincter innervation in patients with Hirschsprung's disease and allied disorders. *J Pediatr Surg.* 1996;31:794-799. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(96\)90136-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(96)90136-0)
  33. Harrison MW, Deitz DM, Campbell JR, et al. Diagnosis and management of Hirschsprung's disease. A 25-year perspective. *Am J Surg.* 1986;152:49-56. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(86\)90138-8](https://doi.org/10.1016/0002-9610(86)90138-8)
  34. Moore SW, Millar AJ, Cywes S. Long-term clinical, manometric, and histological evaluation of obstructive symptoms in the postoperative Hirschsprung's patient. *J Pediatr Surg.* 1994;29:106-111. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(94\)90536-3](https://doi.org/10.1016/0022-3468(94)90536-3)
  35. Teitelbaum DH, Coran AG. Reoperative surgery for Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg.* 2003;12:124-131. [https://doi.org/10.1016/S1055-8586\(02\)00023-9](https://doi.org/10.1016/S1055-8586(02)00023-9)
  36. Langer J, Birnbaum E. Preliminary experience with intrasphincteric botulinum toxin for persistent constipation after pull-through for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1997;32:1059-1061. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(97\)90399-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(97)90399-7)
  37. Lassman G, Wurnig P. Lokale ganglienzellhyperplasie in der submucosa am oralen ende des aganglionaren segments bei morbus Hirschsprung. *Z Kinderchir.* 1973;12:236-243.
  38. Kobayashi H, Hirakawa H, Surana R, et al. Intestinal neuronal dysplasia is a possible cause of persistent bowel symptoms after pull-through operations for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1995;30:253-259. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(95\)90570-7](https://doi.org/10.1016/0022-3468(95)90570-7)
  39. Schmittbecher PP, Sacher P, Cholewa D, et al. Hirschsprung's disease and intestinal neuronal dysplasia: A frequent association with implications for the postoperative course. *Pediatr Surg Int.* 1999;15:553-558. <https://doi.org/10.1007/s003830050669>
  40. Meyrat BJ, Lesbros Y, Laurini RN. Assessment of the colon innervation with serial biopsies above the aganglionic zone before the pull-through procedure in

- Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int.* 2001;17:129-135.  
<https://doi.org/10.1007/s003830000507>
41. White FV, Langer JC. Circumferential distribution of ganglion cells in the transition zone of children with Hirschsprung's disease. *Pediatr Dev Pathol.* 2000;3:216-222.  
<https://doi.org/10.1007/s100249910028>
  42. Farrugia MK, Alexander N, Clarke S, et al. Does transitional zone pull-through in Hirschsprung's disease imply a poor prognosis? *J Pediatr Surg.* 2003;38:1766-1769.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2003.08.028>
  43. Kelly Miller Austin, MD. The pathogenesis of Hirschsprung's disease associated enterocolitis. *Sem Ped Surg.* 2012;21:319-327.  
<https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2012.07.006>
  44. Keita AV, Söderholm JD. The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:718-33.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01498.x>
  45. Teitelbaum DH, Caniano DA, Qualman J. The pathophysiology of Hirschsprung's-associated enterocolitis: Importance of histologic correlates. *J Pediatr Surg.* 1989;24:1271-1277.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(89\)80566-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(89)80566-4)
  46. Hanimann B, Inderbitzin D, Briner J, et al. Clinical relevance of Hirschsprung-associated neuronal intestinal dysplasia (HANID). *Eur J Pediatr Surg.* 1992;2:147-9.  
<https://doi.org/10.1055/s-2008-1063425>
  47. Aslam A, Spicer RD, Corfield AP. Turnover of radioactive mucin precursors in the colon of patients with Hirschsprung's disease correlates with the development of enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 1998;33:103-5.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(98\)90372-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(98)90372-4)
  48. Buisine MP, Devisme L, Savidge TC, et al. Mucin gene expression in human embryonic and fetal intestine. *Gut.* 1998;43:519-24.  
<https://doi.org/10.1136/gut.43.4.519>
  49. Imamura A, Puri P, O'Brian DS, et al. Mucosal immune defense mechanisms in enterocolitis complicating Hirschsprung's disease. *Gut.* 1992;33:801-6.  
<https://doi.org/10.1136/gut.33.6.801>
  50. Thomas DFM, Fernie DS, Bayston R, et al. Enterocolitis in Hirschsprung's disease: A controlled study of the etiologic role of *Clostridium Difficile*. *J Pediatr Surg.* 1986;21:22-25.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(86\)80644-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(86)80644-3)
  51. Rietra P, Slaterus K. *Clostridium* toxin in faeces of healthy infants. *Lancet.* 1978;ii:319.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)91723-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)91723-3)
  52. Wilson-Storey D, Scobie WG, McGenity KG. Microbiological studies of the enterocolitis of Hirschsprung's disease. *Arch Dis Child.* 1990;65: 1338-1339.  
<https://doi.org/10.1136/adc.65.12.1338>
  53. Shen DJ, Shi CR, Chen JJ, et al. Detection of intestinal bifidobacteria and lactobacilli in patients with Hirschsprung's disease associated enterocolitis. *World J Pediatr.* 2009;5:201-105.  
<https://doi.org/10.1007/s12519-009-0038-x>
  54. Elhalaby EA, Teitelbaum DH, Coran AG, et al. Enterocolitis associated with Hirschsprung's disease: A clinical histopathological correlative study. *J Pediatr Surg.* 1995;30:1023-1027.  
[https://doi.org/10.1016/0022-3468\(95\)90334-8](https://doi.org/10.1016/0022-3468(95)90334-8)
  55. Pastor AC, Osman F, Teitelbaum DH, et al. Development of a standardized definition for Hirschsprung's-associated enterocolitis: A Delphi analysis. *J Pediatr Surg.* 2009;44:251-6.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.10.052>
  56. Demehri FR, Halaweish IF, Coran AG, Teitelbaum DH. Hirschsprung-associated enterocolitis: pathogenesis, treatment and prevention. *Pediatr Surg Int.* 2013;29:873-881.  
<https://doi.org/10.1007/s00383-013-3353-1>
  57. Marty TL, Seo T, Sullivan JJ, et al. Rectal irrigations for the prevention of postoperative enterocolitis in Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1995;30:652-654.  
[https://doi.org/10.1016/0022-3468\(95\)90681-9](https://doi.org/10.1016/0022-3468(95)90681-9)
  58. Shen DH, Shi CR, Chen JJ, et al. Detection of intestinal bifidobacteria and lactobacilli in patients with Hirschsprung's disease associated enterocolitis. *World J Pediatr.* 2009;5:201-5.  
<https://doi.org/10.1007/s12519-009-0038-x>
  59. Herek O. Saccharomyces boulardii: A possible addition to the standard treatment and prophylaxis of enterocolitis in Hirschsprung's disease? *Pediatr Surg Int.* 2002;18:567.  
<https://doi.org/10.1007/s00383-002-0742-2>
  60. Xiaolin Wang, Zhi Li, Zhilin Xu, Zhongrong Wang, Jiexiong Feng. Probiotics prevent Hirschsprung's disease-associated enterocolitis: a prospective multicenter randomized controlled trial. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30:105-110.  
<https://doi.org/10.1007/s00384-014-2054-0>
  61. Gao Y, Li G, Zhang X, et al. Primary transanal rectosigmoidectomy for Hirschsprung's disease: Preliminary results in the initial 33 cases. *J Pediatr Surg.* 2001;36:1816-9.  
<https://doi.org/10.1053/jpsu.2001.28847>
  62. Tiryaki T, Demirbağ S, Atayurt H, et al. Topical nitric oxide treatment after pull through operations for Hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:390-2.  
<https://doi.org/10.1097/01.MPG.0000151760.43664.FB>
  63. Chong PP, Chieng DC, Low LY, et al. Recurrent candidaemia in a neonate with Hirschsprung's disease: Fluconazole resistance and genetic relatedness of eight *Candida tropicalis* isolates. *J Med Microbiol.* 2006;55(Pt 4):423-8.  
<https://doi.org/10.1099/jmm.0.46045-0>
  64. Rintala RJ, Lindahl H. Sodium cromoglycate in the management of chronic or recurrent enterocolitis in patients with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 2001;36:1032-5.  
<https://doi.org/10.1053/jpsu.2001.24732>
  65. Minkes RK, Langer JC. A prospective study of botulinum toxin for internal anal sphincter hypertonicity in children with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 2000;35:1733-6.  
<https://doi.org/10.1053/jpsu.2000.19234>
  66. Chumpitazi BP, Fishman SJ, Nurko S. Long-term clinical outcome after botulinum toxin injection in children with nonrelaxing internal anal sphincter. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:976-83.  
<https://doi.org/10.1038/ajg.2008.110>

67. Polley TZ Jr, Coran AG, Wesley JR. A ten-year experience with ninety-two cases of Hirschsprung's disease. Including sixty-seven consecutive endorectal pull-through procedures. *Ann Surg.* 1985;202:349-55. <https://doi.org/10.1097/00000658-198509000-00012>
68. Wilson-Storey D, Scobie WG. Impaired gastrointestinal mucosal defense in Hirschsprung's disease: A clue to the pathogenesis of enterocolitis? *J Pediatr Surg.* 1989;24:462-4. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(89\)80402-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(89)80402-6)
69. Hackam DJ, Reblock K, Barksdale EM, et al: The influence of Down's syndrome on the management and outcome of children with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 2003;38:946-949. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(03\)00129-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(03)00129-5)
70. Snoek SA, Verstege MI, Boeckxstaens GE, et al. The enteric nervous system as a regulator of intestinal epithelial barrier function in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4:637-51. <https://doi.org/10.1586/egh.10.51>
71. Lynn HB. Rectal myectomy for aganglionic megacolon. *Mayo Clinic Proc.* 1966;41:289-95.
72. Irm HN, Jensen SI, Qvist N. Lateral sphincteromyotomy in patients with outlet obstruction after surgery for Hirschsprung's disease and short-segment disease. *Pediatr Surg Int.* 2002;18:368-370. <https://doi.org/10.1007/s00383-002-0800-9>
73. Tander B, Rizalar R, Cihan AO, et al. Is there a hidden mortality after one-stage transanal endorectal pull-through for patients with Hirschsprung's disease? *Pediatr Surg Int.* 2007;23:81-86. <https://doi.org/10.1007/s00383-006-1816-3>