

Gastroşizisde bağırsak hasarının etyolojisi ve prenatal engellenebilirliği

Feza M. AKGÜR, Gülce HAKGÜDER

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

Özet

Amniyotik sıvı (AS) deri ve gastrointestinal sistem mukozası gibi doğal olarak temas ettiği dokulara zarar vermezken, doğumsal anomalili fetüslerde normalde temas etmemesi gereken dokular ile temas ettiğinde dokularda hasar oluşturmaktadır. Gastroşiziste gözlenen bağırsak hasarı ve meningomyeloselde oluşan sinir dokusu hasarı buna örnek olarak gösterilebilir. Fetal idrar, gastroşizisde gözlenen bağırsak hasarından sorumlu madde olarak kabul edilmiş ve klasik bilgi haline gelmiştir. Oysa bağırsak hasarına yönelik çalışmaların sonuçları gastroşiziste oluşan bağırsak hasarından idrardan çok AS içerisindeki mekonyumun sorumlu olduğunu ispatlamaktadır.

Gastroşiziste AS'deki mekonyum konsantrasyonunun bağırsak hasarının gelişmesinde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Belli bir düzeyin altındaki konsantrasyonlar serozal enflamasyon oluşturmak için yetersiz kalmakta, bu eşik değeri aşıldığında ise hasar oluşmaktadır.

Fetal idrar, zarar verici olması bir yana, AS içerisinde bulunmasında yarar olan bir maddedir. AS içindeki mekonyumun intraamniyotik idrara oranı, gastroşiziste gelişen bağırsak hasarında belirleyici rol oynamaktadır.

AS içindeki mekonyum konsantrasyonunu azaltmak için üç yöntem kullanılmaktadır. Oligohidroamniyozun eşlik ettiği gastroşizisli fetüslerde amniyoüfüzyon, hem oligohidroamniyoza bağlı gelişen patolojileri engellerken, aynı zamanda amniyodilüzyon ile bağırsak hasarını da engellemektedir. Normal AS hacmine sahip fetüslerde tercih edilen yöntem ise intraamniyotik mekonyumun kısmi olarak değiştirildiği AS değişimidir. İntraamniyotik mekonyumun bu iki yöntemden daha doğal bir yolla azaltıldığı intraamniyotik diüretik enjeksiyonu üçüncü bir yöntem olarak gelecek için ümit vermektedir. İntraamniyotik mekonyum konsantrasyonunun prenatal tedavi yöntemleri ile eşik değerin altında tutulması, gastroşizisli ve meningomyeloselli fetüslerin gebeliğin sonuna kadar AS içinde doku hasarı gelişmeksizin durmasına olanak sağlayabilecek gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Gastroşizis, prenatal tedavi, amniyon sıvısı, mekonyum, fetal idrar, embriyo, hayvan modeli

Summary

The etiology of intestinal damage in gastroschisis: How it can be prevented?

Amniotic fluid (AF) does not cause adverse effects on the skin and gastrointestinal mucosa of the fetus. However AF exerts harmful effects on tissues that do not anatomically contact with AF during normal fetal development. Intestinal damage encountered in gastroschisis and neural tissue injury in myelomeningocele are examples. Fetal urine had been held responsible for the intestinal damage in gastroschisis. However the results of studies on intestinal damage confirm that, intraamniotic meconium is responsible for intestinal damage in gastroschisis, rather than fetal urine.

In gastroschisis the concentration of intraamniotic meconium has been shown to be the determining factor for the occurrence of intestinal damage. Intraamniotic meconium below certain concentration does not cause serosal inflammation. Above this threshold level, intestinal damage occurs.

Far from being destructive, presence of urine in the AF is beneficial. Intraamniotic meconium to urine ratio plays an important role in determining the intestinal damage in gastroschisis.

Intraamniotic meconium concentration can be lowered by three methods. In fetuses with oligohydramnios accompanying gastroschisis, amniocentesis prevents intestinal damage by amniodilution. In gastroschisis cases with normal AF volume, AF exchange is the preferred method where AF is partially replaced by normal saline. Other than these two methods, intraamniotic diuretic injection seems to be a promising third method where the intraamniotic meconium is eliminated from the AF by natural ways. If the intraamniotic concentration of meconium can be held below this threshold level by prenatal treatment modalities, fetuses with gastroschisis or meningomyelocele may stay in AF, till the end of gestation without any damage.

Key words: Gastroschisis, prenatal care, amniotic fluid, meconium, fetal urine, embryo, animal model

nı zamanda onun gelişmesine ve rahat hareket etmesine olanak sağlamaktadır (12). AS gebeliğin ilk yarısında fetal ve maternal dokulardan salgılanırken, ikinci yarısında fetal idrar AS'nın ana kaynağını oluşturmaktadır. Fetüs 11. haftadan itibaren idrar çıkarmaya başlamakta ve fetal intrapulmoner sıvı aktif taşınma ile pulmoner epitelden trakeobronşial lümenine geçmektedir (2). AS'nin emilimi fetüsün AS'yi yutması ile sağlanmaktadır. Yutulan AS fetal gastrointestinal sistemden emilerek plasenta yolu ile anneye geçmekte veya böbrekler yolu ile tekrar amniyotik boşluğa geri dönmektedir (12).

AS deri ve gastrointestinal sistem mukozası gibi doğal olarak temas ettiği dokulara zarar vermez iken, doğumsal anomalili fetüslerde normalde temas etmemesi gereken dokular ile temas ettiğinde dokularda hasar oluşturmaktadır. Gastroşiziste gözlenen bağırsak hasarı ve meningomyeloselde oluşan sinir dokusu hasarı bunun örnekleridir. Gastroşiziste, AS ile temas, bağırsaklarda ödem ve kısılmaya, serozal kalınlaşma ve fibröz kabuk oluşumuna yol açmaktadır (6,9,10,21,26-28,36,40-42,44-46). Meningomyeloselli fetüslerde ise işlevsel ve yapısal nöral doku hasarı olmaktadır (22,34).

AS içeriğindeki hangi madde veya maddeler bu hasarı oluşturmaktadır? Klück ve ark. nın gastroşizisli civciv embriyolarında yaptıkları bir çalışma ile, allantoik sıvının bağırsak hasarından sorumlu olduğunu göstermişlerdir (26). Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak fetal idrar, gastroşizisde gözlenen bağırsak hasarından sorumlu madde olarak kabul edilmiş ve bu klasik bilgi haline gelmiştir. Klück ve ark. civciv embriyolarında gastroşizis oluştururken, bir grupta amniyoallantoik ortak duvarın bütünlüğünü bozmaz iken, diğer grupta bu membranı delip allantoik sıvının amniyon sıvısına karışmasını sağlamışlardır. İki grup karşılaştırıldığında, amniyoallantoik membranın delinmediği grupta yalnızca AS ile temas eden bağırsaklar normal görünümde iken, amniyoallantoik sıvı karışımı oluşturulan grupta bağırsak hasarı olduğu görülünce, allantoik sıvıda bulunan ve o günkü bilgilere göre tek fizyolojik atık olarak bilinen idrarın bu hasardan sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır (26). Oysa üriner asitli bebeklerde bağırsak hasarı oluşmaz iken, mekonyum peritonitli bebeklerde ciddi bağırsak hasarı olmaktadır. Bu klinik gözlemden yola çıkarak mekonyumun

gastroşizisde görülen bağırsak hasarından sorumlu olabileceği ilk defa Tanyel ve Aktuğ tarafından öne sürülmüştür (43). Bu bağlamda, civciv embriyosunun allantoik sıvının idrar dışında gastrointestinal sistem atıklarını da içerdiği gösterilmiştir (7). Yani Klück ve ark. deney sonucunu yanlış yorumlayarak farklı bir sonuca varmışlardır. Klück ve ark. nın deney sonuçlarını yeniden yorumlayacak olur isek, gastroşizisdeki bağırsak hasarından allantoik sıvıdaki idrar yanında mekonyumun da sorumlu olabileceğini söyleyebiliriz.

Fetal defekasyonun fizyolojik olduğu ve distres olmaksızın da fetüsün mekonyum çıkarttığı literatürde ilk defa Kızılcın ve ark. tarafından gösterilmiştir (24). İnsan fetüsünün 16. gestasyonel haftadan itibaren mekonyum oluşturduğu bilinmektedir (14,24). Fetal insan bağırsaklarında lümen içindeki mekonyum paternlerini araştıran bir çalışmada, fetüslerin anal kanallarında mekonyum bulunduğu izlenmiştir (1). Normal insan fetüslerinin AS'sinde, alkali fosfataz, tripsin ve intestinal disakkaridazlar gibi gastrointestinal sistem enzimleri var iken, intestinal atrezili veya kistik fibrozisli fetüslerin AS'lerinde bu enzimlere rastlanmamıştır (25,31,32,37,38). İntestinal yolun kapalı olduğu durumlarda AS'de bu enzimlerin yokluğu, bu enzimlerin bağırsak kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca deneysel olarak keçi ve tavşan fetüslerinin, distres olmaksızın, AS'ye fizyolojik olarak defekasyon yaptıkları gösterilmiştir (14,24). Keçi fetüslerinin midelerine nazogastrik sonda ile Lipidol verilmiş ve iki saatlik aralar ile direkt röntgen filmleri çekilmiştir. Yaklaşık 20. saatte opak maddenin gastrointestinal sistemden AS'ye geçtiği izlenmiştir (24). Başka bir çalışmada tavşan fetüslerine Tc99m-HIDA enjekte edilmiş ve 24 saat boyunca saat başı bir fetüs öldürülerek AS'den ve dokulardan örnekler alınıp radyoaktivite ölçümü yapılmıştır (14). Radyoaktif maddenin fetal karaciğer tarafından tutulup safra yolu ile bağırsaklara ve AS'ye geçtiği gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda, fetüsün kusma ve yutma gibi, defekasyon yapmasının da fizyolojik olduğunu göz önüne alarak, gastroşizis ve meningomyeloselde oluşan doku hasarlarından fetal intestinal atıkların, yani mekonyumun sorumlu olabileceğini öne sürebiliriz.

Gastroşizisdeki bağırsak hasarından intraamniyotik mekonyumun sorumlu olduğu literatürde ilk defa

Akgür ve ark. tarafından gösterilmiştir (3). Bu hipotez doğrultusunda yapılan deneysel çalışmada, steril yenidoğan idrarı ve mekonyum süspansiyonları hazırlanıp sıçanların periton içine enjekte edilmiştir. İntraperitoneal idrar enjekte edilen grupta bağırsaklar normal görünümde iken mekonyum süspansiyonu enjekte edilen grupta bağırsak serozasında kalınlaşma, enflamasyon ve fibrin oluşumu izlenmiştir. Cıvciv gastroşizis modeli kullanarak yapılan bir diğer deneysel çalışmada, bir grubun AS'sine sadece insan yenidoğan idrarı eklenirken diğer gruba % 1'lik mekonyum eklenmiştir (33). İdrar eklenen grupta cıvciv embriyolarının bağırsakları etkilenmezken, mekonyum eklenen gruptaki cıvcivlerin bağırsaklarında insan gastroşizisine benzer değişiklikler izlenmiştir. Fetal sıçan gastroşizis modelinde yapılan başka bir çalışmada, anüsü bağlanan gastroşizisli sıçan fetüslerinin bağırsaklarının normal olduğu, intestinal perforasyon oluşturulan gastroşizisli fetüslerde ise bağırsak hasarı geliştiği bildirilmiştir (15). Bu çalışmaların sonuçları, gastroşiziste oluşan bağırsak hasarından, idrardan çok intraamniyotik mekonyumun sorumlu olduğunu ispatlamaktadır.

Gastroşizisdeki bağırsak hasarından sorumlu tutulan fetal idrarın bu görüşlerin aksine doku hasarını engelleyici bir madde olabileceği ilk defa Akgür tarafından öne sürülmüştür (35). Üriner tripsin inhibitörü (UTI) gibi bir çok antienflamatuvar maddeler içeren idrarın intraamniyotik mekonyumun oluşturduğu doku hasarını önleyici bir etkisi olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Gastroşizisli cıvciv embriyolarının AS'lerine, bir grupta sadece mekonyum, bir grupta mekonyum ve yenidoğan idrarı karışımı ve diğer bir gruba ise kaynatılmış yenidoğan idrarı-mekonyum karışımı eklenmiştir. Sadece mekonyum ve kaynatılmış idrar karışımı eklenen grupta bağırsak hasarı izlenirken, yenidoğan idrarı ile hazırlanmış mekonyum süspansiyonu verilen grupta bağırsak hasarı izlenmemiştir (35). Bu çalışmada idrarın kaynatılması ile tahrip edilen antienflamatuvar maddelerin aynı koruyucu etkiyi göstermediği sonucuna varılmıştır. UTI konsantrasyonu yeni doğan idrarında erişkin idrarıyla karşılaştırıldığında çok yüksek oranda bulunmaktadır ve intraamniyotik enflamatuvar medyatörler üzerinde inhibitör etkisi bulunmaktadır (18).

AS dinamik bir sıvıdır, miktarı ve içeriği devamlı

değişmektedir. Özellikle gebeliğin ikinci yarısından itibaren fetal idrar AS'nin büyük bir kısmını oluşturmada, geç gebelik döneminde fetüs günde vücut ağırlığının % 30'u oranında idrar çıkartmaktadır (12). Fetüs 16. haftadan itibaren AS'sini yutmaya başlamakta ve günde ortalama fetal vücut ağırlığının % 20-25'i oranında AS'sini yutarak bağırsaklarından emmektedir (12). Fetal idrar çıkartma ve yutma hızındaki değişiklikler, AS miktarında ve içeriğinde değişiklikler oluşturmaktadır. İntraamniyotik mekonyum konsantrasyonunun da bu değişikliklerden etkilenebileceği düşünülebilir. Gastroşiziste intraamniyotik mekonyum konsantrasyonunun bağırsak hasarının gelişmesinde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Belli bir düzeyin altındaki konsantrasyonlar serozal enflamasyon oluşturmak için yetersiz kalmakta ve bu eşik değeri aşıldığında hasar oluşmaktadır (35). Farklı gastroşizis olgularında görülen değişik derecelerdeki fibröz kabuk oluşumu bu şekilde açıklanabilir. Klasik olarak normale yakın görünümüne barsakların varlığında AS ile temasın daha kısa sürdüğü, kalın fibröz kabuk varlığında ise daha uzun süreli bir temasın olduğu düşünülmektedir (13,16). Cıvciv gastroşizis modelinde intraamniyotik mekonyum konsantrasyonunun hasarın gelişip gelişmemesini belirlediği saptanmıştır (35). Gastroşizis olgularında intraamniyotik mekonyum konsantrasyonu eşik değerin altında tutulabilirse, gebelik tamamlanmaya kadar bağırsakların AS içinde hasar görmeksizin durabileceklerini söyleyebiliriz.

Gastroşiziste intraamniyotik mekonyumun bağırsaklar üzerindeki zararlı etkisi, intraamniyotik mekonyum konsantrasyonu düşürülerek engellenebilmektedir. AS'deki mekonyum konsantrasyonu düşürmek için iki yöntem bulunmaktadır. Yöntemlerden ilki Aktuğ tarafından bulunmuş olup, AS'nin serum fizyolojik ile değiştirilmesine dayanmakta ve "amniyotik sıvı değişimi" olarak bilinmektedir (4,5,7,8). Daha sonra tarif edilen ikinci yöntem ise oligohidramniyosu tedavi etmek veya mekonyum aspirasyon sendromunu engellemek için jinekologlar tarafından kullanılmakta olan bir yöntem olup, Fransız çocuk cerrahları tarafından oligohidroamniyosun eşlik ettiği gastroşizis olgularına uyarlanmıştır. Bu yöntem amniyotik boşluğa serum fizyolojik verilmesine dayanmakta ve "amniyoinfüzyon" olarak adlandırılmaktadır (17,29,30,39).

AS hacminin normal olduğu gastroşizisli olgularda AS değişimi uygulanabilmektedir. Değişim sırasında her defasında 50 ml olmak üzere, toplam 8-12 kez AS aspire edilip yerine ılık serum fizyolojik verilmekte ve işlem iki haftada bir tekrarlanmaktadır (4). AS değişimi sırasında AS'nin kısmi olarak serum fizyolojik ile değiştirilmesi, içerdiği mekonyum miktarını azaltmaktadır. İlk olarak Aktuğ tarafından gastroşizisli civciv embriyolarına AS değişimi uygulanmış ve değişim yapılan grupta bağırsaklar normal görünümde iken değişim uygulanmayan grupta bağırsak hasarının olduğu gözlenmiştir (5). Hangi atık maddelerin gastroşiziste hasar yarattığını araştırmak amacı ile Aktuğ ve ark. AS değişimi yapılmış ve yapılmamış gastroşizisli civciv embriyolarından amniyoallantoik sıvı örnekleri almışlardır (7). Bu AS'lerin içerdikleri bilirubin, safra asitleri, BUN, kreatinin değerleri ölçülmüş ve normal civciv embriyolarından alınmış AS değerleri ile karşılaştırılmıştır. AS değişim grubunda safra asitleri ve bilirubin değerleri anlamlı bir şekilde düşerken, BUN ve kreatinin değerlerinin aynı kaldığı gösterilmiştir. Gastroşiziste AS değişimi ile engellenen bağırsak hasarının AS'den gastrointestinal sistem atıklarının uzaklaştırılması ile gerçekleştiği sonucuna varılmıştır.

AS değişimi insanlarda ilk olarak Aktuğ tarafından gerçekleştirilmiştir (4). Gebeliğin 29. haftasından itibaren iki haftada bir AS değişimi yapılan gastroşizisli bebeğin bağırsakları normal görünümde olarak 36. gestasyon haftasında sezeryan ile doğmuştur. Hastanın bağırsakları karın içine rahat yerleştirilmiş, postoperatif 5. gün oral beslenmeye başlamış ve postoperatif 8. günü taburcu edilmiştir.

AS değişimi yöntemi Olguner ve ark. tarafından miyelomeningosele uyarlanmış ve nöral dokuyu koruyucu etkisi gösterilmiştir. Bu amaçla yapılan deneysel çalışmada civciv embriyolarında cerrahi olarak nöral tüp defekti yaratılmış ve bir gruba AS değişimi uygulanmıştır (34). AS değişimi uygulanan embriyolarda nöral dokunun korunduğu ve nöron sayısının AS değişimi yapılmayan gruba göre anlamlı derecede fazla olduğu gösterilmiştir.

Amniyoinfüzyon ise sadece oligohidroamniyozu olan gastroşizisli olgularda uygulanabilmektedir (17,30,39). Oligohidroamniyozun derecesine göre,

gerekli miktarda serum fizyolojik amniyotik boşluğa verilmekte ve böylece AS seyrelmekte, mekonyum konsantrasyonu da buna bağlı olarak azalmaktadır. İki ağır oligohidroamniyozu olan gastroşizisli insan fetüsünde amniyoinfüzyon uygulanması sonrası bebekler bağırsakları normal görünümde doğmuşlardır (17). Oligohidroamniyozun eşlik ettiği 10 gastroşizisli insan fetüsüne ortalama 30. gebelik haftasından itibaren 10 günde bir amniyoinfüzyon uygulanmıştır (30). Hastanede kalış süreleri ve oral beslenme zamanları amniyoinfüzyon uygulanmamış 10 gastroşizisli olgusu ile karşılaştırılmıştır. Amniyoinfüzyon uygulanan olguların hastanede kalış ve oral beslenmeye geçiş süreleri anlamlı olarak kısa bulunmuştur.

İntraamniyotik mekonyum konsantrasyonunu azaltmak amacı ile üçüncü bir yöntem Akgür tarafından bulunmuş olup, fetal diürezin intraamniyotik diüretik ile uyarılmasına dayanmaktadır (19,20). İntraamniyotik furosemid enjeksiyonunun, koyunlarda fetal idrar çıkışını artırarak AS hacmini arttırdığı deneysel olarak gösterilmiştir (23). Yine koyun fetüslerinde yapılan başka bir çalışmada fetal idrar çıkışındaki artışa paralel olarak fetal yutma hızının da arttığı gösterilmiştir (11). Bu çalışmaların ışığında gebe tavşanlarda AS içine furosemid enjeksiyonunun intraamniyotik maddelerin klirensini arttırdığı gösterilmiştir (20). AS'ye Tc99m ile işaretlenmiş "Tin Colloid" verilen tavşan fetüslerinin bir grubuna intraamniyotik placebo, diğer grubuna da furosemid verilmiş ve AS örneklenmesi yapılmıştır. Radyoaktif madde konsantrasyonunun furosemid verilen grupta placebo grubuna oranla daha hızlı azaldığı ve fetüsün bağırsaklarında daha fazla radyoaktif madde biriktiği gösterilmiştir. İntraamniyotik furosemid enjeksiyonu, fetal idrar çıkışını çoğaltarak AS hacmini arttırmakta ve bu artış fetüsün AS'sini daha fazla yutmasını sağlayarak intraamniyotik radyoaktif maddenin klirensini hızlandırmaktadır. Yutulan AS fetal gastrointestinal sistemden emilmekte ve kan dolaşımına geçerek ya plasenta yolu ile anneye geçmekte, ya da renal filtrasyona geçip idrar olarak AS'ye atılmaktadır. Fizyolojik olarak düşünülürse, artan idrar çıkışı ife AS dilue olacak ve artmış yutma ile intraamniyotik maddelerden emilebilir olanlar bağırsaklardan emilerek plasenta yolu ile anneye geçecek, emilemeyenler bağırsak lümeninde birikeceklerdir.

Sonuç olarak, gastroşizisde intraamniyotik mekonyum konsantrasyonu belli bir değere ulaştığında bağırsak hasarı oluşturmakta, bu eşik değerinin altında ise dokulara zarar vermemektedir. Fetal idrar zarar verici bir madde olmak bir yana, AS'de bulunması yararlıdır. İntraamniyotik mekonyumun intraamniyotik idrara oranı gastroşiziste gelişen bağırsak hasarında belirleyici rol oynamaktadır. İntraamniyotik mekonyum konsantrasyonunu azaltmak için üç yöntem kullanılmaktadır. Oligohidroamniyozun eşlik ettiği gastroşizisli fetüslerde amniyoinfüzyon hem oligohidroamniyoza bağlı gelişen patolojileri engellerken aynı zamanda amniyodilüsyon ile bağırsak hasarını da engellemektedir. Normal AS hacmine sahip fetüslerde tercih edilen yöntem ise intraamniyotik mekonyumun kısmi olarak değiştirildiği AS değişimidir. İntraamniyotik mekonyum konsantrasyonunun bu iki yöntemden daha doğal bir yolla azaltıldığı intraamniyotik diüretik enjeksiyonu üçüncü bir yöntem olarak gelecek vaat etmektedir. İntraamniyotik mekonyumun prenatal tedavi yöntemleri ile eşik değerinin altında tutulması, gastroşizisli ve meningomiyeloselli fetüslerin normal gebelik süresinin sonuna kadar AS içinde doku hasarı gelişmeksizin durmasına olanak sağlayabilecek gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Abramovich DR, Gray ES: Physiologic fetal defecation in midpregnancy. *Obstet Gynecol* 60:294, 1982
2. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al: Experimental pulmonary hypoplasia and oligohydramnios: Relative contributions of lung fluid and fetal breathing movements. *J Pediatr Surg* 19:658, 1984
3. Akgür FM, Özdemir T, Olguner M, et al: An experimental study investigating the effects of intraperitoneal human neonatal urine and meconium on rat intestines. *Res Exp Med* 198:207, 1998
4. Aktuğ T, Demir N, Akgür FM, Olguner M: Intrauterine pretreatment of gastroschisis with transabdominal amniotic fluid exchange. *Obstet Gynecol* 91:821, 1998
5. 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* 30:384, 1995
6. Aktuğ T, Hosgör M, Akgür FM, et al: End results of experimental gastroschisis created by abdominal wall defect versus umbilical cord defect. *Pediatr Surg Int* 12:583, 1997
7. Aktuğ T, Uçan B, Olguner M, et al: Amnio-allantoic fluid exchange for prevention of intestinal damage in gastroschisis III: Determination of the waste products removed by exchange. *Eur J Pediatr Surg* 8:326, 1998
8. 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* 8:308, 1998
9. Albert A, Julia MV, Morales L, et al: Gastroschisis in the partially extraamniotic fetus: Experimental study. *J Pediatr Surg* 28:656, 1993
10. Bealer JF, Graf J, Bruch SW, et al: Gastroschisis increases small bowel nitric oxide synthase activity. *J Pediatr Surg* 31:1043, 1996
11. Brace RA: Fetal blood volume, urine flow, swallowing and amniotic fluid volume responses to long-term intravascular infusion of saline. *Am J Obstet Gynecol* 161:1049
12. Brace RA: Physiology of amniotic fluid volume regulation. *Clin Obstet Gynecol* 40:280, 1997
13. Crooney DR: Defects of the abdominal wall, in O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG (eds): *Pediatric Surgery*, St Louis, Missouri. Mosby 1998, 1045
14. Çiftçi AO, Tanyel FC, Ercan MT, et al: In utero defecation by the normal fetus: a radionuclide study in the rabbit. *J Pediatr Surg* 31:1409, 1996
15. Correia-Pinto J, Tavares ML, Baptista MJ, et al: Bowel damage in a new foetal rat model of gastroschisis: is it meconium dependent? Presented at XLVII. Annual Congress of The British Association of Pediatric Surgeons, Sorrento, Italy, 2000
16. Deans KJ, Mooney DP, Meyer MM, Shorter NA: Prolonged intestinal exposure to amniotic fluid does not result in peel formation in gastroschisis. *J Pediatr Surg* 34:975, 1999
17. Dommergues M, Ansker Y, Aubry MC, et al: Serial transabdominal amniocentesis in the management of gastroschisis with severe oligohydramnios. *J Pediatr Surg* 31:1297, 1996
18. El-Maradny E, Kanayama N, Halim A, et al: Urinary trypsin inhibitor has protective effect on amnion. *Gynecol Obstet Invest* 38:169, 1994
19. Gilbert WM, Newman PS, Brace RA: Potential route for fetal therapy: Intramembranous absorption of intraamniotically injected furosemid. *Am J Obstet Gynecol* 172:471, 1995
20. Hakküder G, Akgür FM, Olguner M, ve ark: İntraamniyotik furosemid verilmesi intra-amniyotik maddelerin klirensini arttırabilir mi? XVIII. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresinde sunulmuştur. Antalya, Ekim 2000
21. Haller JA, Kehrer BH, Shaker JI, et al: Studies of the pathophysiology of gastroschisis in fetal sheep. *J Pediatr Surg* 9:627, 1974
22. Heffez DS, Aryanpur J, Hutchins GM, Freeman JM: The paralysis associated with myelomeningocele: Clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury. *Neurosurgery* 26:987, 1990
23. Kelly TF, Moore TR, Brace RA. Hemodynamic and fluid responses to furosemid infusion in the ovine fetus. *Am J Obstet Gynecol* 168:260, 1993
24. Kızılcan F, Karnak I, Tanyel FC, et al: In utero defecation of the nondistressed fetus: a roentgen study in the goat. *J Pediatr Surg* 28:1487, 1994
25. Kleijer WJ, Janse HC, Van Diggelen OP, Niermeijer MF: Amniotic fluid disaccharidases in the prenatal detection of cystic fibrosis. *Prenat Diagn* 5:135, 1985
26. Klück P, Tibboel D, van der Kamp AWM, Molenaar

- JC: The effect of fetal urine on the development of bowel in gastroschisis. *J Pediatr Surg* 18:47, 1983
27. Langer JC, Bell JG, Castillo RO, et al: Etiology of intestinal damage in gastroschisis II: Timing and reversibility of histologic changes, mucosal function and contractility. *J Pediatr Surg* 25:1122, 1990
28. 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* 24:992, 1989
29. Luton D, de Lagause P, Guibourdenche J, et al: Influence of amniocentesis in a model of in utero created gastroschisis in the pregnant ewe. *Fetal Diagn Ther* 15:224, 2000
30. Luton D, de Lagause P, Guibourdenche J, et al: Effect of amniocentesis on the outcome of prenatally diagnosed gastroschisis. *Fetal Diagn Ther* 14:152, 1999
31. Morin PR, Potier M, Dallaire L, et al: Prenatal detection of intestinal obstruction: Deficient amniotic fluid disaccharidases in affected fetuses. *Clin Genet* 18:217, 1980
32. Mulivor RA, Mennuti MT, Harris H: Origin of the alkaline phosphatases in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 135:77, 1979
33. Olguner M, Akgür FM, Api A, et al: The effects of intraamniotic human neonatal urine and meconium on intestines of chick embryo with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 35:458, 2000
34. Olguner M, Akgür FM, Özdemir T, et al: Amniotic fluid exchange for the prevention of neural tissue damage in myelomeningocele: An alternative minimally invasive method to open in utero surgery. *Pediatr Neurosurg* 33:252, 2000
35. Olguner M, Api A, Akgür FM ve ark: Gastroşiziste intra-amniyotik mekonyumun neden olduğu bağırsak hasarının yenidoğan insan idrarı ile engellenebilirliği. XVIII. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresinde sunulmuştur. Antalya, Ekim 2000
36. Phillips JD, Kelly RE, Fonkalsrud EW, et al: An improved model of experimental gastroschisis in fetal rabbits. *J Pediatr Surg* 26:784, 1991
37. Pocknee RC, Abramovich DR: Origin and levels of trypsin in amniotic fluid throughout pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 89:142, 1982
38. Potier M, Melancon SB, Dallaire L: Developmental patterns of intestinal disaccharidases in human amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 131:73, 1978
39. 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* 35:598, 2000
40. Srinathan SK, Langer JC, Blennerhassett MG, et al: Etiology of intestinal damage in gastroschisis III: Morphometric analysis of smooth muscle and submucosa. *J Pediatr Surg* 30:379, 1995
41. Srinathan SK, Langer JC, Botney MD, et al: Submucosal collagen in experimental gastroschisis. *J Surg Res* 65:25, 1996
42. Srinathan SK, Langer JC, Wang JL, et al: Enterocytic gene expression is altered in experimental gastroschisis. *J Surg Res* 68:1, 1997
43. Tanyel FC, Aktug T: Impairment of nutrient uptake in rabbit model of gastroschisis. (Letter to the editor), *J Pediatr Surg* 30:1534, 1995
44. Tibboel D, Klück P, van der Kamp AWM, et al: The development of the characteristic anomalies found in gastroschisis: experimental and clinical data. *Z Kinderchir* 40:355, 1985
45. Tibboel D, Raine P, McNee M, et al: Development aspects of gastroschisis. *J Pediatr Surg* 21:865, 1986
46. Tibboel D, Vermey-Keers C, Klück P, et al: The natural history of gastroschisis during fetal life: development of the fibrous coating on bowel loops. *Teratology* 33:267, 1986