

تظاهر III مورد بیماری هیرشپرونک در کودکان مبتلا به یبوست مزمن مراجعه کننده به درمانگاه جراحی اطفال بیمارستان بوعلی سینا ساری، سال ۸۵-۱۳۷۶

مریم قاسمی (M.D.)⁺ علیرضا علم (M.D.)^{**} حسن کرمی (M.D.)^{***} شهرام سلیمی (M.D.)^{****}

چکیده

سابقه و هدف: بیماری هیرشپرونک یک عامل ارگانیکی یبوست در اطفال بوده که تنها با مداخله جراحی قابل درمان بوده و در صورت عدم تشخیص و درمان می تواند منجر به عوارض وخیم و حتی مرگ شود. با توجه به ناهمگن بودن سن بروز، تظاهرات بالینی و فراوانی آن در مطالعات قبلی و عدم پیشینه تحقیقاتی در خصوص این بیماری در منطقه این مطالعه با هدف بررسی فراوانی بیماری هیرشپرونک و چگونگی نتایج حاصل از انجام بیوپسی رکتوم در کودکان مبتلا به یبوست مزمن در ساری انجام شد.

مواد و روش ها: مطالعه به روش توصیفی بر روی کودکان مبتلا به یبوست مزمن مقاوم به درمان طبی و نوزادان با علایم بالینی منطبق بر بیماری هیرشپرونک که به درمانگاه جراحی اطفال بیمارستان بوعلی سینا ساری (۸۵-۱۳۷۶) مراجعه کردند انجام شد. اطلاعات بالینی، باریم انما و پاتولوژی بیماران از پروندهها استخراج شد و نتایج با نرم افزار آماری SPSS 13 پردازش شد.

یافته ها: ۲۲۶ بیمار با میانگین سنی $34/8 \pm 30/6$ ماه و محدوده سنی ۱۰۶-۰/۶۹ ماه، مبتلا به یبوست بودند. از این تعداد ۱۸۷ نفر بیوپسی رکتوم شده بودند که ۵۹/۴ درصد از افراد بیوپسی شده مبتلا به هیرشپرونک و گروه سنی مبتلایان به هیرشپرونک ۱۳۲-۰/۶۹ ماه با میانگین $33/2 \pm 24/8$ بود. شیوع بیماری در پسران نسبت به دختران، ۲/۶ برابر بود. شایع ترین محل آگانکلیوز رکتوسیگموئید بود. ۲۷/۱ درصد بیماران با هیرشپرونک در ماه اول تولد، ۴۴/۱ درصد در ۱۲-۱، ۱۸ درصد در ۴۸-۱۲ و ۱۰/۸ درصد در سنین بالای ۴۸ ماهگی تشخیص داده شدند. فراوانی علائم بیماری هیرشپرونک به ترتیب (نزولی) یبوست مزمن مقاوم ۸۱ (۷۳ درصد)، اتساع شکمی ۳۵ (۳۱/۵ درصد)، استفراغ ۲۶ (۲۳/۴ درصد)، عدم دفع مکنونوم در ۴۸ ساعت اول تولد ۲۰ (۱۸ درصد) بودند.

استنتاج: مطالعه حاضر نشان داد که ۵۹/۴ درصد کودکان با یبوست مزمن مقاوم به درمان طبی مبتلا به هیرشپرونک هستند که بیانگر ارزش انجام بیوپسی رکتوم در این بیماران می باشد.

واژه های کلیدی: یبوست مزمن، بیماری هیرشپرونک، کودکان

⁺✉ **مؤلف مسئول:** ساری: بلوار پاسداران، مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا ساری، بخش پاتولوژی

* متخصص پاتولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

^{**} فوق تخصص جراحی اطفال، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

^{***} متخصص پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ تصویب: ۸۶/۱۰/۵

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۶/۸/۲۰

تاریخ دریافت: ۸۶/۷/۲۳

مقدمه

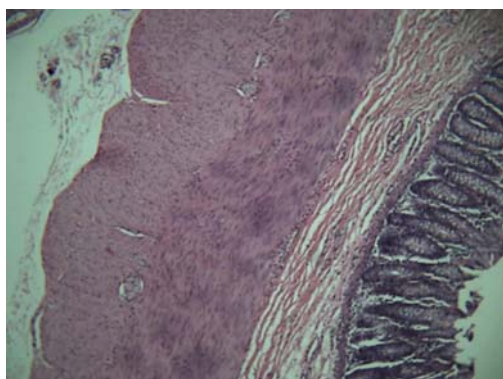
تنها شیوه درمان بیماری هیرشپروننگ آناستاموز Pull-through روده گانگلیونیک با کانال آنال می‌باشد (۳). با توجه به ناهمگن بودن سن بروز، تظاهرات بالینی و فراوانی بیماری هیرشپروننگ در مطالعات قبلی (۹ تا ۱۴) و عدم مطالعه دموگرافیک در این منطقه از یک سو و ناهمگن بودن و بعضاً متناقض بودن نتایج حاصل از انجام بیوپسی رکتوم و مداخلات جراحی در کودکان با بیوست در مطالعات قبلی (۱۰ تا ۱۶، ۱۷)، این مطالعه جهت تعیین فراوانی بیماری هیرشپروننگ در نوزادان با علائم انسداد گوارشی تحتانی یا اختلال در دفع مکنونوم و شیرخواران یا کودکان مبتلا به بیوست مزمن شدید و مقاوم به درمان طبی در مراجعین به درمانگاه جراحی اطفال بیمارستان بوعلی سینا ساری طی سال‌های ۸۵-۱۳۷۶ صورت گرفت. با بازبینی نتایج انجام بیوپسی رکتوم در نوزادان یا کودکان مبتلا به بیوست در این تجربه جراحی و مقایسه آن با سایر مطالعات شاید بتوان معیارهای دقیق تری از ضرورت انجام بیوپسی رکتوم در بیوست این طیف سنی ارائه نموده تا از بیوپسی‌های غیر ضروری کاسته شود.

مواد و روش‌ها

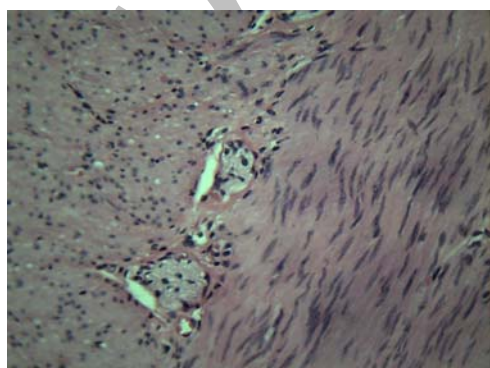
این مطالعه به روش توصیفی Existing data بر روی ۲۲۶ کودک مبتلا به بیوست مزمن مقاوم به درمان طبی (نداشتن حداقل یک بار دفع مدفوع طی یک هفته و عدم پاسخ به درمان‌هایی چون مکمل فیبری و ملین‌ها) و نوزاد دارای شرایط بالینی بیوست (شامل اتساع شکم، استفراغ، عدم دفع مکنونوم در ۴۸ ساعت اول تولد) که طی یک دوره ده ساله (۸۵-۱۳۷۶) به درمانگاه جراحی اطفال بیمارستان بوعلی سینا ساری مراجعه کردند انجام شد. برای هر بیمار اطلاعات مربوط به سن، جنس، شکایت یا علائم بیماری، طول مدت بیوست، وجود علامت

بیماری هیرشپروننگ یک اختلال ژنتیکی شایع (۱) در ۵۰۰۰ تولد زنده) بوده که به دلیل عدم وجود سلول‌های گانگلیونی پاراسمپاتیک در شبکه‌های عصبی روده بزرگ عمدتاً ناحیه رکتوسیگموئید ایجاد می‌شود، در واقع این سلول‌ها در هنگام مهاجرت از ستیغ عصبی در طول روده متوقف گردیده یا با واسطه ایمنی دچار نکروز نورونال می‌شوند. بیماری هیرشپروننگ سبب انسداد گوارشی دوره نوزادی شده و اغلب موارد (۹۰-۷۰ درصد) در اولین سال زندگی تشخیص داده می‌شوند (۴ تا ۱). اما گاهی به طور دیررس با بیوست مزمن شدید در دوران کودکی و یا حتی در بزرگسالی تظاهر می‌یابد و در صورت عدم تشخیص و درمان می‌تواند منجر به عوارضی چون انسداد حاد روده، انتروکولیت، سوراخ شدگی روده، پریتونیت و حتی مرگ و میر شود. بنابراین در هر کودک با بیوست شدید در هر سنی که باشد، باید این بیماری در تشخیص افتراقی قرار گیرد (۳، ۴). اگر چه تشخیص با باریوم انما و مانومتري رکتوم مطرح می‌گردد ولی تشخیص قطعی بیماری تنها با بررسی هیستولوژیک ناحیه آگانگلیونیک امکان‌پذیر است. راه‌های متعددی جهت تشخیص پاتولوژیک بیماری وجود دارد که دقیق‌ترین آن روش بیوپسی Swenson بوده که نمونه از تمام ضخامت دیواره عضلانی رکتوم در ۲ سانتی‌متر بالاتر از دریچه آنال در شیرخواران و ۳ سانتی‌متر بالاتر از آن در کودکان بزرگتر برداشته شده و بعد از پردازش و تهیه برش‌های متعدد نازک ۳ میکرومتری در رنگ آمیزی H&E از نظر وجود سلول گانگلیونی در شبکه میانتریک با میکروسکوپ نوری و با بزرگنمایی ۴۰۰X مورد بررسی قرار می‌گیرند، در صورت فقدان این سلول تشخیص بیماری هیرشپروننگ مسجل می‌شود.

ماه که ۸۱ (۵۸/۳ درصد) نفر از آنها مبتلا به هیرشپرونک بوده‌اند. ۱۱۶ نفر (۵۱/۳ درصد) باریم انما شده‌اند که در ۴۵ نفر (۳۸/۸ درصد) TZ گزارش شده بود. شیوع بیماری هیرشپرونک در جنس مذکر (۷۲/۵ درصد) نسبت به مؤنث (۲۷/۵ درصد)، ۲/۶ برابر بود. گروه سنی مبتلایان به هیرشپرونک ۱۳۲-۰/۶۹ ماه با میانگین $24/8 \pm 33/1$ بود. توزیع سنی مبتلایان به هیرشپرونک در هنگام تشخیص مطابق جدول شماره ۱ می‌باشد. همان طور که در جدول نشان داده شد اکثریت بیماران (۴۴/۱ درصد) در فاصله یک ماهگی تا یک سالگی تشخیص داده شده بودند.



تصویر شماره ۱: برش عرضی تمام ضخامت دیواره سیگموئید با بزرگنمایی $100\times$



تصویر شماره ۲: شبکه عصبی میانتریک فاقد سلول گانگلیون با بزرگنمایی $400\times$

TZ (Transitional Zone) در باریم انما و در صورت انجام بیوپسی یا مداخله جراحی تشخیص پاتولوژیک آنها از بایگانی پاتولوژی استخراج گردید. کلیه بیوپسی‌ها تحت بیهوشی عمومی و به روش Swenson انجام گرفت. مواردی که بیوپسی به روش‌های دیگر مثل بیوپسی مخاطی صورت گرفته بود از مطالعه حذف شدند. در کلیه مواردی که بیوپسی‌ها فاقد سلول گانگلیون بود، بیماران تحت عمل آناستوموز Pull through قرار گرفتند. بیماران به چهار گروه سنی ۰-۱، ۱-۱۲، ۱۲-۴۸ و بالاتر از ۴۸ ماهگی تقسیم شدند و فراوانی موارد قطعی هیرشپرونک در گروه‌های سنی فوق بر اساس مطالعه پاتولوژیک نمونه‌های حاصل از جراحی Pull through تعیین گردید. برای نمایش داده‌ها از نرم‌افزار آماری SPSS 13 استفاده شد.

یافته‌ها

۲۲۶ کودک یا نوزاد با میانگین سنی $30/6 \pm 34/8$ و محدوده سنی ۱۵۶-۰/۶۹ ماه، مبتلا به یبوست با میانگین طول مدت $18/9 \pm 28/2$ ماه بودند که ۳۲/۱ درصد دختر و ۶۷/۹ درصد پسر بودند. از این تعداد، ۱۸۷ نفر (۸۲/۷ درصد) بیوپسی رکتوم شده بودند که از این تعداد ۱۱۱ نفر مورد جراحی Pull through قرار گرفتند. ۵۹/۴ درصد از آنها بر اساس مطالعه پاتولوژیک نمونه‌های جراحی همان‌طور که در تصاویر شماره ۱-۳ نشان داده شده است دارای ناحیه آگانگلیونیک بوده و مبتلا به هیرشپرونک و ۰/۵ درصد (۱ نفر) مبتلا به دیسپلازی نورونال روده‌ای بودند.

مابقی بیماران به دلیل پاسخ به درمان طبی بیوپسی نشده بودند. توزیع سنی بیماران به هنگام انجام بیوپسی طبق نمودار شماره ۱ می‌باشد. طبق این نمودار ۲۹ نفر با یبوست نوزادی مراجعه کردند که ۲۴ (۸۲/۸ درصد) نفر آنها و ۱۳۹ نفر با یبوست مزمن طول کشیده بیشتر از ۱

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی شکایات و علائم بالینی بیماران مبتلا به هیرشپروننگ مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینا ساری ۸۵-۱۳۷۶ *

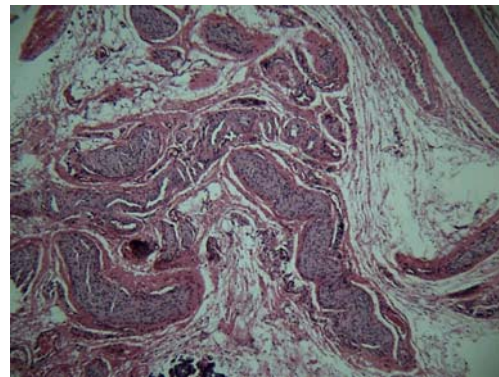
علائم	تعداد	درصد فراوانی
یبوست مزمن	۸۱	۷۳
اتساع شکم	۳۵	۳۱/۵
استفراغ	۲۶	۲۳/۵
تأخیر دفع مکنونیوم	۲۰	۱۸

* برخی بیماران چند علامت همزمان داشتند.

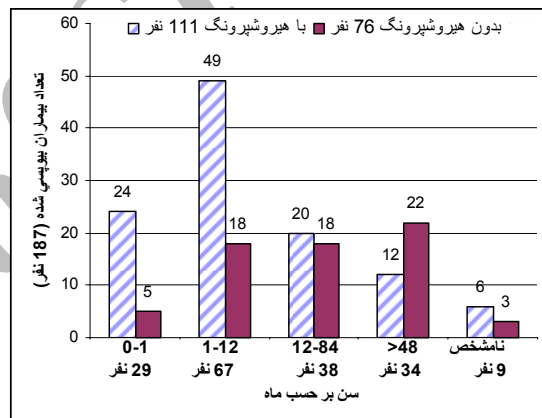
۴۸ نفر از بیماران قبلاً باریم انما شده بودند که در ۳۲ مورد (۶۶/۷ درصد)، Transitional Zone گزارش شده بود. شایع ترین محل آگانگلیوز رکتوسیگموئید با فراوانی ۹۸/۲ درصد بود، یک نفر (۰/۹ درصد) آگانگلیوز کامل کولون و یک نفر (۰/۹ درصد) آگانگلیوز کامل کولون-ایلثوم و بخشی از رژنوم داشت.

بحث

یبوست از مشکلات بچریج کودکان بوده که عامل ۳ تا ۵ درصد ویزیت های اطفال و علت ۲۵ درصد موارد مراجعه به کلینیک گوارش اطفال می باشد (۱۲،۱۰،۴). هر نوزادی که قادر به دفع مکنونیوم در ۴۸ ساعت اول بعد از تولد نبوده و دچار اتساع شکمی باشد و هر کودکی که به دفعات کم مدفوع با قوام سخت دفع کند مبتلا به یبوست می باشد (۱۱). در این گروه نوزادان با بررسی بالینی و رادیولوژیک باید علل انسداد مکانیکی همانند آترزی ایلثوم، آنوس بسته، اختلال عملکرد عضلات جداره گوارش به دلیل اختلالات آندوکراین همانند نارسایی تیروئید، آدرنال و اختلال پتاسیم، منیزیم و کلسیم سرم را در نظر گرفت و اگر همه این ها طبیعی بودند، با بیوپسی رکتوم بیماری هیرشپروننگ را تأیید کرد (۱۱،۴،۱). در کودکان مبتلا به یبوست مزمن اغلب



تصویر شماره ۳: فیبرهای عصبی پرولیفرة سروزا با بزرگنمایی ۱۰۰×



نمودار شماره ۱: توزیع سنی مبتلایان به یبوست بهنگام بیوپسی در مراجعین به بیمارستان بوعلی سینا ساری ۸۵-۱۳۷۶

جدول شماره ۱: توزیع سنی مبتلایان به هیرشپروننگ مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینا ساری ۸۵-۱۳۷۶

گروه سنی (ماه)	فراوانی	درصد فراوانی
۰-۱	۲۴	۲۱/۷
۱-۱۲	۴۹	۴۴/۱
۱۲-۴۸	۲۰	۱۸
بیشتر از ۴۸	۱۲	۱۰/۸
نامشخص	۶	۵/۴
جمع	۱۱۱	۱۰۰

علائم و شکایات مبتلایان به هیرشپروننگ در هنگام مراجعه طبق جدول شماره ۲ می باشد که مهم ترین آنها یبوست مزمن طول کشیده، اتساع شکم، استفراغ، تأخیر در دفع مکنونیوم بهنگام تولد بوده است.

نوزاد و یا کودک مبتلا به یبوست، ۵۰ (۱۹ درصد) مورد بیماری هیرشپرونک تشخیص دادند (۱۱).

Simpson و همکارانش در یک مطالعه گذشته نگر ۵ ساله نشان دادند، ۳۰ (۴۲ درصد) مورد از ۷۰ کودک مبتلا به یبوست مقاوم که تحت بیوپسی قرار گرفتند یک اختلال نورانتريک داشتند، آنها بیوپسی رکتوم و مداخلة جراحی را در تشخیص و درمان یبوست مزمن مقاوم به درمان طبی مفید دانستند (۱۰).

در مطالعه حاضر افزونی این بیماری نسبت به مطالعات ذکر شده می‌تواند تا حدی به علت طولانی‌تر بودن مدت زمان مطالعه باشد. به علاوه بالاتر بودن نتایج مثبت بیوپسی رکتوم در این مطالعه نسبت به سایر مطالعات که از ۱۲ درصد تا ۴۲ درصد متغیر بوده‌اند، می‌تواند بعلت انتخاب دقیق‌تر بیماران جهت انجام بیوپسی رکتوم باشد (۱۸،۱۰). در این مطالعه تنها کودکانی که یبوست شدید مزمن طولانی‌تر از یک ماه که مقاوم به درمان‌های طبی رایج بوده‌اند و نوزادانی که علائم بالینی و یا رادیوگرافیک منطبق بر بیماری هیرشپرونک شامل عدم دفع مکنونیوم در ۴۸ ساعت اول، اتساع شکمی، استفراغ و TZ در باریم انما داشته و هیچ اختلال متابولیک، اندوکراین یا آناتومیک دیگر همانند آنوس بسته و آترزی نداشتند بیوپسی شدند. در این مطالعه همانند سایر مطالعات (۶،۴،۳) بیماری در پسران بیشتر از دختران با نسبت جنسی ۲/۶ به ۱ دیده شد.

محدوده سنی بیماران در این مطالعه ۰/۶۹ تا ۱۳۲ ماه با میانگین ۲۴/۸ بود و تعداد زیادی از بیماران در گروه سنی بالاتر از یک سال و حتی ۱۰/۸ درصد موارد بالاتر از ۴ سال تشخیص داده شدند، اگرچه این نتیجه مشابه مطالعه ایزدی و همکارانش می‌باشد (۶). و برخی منابع دیگر (۴،۳) نیز موارد دیررس این بیماری را گزارش نموده‌اند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که اکثریت موارد

با یک شرح حال دقیق و انجام معاینه بالینی می‌توان به راحتی علت یبوست را تشخیص داد و درمان کرد. اما در مواردی که کودک دچار یبوست طول کشیده شدید بوده و به درمان‌هایی چون مکمل فیبری و ملین پاسخ نمی‌دهد انجام باریم انما و بیوپسی رکتوم جهت رد بیماری هیرشپرونک ضروری است (۱۲،۱۱،۴،۱).

در این مطالعه طی یک دوره ده ساله ۱۱۱ مورد (۵۹/۴ درصد) بیماری هیرشپرونک از بین ۱۸۷ نوزاد یا کودک مبتلا به یبوست در مراجعین به کلینیک جراحی اطفال بیمارستان بوعلی سینا ساری که تحت بیوپسی رکتوم قرار گرفته بودند، تشخیص داده شد. در مطالعه ای که توسط Khan و همکارانش انجام شد طی یک دوره پنج ساله از ۱۸۲ مورد کودک یا نوزاد مبتلا به یبوست که در بخش جراحی آنها بیوپسی شدند، ۲۵ نفر (۱۴ درصد) مبتلا به بیماری هیرشپرونک بودند (۴).

در بررسی Koszutski و همکارانش از ۷۰ کودک مبتلا به یبوست مزمن در یک دوره سه ساله که به کلینیک جراحی آنها ارجاع شده بودند، ۲۱ مورد (۳۰ درصد) بیماری هیرشپرونک گزارش کردند. آنها نشان دادند مداخلة جراحی در این گروه کودکان کارآمد بوده است (۵).

در مطالعه دکتر ایزدی و همکارانش که با هدف تعیین تظاهرات بالینی و عوارض جراحی بیماری هیرشپرونک انجام شد طی یک دوره شش ساله ۵۸ مورد بیمار با تشخیص هیرشپرونک یافت شد (۶). مطالعه Proctor و همکارانش که با هدف تعیین میزان تطابق یافته‌هایی رادیولوژی با سطح آگانگلیوتیک در بیماران هیرشپرونکی انجام شد طی یک دوره ۶ ساله ۹۷ مورد بیماری هیرشپرونک گزارش شد (۹). Lewis و همکارانش نیز طی یک دوره شش ساله، در بیوپسی رکتوم ۲۶۵

یبوست و اتساع شکمی نوزادان بدون هرگونه علت مکانیکال یا اختلال متابولیک، توصیه می‌کنیم.

سپاسگزاری

ما از اعضای پایگاه تحقیقات بالینی بیمارستان بوعلی سرکارخانم دکتر لیلیا شکوهی، خانم سهیلا شاه محمدی، آقای دکتر خادم‌لو و کارشناس آزمایشگاه آسیب‌شناسی آقای خلیل جهانی‌فر که در تهیه و پردازش اطلاعات بیماران همکاری نمودند، سپاسگزاریم.

بیماری هیرشپروننگ در دوره نوزادی علامت‌دار بوده و تشخیص داده می‌شوند (۱۸). تفاوت توزیع سنی بیماران مطالعه حاضر با این مطالعات می‌تواند تا حدی به دلیل وجود علائم خفیف، تنوع در تظاهرات بیماری و نادیده انگاشتن بیماری و در نتیجه تشخیص دیر هنگام بیماری باشد. ما همانند برخی مطالعات مشابه (۵، ۱۰) بیوپسی رکتوم و مداخله جراحی را تنها در یبوست شدید مزمن مقاوم به درمان طبی کودکان در هر سنی که باشند و در

فهرست منابع

1. Boman F, Corsois L, Paraf F. Hirschsprung's disease: practical considerations. *Ann Pathol* 2004; 24(6): 486-98.
2. Baker SS, Liptak GS, Colletti RB, Croffie JM, Di Lorenzo C, Ector W, Nurko S. Constipation in infants and children: evaluation and treatment. A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 612-26.
3. Juan Rosai, Rosai and Ackerman's surgical pathology 9th ed. New York. Mosby. 2004 P 777-79.
4. Khan AR, Vujanic GM, Huddart S. The constipated child: how likely is Hirschsprung's disease? *Pediatr Surg Int* 2003; 19(6): 439-42.
5. Koszutski T, Bohosiewicz J, Kudela G, Owczarek K. Diagnostics and treatment of chronic constipation in children-the experience of the department of paediatric surgery. *Wiad Lek* 2004; 57(3-4): 193-6.
6. Izadi M, Bagherzadeh AH, Tareh F, Ghanai M. Clinical manifestation of Hirschsprung's disease: A 6-year course review in Rasht. *Journal of Gorgan University Of Medical Sciences. Springer & summer* 2005; 7(1): 51-55.
7. Reid JR, Buonomo C, Moreira C, Kozakevich H, Nurko SJ. The barium enema in constipation: comparison with rectal manometry and biopsy to exclude Hirschsprung's disease after the neonatal period. *Pediatr Radiol* 2000; 30(10): 681-4.
8. Escobar MA, Grosfeld J, West KW, Scherer LR, Rouse TM, Engum SA, Rescorla FJ. Long-term outcomes in total colonic aganglionosis: a 32-year experience. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 955-61.
9. Proctor ML, Traubici J, Langer JC, Gibbs DL, Ein SH, Daneman A, Kim PC.

- Correlation between radiographic transition zone and level of aganglionosis in Hirschsprung's disease: Implications for surgical approach. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 775-8.
10. Simpson BB, Ryan DP, Schnitzer JJ, Flores A, Doody DP. Surgical evaluation and management of refractory constipation in older children. *J Pediatr Surg* 1996; 31(8): 1040-2.
 11. Lewis NA, Levitt MA, Zallen GS, Zafar MS, Iacono KL, Rossman JE, Caty MG, Glick PL. Diagnosing Hirschsprung's disease: increasing the odds of a positive rectal biopsy result. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 412-6
 12. Wald A. Diagnosis of constipation in primary and secondary care. *Rev Gastroenterol Disord.* 2004; 4 Suppl 2: S28-33.
 13. de Lorijn F, Boeckxstaens GE, Benninga MA. Symptomatology, pathophysiology, diagnostic work-up, and treatment of Hirschsprung disease in infancy and childhood. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9(3): 245-53.
 14. Menezes M, Corbally M, Puri P. Long-term results of bowel function after treatment for Hirschsprung's disease: a 29-year review. *Pediatr Surg Int* 2006; 22(12): 987-90.
 15. King SK, Sutcliffe JR, Hutson JM. Laparoscopic seromuscular colonic biopsies: a surgeon's experience. *J Pediatr Surg* 2005; 40(2): 381-4.
 16. Coran AG, Teitelbaum DH. Recent advances in the management of Hirschsprung's disease. *Am J Surg* 2000; 180: 382-7.
 17. Landman GB. A five-year chart review of children biopsied to rule out Hirschsprung's disease. *Clin Pediatr* 1987; 26: 288-91.
 18. Ghosh A, Griffiths DM. Rectal biopsy in the investigation of constipation. *Arch Dis Child* 1998; 79: 266-8.