

Çocuk cerrahisinde bir bilimsel araştırma öyküsü: Gastroşizi ve amniyotik sıvı değişimi

Tanju AKTUĞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

Öz

Gastroşizisli bebeklerde uzun süreli hipoperistaltizm ve buna bağlı mortalitenin önlenmesi, anlaşılması amacı ile yapılan çalışmalarımız gözden geçirildi. Bir konuda, birbirini izleyen çalışmalar ile ilgili gelişmeler, süreçteki kolaylık ve zorluklar tartışıldı.

Anahtar kelimeler: Gastroşizi, mortalite, hipoperistaltizm

Abstract

The tale of a scientific research project in pediatric surgery: Gastroshisis and amniotic fluid exchange

Herien we report especially the research on gastroshisis patients for the prevention and understanding of long term hypoperistalsis and mortality. We discuss the improvements, amenities and challenges on the basis of the to consecutive studies on the subject during a certain period.

Key words: Gastroshisis, mortality, hypoperistalsis

Giriş

Çocuk cerrahisi uzmanlık eğitimim sırasında beni en çok etkileyen hastalıklardan birisi gastroşizis idi. Yenidoğan bebekler başarılı bir ameliyat geçiriyor, bağırsakları karın içine yerleştiriliyor, ancak bir türlü beslenemiyorlardı. İki kg üzerinde gelen bir bebek 1,5 kg'a dek düşüyor, gözümüzün önünde açlıktan ölüyordu. Laparotomi sırasında gördüğüm bağırsaklara karşın bu bebeklerin bağırsaklarının ödemli, hipere-mik, üzeri fibrinli görüntüsü insanı çarpıyordu. Ki bu bağırsaklar dış ortamda değil, anne karnında yalnızca amniyotik sıvı içindeydiler. Niye bu bağırsaklar da tertemiz amniyotik sıvıda böyle bozuluyorlar, bunun bir tedavisi olamaz mı diye düşünüp duruyordum. Belki o tarihlerde Türkiye'de de damar içi beslenme günümüzdeki gibi yapılabilse, gastroşizis mortalitesi %15'lerin altına düşmüş olsa bu denli etkilenmeyecek ve düşünmeyecektim.

Neden bağırsak hasarı gelişiyor konusunda ilk ipuç-larını Tibboel'in makalelerinde buldum. Cıvciv embriyolarında gastroşizis geç dönemde oluşturulur ve ancak allantoik sıvı ile bağırsaklar temas eder ise hasar olduğu saptanmıştı. Yazarlar allantoik sıvıda-ki üriner içeriği hasardan sorumlu tutmakta idiler ⁽¹⁾.

Aynı ekibin bir diğer makalesinde klinik bulgular ile de korelasyon kurulup, bağırsak hasarının 30. haftadan sonra geliştiği, yani renal işlev gelişimi ile ilgili olduğu söylenmekte idi ⁽²⁾.

Çocuk cerrahisi olarak o tarihlerde göbekten ven kate-terizasyonu yapılamayan bebekler için sık sık umbli-kal cut-down ile kateter yerleştirmemiz gerekiyordu, böylelikle hiperbilirubinemili bebeklerin tedavisinde uygulanan kan değişimini yakından biliyorduk. Gastroşizisde bağırsak hasarının nedeni amniyotik sıvıda yoğunlaşan üriner atıklar ise, benzer bir yöntem ile bebeğe veya anneye zarar vermeden amniyotik sıvı değiştirilerek yoğunluklarının düşürüleceği, bağırsakların zarar görmesinin engellenebileceği aklıma geldi. Bu hipotezimi denemenin yolu cıvciv embriyosunda gastroşizis oluşturup, amniyoallantoik sıvı (AAS) değişimi yaparak deneyebilirdim. Bursa Devlet Hastanesinde zorunlu hizmet yapan bir hekim olarak koşulları araştırmaya başladım. Depoda emekliye ayrılmış, ahşap mobilya biçiminde bir etüv buldum. Gerekli sıcaklığa çıkıyor ve içine konan su kapları ile istenen nem oranı sağlanabiliyordu. Kuluçkacılık yapıp, cıvciv satan bir kurum buldum. Sağ olsunlar birkaç çeşit cıvciv üretimlerine ait kuluçka yumurtalar verdiler. Bir çeşidin damar yapısı uygundu ve denemelere başladım. Ancak başarısızlık başarının kardeşidir derler, ciddi bir deneyime gerek olduğunu anladım. Deneyimimi arttırmak amacı ile başka bir çalışma düşündüm. Acaba absorbe olan dikişler amniyotik sıvıda ve fetal dokularda bildiğimiz hızda

Alındığı tarih: 8 Şubat 2016

Kabul tarihi: 11 Mart 2016

Yazışma adresi: Prof. Dr. Tanju Aktuğ, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

e-mail: tanju.aktug@gmail.com

mı gerilmeye dirençlerini yitiriyorlardı⁽³⁾. Bu çalışma civciv embriyosu cerrahi deneyimimi arttırarak ilk gastroşizisi oluşturmamda yardımcı oldu. Bu arada Dokuz Eylül Üniversitesine (DEÜ) geçme durumu belli olmuştur çalışmaya orada devam etmek üzere uygulamayı durdurdum.

DEÜ’de etiv ayarlamak, ufak tefek cerrahi araçları bulmak, en zoru da kuluçka kuruluşu ayarlamak düşündüğümünden uzun sürdü ve ancak 1989’da deneyin sonuçlarını aldık. Gerçektende AAS değişimi işlemiş ve bağırsaklar laparotomide gördüklerimiz gibi gözükmekteydiler. Ancak sevincimiz alınan AAS’lardaki üriner atıklara ait biyokimyasal değerler çıkınca büyük bir şaşkınlığa dönüştü. AAS üriner atıkların konsantrasyonunu değiştirmemişti. Nasıl bir istatistiksel yöntem uygularsak uygulayalım, hasar gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında fark yoktu. Sonuçları konu ile daha önce çalışan Tibboel ile paylaştık, o da üriner atıkların değişmemesine şaşırı. Ancak öyle veya böyle bağırsak hasarı engellenmişti ve çalışmayı birlikte yayınladık⁽⁴⁾. 2000’li yıllarda koyun⁽⁵⁾ ve tavşan⁽⁶⁾ fetüsleri ile yapılan çalışmalar ile de amniyotik sıvıdaki zararlı maddelerin konsantrasyonunun düşürülmesinin bağırsak hasarını engellediği gösterildi.

Çalışmayı bir BAPS kongresinde sunacaktık, tek korktuğum nokta üriner atıklarda fark yok, siz ne yaptınız sorusuna nasıl bir yanıt verebileceğimdi. Toplantı için gittiğimizde Sayın Cahit Tanyel ile aynı odada kalıyorduk. O ve arkadaşları da çok değişik bir bilgiyi çürütmekte idiler. O zamana kadar bilgimiz fetüslerin son dönemde hipoksi ve benzeri bir zorlanma olmaz ise kaka yapmadıkları yönünde idi. Ancak Tanyel ve ark.’ları bu tür bir zorlanma olmasa da fetüslerin erken dönemde intestinal içeriklerini boşalttıkları yönünde deneysel bir çalışma yapmış ve bir dizi sağlam klinik kanıtı da toplamışlardı⁽⁷⁾. O konuşmada gastroşizisteki bağırsak hasarının da bu intestinal atıklar sonucu gelişmiş olabileceği ve sıvı değişiminin bu atıkları uzaklaştırdığı hipotezini geliştirdik. Bu konuşma bildirisi sonrası, konu ile ilgili çalışmalarında defekte bağırsakların sıkışması ile gelişen hipoksinin hasarın nedeni olduğunu kanıtlamaya çalışan⁽⁸⁾, Langer’in, “Bu çalışma barsak hasarından üriner atıkların sorumlu olmadığını kanıtlar mı?” sorusuna yanıt verirken çok işe yaramıştı. Kopya vermeyip, AAS içinde milyonlarca kimyasal olduğunu, AAS değişimi ile hangilerinin azalarak hasarı engellediğini şu anda kesin olarak söyleyemeyeceğimiz yanıtı vermekle yetindim.

Model geliştirme çalışmaları sırasında bazı girişimlerin sonucunda gastroşizisken çok nekrotik, hemorajik bağırsaklar ile sonlanan tablolar gördük. Bu nasıl oldu diye araştırırken karın duvarında yaptığımız defektin oluşturulduğu yerin farklı sonuçlar verdiğini gördük. Eğer kord sapı ile defekt arasında sağlam deri kalır ise dışarı çıkan bağırsaklarda ciddi hemoraji, nekroz geliyordu. Eğer defekt deri ile kord sapının birleşim yerinde oluşturulur ise gastroşizis benzeri bir tablo oluşuyordu. Bu sonuçlarımızı gastroşizis oluşumunun bir umbilikal kord hernisi perforasyonu ile başladığı yönündeki görüşlere destek olması için yayınladık⁽⁹⁾.

Gelişen ultrasonografi deneyimi ile kadın doğumcu meslektaşlarımız amniyotik sıvı aspirasyonunu son derece düşük morbidite ile gerçekleştirmeye başlamışlardı⁽¹⁰⁻¹²⁾. Sıvı değişimi konusunu DEÜ kadın sağlığı ve hastalıkları anabilim dalına açtığımızda çok sıcak yaklaştılar. Bu arada kongre bildirisi sonrasında da benzer bir katkı yapan Fékété ve arkadaşları Gastroşizisli fetüslerden oligohidramniyos saptananlara uyguladıkları amniyoinfüzyonlar sonrası aldıkları iyi sonuçları da yayınladılar⁽¹³⁾. Bu yayın, deneysel çalışmalarımız ve meslektaşlarımızın amniyon örnekleme deneyimleri bir araya gelince o günlerde intrauterin tanı konan bir olgumuzda tedaviyi uyguladık. Sonuç umduğumuzdan da başarılı olmuştur⁽¹⁴⁾. amniyotik sıvıya yapılan girişimlerin gastroşizisli olgularda klinik süreci iyileştirdiğine dair klinik uygulama sonuçları sonraları da yayımlandı⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

İlk çalışmamızda hasarı oluşturan bir kimyasal olup olmadığını saptayamamıştık. Acaba bizim uzaklaştırdığımız kimyasallar değil de, yükselttiğimiz sodyum mu hasarı engellemişti? Bu sorunun yanıtını bulabilmek için, sodyum içeriği azaltılmış, izotonisitesi dekstroz eklenerek düzenlenmiş bir sıvı ile daha önce kullandığımız civciv serum fizyolojisi kullanılarak sıvı değişimi sonuçlarını araştırdık. Deney her iki grupta da hasarın engellendiğini, ancak dekstroz kullanılan grupta bağırsak duvarında bir miktar ödem oluştuğunu gösterdi⁽¹⁸⁾.

Artık intestinal atıkların hasarın nedeni olduğunu, onları uzaklaştırarak engellediğimizi araştırmaya sıra gelmişti. İki çalışma gerçekleştirdik. Önce daha önce yaptığımız gibi civciv embriyolarında bir gruba AAS değişimi uyguladık, diğerine uygulamadık. Son dönemde alınan AAS içinde üriner atıklar ve safra asidi, bilirubin gibi intestinal atıkların konsantrasyonunu

çalıştık. Sonuçlar AAS değişimi ile üriner atıkların miktarının değişmediğini bir kere daha gösterdi. Ancak intestinal atıkların konsantrasyonu AAS değişimi ile önemli ölçüde düşmüştü ⁽¹⁹⁾. Eğer intestinal atıklar sorumlu ise bağırsakları sulandırılmış mekonyum ile temas ettirerek gastroşizis benzeri bir tablo oluşturabilir miyiz düşüncesi ile bir deney planladık. Yenidoğanlardan alınan idrarları bir grup ratın peritoneal boşluğuna verdik. Diğer bir grup rata ise yine yenidoğanlardan aldığımız mekonyumu sulandırarak verdik. İdrar verilenlerin bağırsaklarında bir hasar izlenmez iken, mekonyum verilenlerin bağırsaklarında gastroşizistekine benzer serozal kalınlaşma ve inflamasyon, fibrin ve kollajen birikimi gözledik ⁽²⁰⁾. Bu bulgumuzu ana deney modelimiz ile de doğrulamak için bir çalışma planladık. Eğer civciv embriyosunda gastroşizis oluşturan cerrahi girişimi erken gerçekleştirseniz, allantoik keseye dokunmadan, yalnızca amniyotik keseyi açarak gastroşizis oluşturulabilir. Böylece dışarıdaki bağırsaklar her hangi bir üriner veya intestinal atık ile karşılaşmazlar. Beş günlük embriyolarda allantoik keseye dokunmadan gerçekleştirilen gastroşizisli deneklerimizi üç gruba ayırdık. Bir grupta kendi amniyotik sıvısı ile bıraktık. İkinci grupta amniyotik sıvıyı alıp, yerine yarı, yarıya amniyotik sıvı ile seyreltilmiş yenidoğan idrar koyduk. Üçüncü gruba ise alınan amniyotik sıvı kadar seyreltilmiş yenidoğan mekonyumu ekledik. Kuluçkanın sonunda kendi amniyotik sıvısı veya idrarlı sıvı içinde gelişen embriyoların bağırsaklarında hasar gelişmediğini, ancak mekonyumlu sıvı içinde gelişenlerin bağırsaklarında gastroşizis benzeri hasar geliştiğini saptadık ⁽²¹⁾.

Daha önceki çalışmalarda gastroşizisli yenidoğanlarda gelişen uzun süreli bağırsak peristaltizmi sorununu açıklayabilen morfolojik ipuçları bulunamamıştı. Gangliyon hücrelerine dek yapılan çalışmalarda bir fark saptanamamıştı ⁽¹⁾. Kajal hücrelerinin lokal uyarı iletimi ve lokal uyarının düzenlenmesindeki rolleri nedeni ile gastroşizis sonucu gelişen peristaltizm üzerinde etkili olabileceklerini düşündük. Bu hipotezimizi test etmek için normal, gastroşizis oluşturulmuş ve gastroşizis oluşturulmuş ancak AAS değişimi ile tedavi edilmiş üç grup kuluçka sonrası gelişen civcivlerin bağırsaklarını Kajal hücresi yoğunluğu açısından inceledik. Tedavi edilmeyen gastroşizisli grupta Kajal hücrelerinin yoğunluğu normale göre daha düşük bulundu. AAS değişimi ile bu düşüklüğün engellendiğini ve tedavi edilmemiş gruba göre yoğunluklarının önemli ölçüde yüksek olduğunu saptadık

⁽²²⁾. Gastroşizisli yenidoğanların uzayan peristaltizm sorunlarının Kajal hücreleri dağılımına bağlı olabileceği hipotezimizin altı yıl sonra bir rat deneyinde ⁽²³⁾, daha da önemlisi sekiz yıl sonra klinik bağırsak örnekleri incelenerek gerçekleştirilen bir çalışma ile de doğrulanması oldukça sevindirici oldu ⁽²⁴⁾.

Aynı ana hipotez çevresindeki çalışmalarımızın diğer etkilerinden de söz etmemiz gerekir. Bu modeli kullanarak, AAS değişimi yerine ilaç etkisi ile bağırsak hasarını önleme hipotezleri geliştiren başka merkezlerdeki meslektaşlarımız ile ortak çalışmalarımız oldu ^(25,26). Kendi grubumuzda gastroşizis benzeri, intrauterin hasar oluşumu başka hangi durumlarda olabilir diye araştırmaya başladığımızda açık nöral tüp defektlerinde amniyotik sıvı ile temasın suçlandığını, intrauterin cerrahi girişimler ile açık defektlerin kapatılmasına yönelik çalışmalar olduğunu gördük. Bu kez ana hipotezimizi farklı bir oyun alanında deneyebiliriz. Nöral tüp defektli oluşturulan civciv embriyolarını iki gruba ayırarak bir grubu tedavimsiz, diğer grubu ise AAS değişimi tedavisi ile izledik. Kuluçka sonunda defekt alanını incelendiğinde AAS değişimi yapılan grupta inflamasyonun ve fibrin birikiminin tedavi edilmeyen gruba göre çok daha sınırlı olduğunu saptadık. En önemli bulgu ise tedavi edilen grupta nöron spesifik enolaz ile boyanan nöral hücre yoğunluğunun, tedavi edilmeyen gruba göre çok daha yüksek olması idi ⁽²⁷⁾.

Kullandığımız model ucuz ve kolay ulaşılabilir olduğu için birçok çalışmamızda yararlandık. Ancak modelin birkaç sıkıntılı yönü çalışmalarımızı bazı yönlerde ilerletmemizi engelledi. Öncelikle doğum veya modelimiz özelinde söylersek kuluçka sonrası tedaviyi karşılaştırma şansımız olmadı. Moleküler çalışmalar için de civciv için özel antikor vb. materyalin bulunması oldukça güç ve ender idi. Modelin memeli bir hayvan olmaması da bizi zaman, zaman zorlamakta idi. Bir süre tavşan fetüslerinde gastroşizis geliştirmeye çalıştıysak da o tarihlerde başarılı olamadık ve gücümüzü başarılı olduğumuz model ile ilgili çalışmalara yönlendirdik. Bir makalemizde yaşadığımız sorunu anlatarak bitireyim. Yazımızı değerlendiren hakemlerden birisi “girişim geç yapılmış, o nedenle civciv embriyosu değil, civciv fetüsü demeleri gerekir” gibi bir görüş bildirmişti. Pubmed sitesinde civciv fetüsü diye bir tarama yapınca 3-4 makale bulduk ve civciv embriyosu diye tarama ise 3000’in üzerinde makale ile sonuçlandı. İnternette ulaşılabilen bir tıbbi sözlük bulup, o sözlükte “civ-

civ gibi yumurta içinde kuluçka ile üreyen canlıların fetüsü olmaz, embriyosu olur” maddesinin bağlantısı ile birlikte tarama sonuçlarını da yazdık. Sonuç olarak, çalışma değişmeden yayınlandı.

Kaynaklar

1. Klück P, Tibboel D, van der Kamp AW et al. The effect of fetal urine on the development of the bowel in gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1983;18:47-50. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468\(83\)80272-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468(83)80272-3)
2. Tibboel D, Raine P, McNeer M, et al. Developmental aspects of gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1986;21(10):865-869. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468\(86\)80009-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468(86)80009-4)
3. Aktuğ T. The resistance of absorbable sutures in fetal tissue and fluids. *Turk J Pediatr* 1989;31:209-214.
4. Aktuğ 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;30:384-387. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3468\(95\)90037-3](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3468(95)90037-3)
5. 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;15:224-228. <http://dx.doi.org/10.1159/000021011>
6. Ashrafi M, Hosseinpour M, Farid M, et al. Evaluation of diluted amniotic fluid effects on histological changes of intestine of rabbit fetus with gastroschisis. *Pediatr Surg Int* 2008;24:421-424. <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-008-2107-y>
7. Kizilcan F, Karnak I, Tanyel FC, et al. In utero defecation of the nondistressed fetus: a roentgen study in the goat. *J Pediatr Surg* 1994; 29:1487-1490. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3468\(94\)90152-X](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3468(94)90152-X)
8. 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;24:992-997. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468\(89\)80200-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468(89)80200-3)
9. 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;12:583-586. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01371904>
10. Reece EA. Early and midtrimester genetic amniocenteses. Safety and outcomes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:71-81. Review. [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8545\(05\)70290-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8545(05)70290-4)
11. Stranc LC, Evans JA, Hamerton JL. Chorionic villus sampling and amniocentesis for prenatal diagnosis. *Lancet* 1997;349:711-714. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)08169-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)08169-X)
12. Dick PT. Periodic health examination, 1996 update: 1. Prenatal screening for and diagnosis of Down syndrome. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *CMAJ* 1996;154:465-479.
13. Dommergues M, Ansker Y, Aubry MC, et al. Serial transabdominal amniocentesis in the management of gastroschisis with severe oligohydramnios. *J Pediatr Surg* 1996;31:1297-1299. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468\(96\)90257-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468(96)90257-2)
14. Aktuğ T, Demir N, Akgür FM, et al. Pretreatment of gastroschisis with transabdominal amniotic fluid exchange. *Obstet Gynecol* 1998;91:821-823. [http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(97\)00532-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00532-2)
15. Luton D, de Lagausie P, Guibourdenche J, et al. Effect of amniocentesis on the outcome of prenatally diagnosed gastroschisis. *Fetal Diagn Ther* 1999;14:152-155. <http://dx.doi.org/10.1159/000020910>
16. Lee HY, Shim JY, Won HS, et al. Changes in intestinal waste products during the antenatal management of gastroschisis by serial amniotic fluid exchange and infusion. *Fetal Diagn Ther* 2008;24:448-451. <http://dx.doi.org/10.1159/000176298>
17. Turkota L, Hinst J, Rusnák I, et al. Exchange amniocentesis in conceptus with laparoschisis (first experience). *Ceska Gynekol* 2004;69:182-186.
18. 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;8:308-311. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1071220>
19. 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;8:326-328. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1071225>
20. 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;198:207-213. <http://dx.doi.org/10.1007/s004330050104>
21. Olguner M, Akgür FM, Api A, et al. The effects of intra-amniotic human neonatal urine and meconium on the intestines of the chick embryo with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2000;35:458-461. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468\(00\)90214-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468(00)90214-8)
22. Vargun R, Aktuğ T, Heper A, et al. Effects of intrauterine treatment on interstitial cells of Cajal in gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2007;42:783-787. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2006.12.062>
23. Auber F, Danzer E, Noché-Monnery ME, et al. Enteric nervous system impairment in gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg* 2013;23:29-38.
24. Zani-Ruttenstock E, Zani A, Paul A, et al. Interstitial cells of Cajal are decreased in patients with gastroschisis associated intestinal dysmotility. *J Pediatr Surg* 2015;50:750-754. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.02.029>
25. Dilsiz A, Gündoğan AH, Aktan M, et al. Nitric oxide synthase inhibition prevents intestinal damage in gastroschisis: a morphological evaluation in chick embryos. *J Pediatr Surg* 1999;34:1248-1252. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468\(99\)90161-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468(99)90161-6)
26. Kanmaz T, Yağmurlu A, Aktuğ T, et al. The effect of amnio-allantoic fluid pH on the intestines: an experimental study in the chick embryo gastroschisis model. *J Pediatr Surg* 2001;36:1341-1345. <http://dx.doi.org/10.1053/jpsu.2001.26364>
27. Olguner M, Akgür FM, Ozdemir T, et al. Amniotic fluid exchange for the prevention of neural tissue damage in myelomeningocele: an alternative minimally invasive method to open in utero surgery. *Pediatr Neurosurg* 2000;33:252-256. <http://dx.doi.org/10.1159/000055964>