

VACTERL Sendromu (Dört Olgu Nedeni ile)

VACTERL SYNDROME (REPORT OF FOUR CASES)

Engin GÜNEL*, Adnan ABASIYANIK*, Ahmet Hamdı GÜNDOĞAN**, Fatma ÇAĞLAYAN**

* Yrd.Doç.Dr.Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi AD,

** Dr.Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi AD, KONYA

Özet

VACTERL sendromu tanısı almış olan dört olgu sunuldu. Bir veya daha fazla doğumsal malformasyonu olan yenidoğanlarda, eşlik eden malformasyonu bulunma riski yüksek olan diğer sistemlere yönelik araştırma yapmanın klinik önemi literatür bilgisi ışığı altında tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: VACTERL Sendromu

T Klin Pediatri 1997, 6:132-138

Anorektal, vertebral ve ekstremit malformasyonlarının rastlantısal olmayan birlikteliği ilk olarak 1968 yılında Say ve Gerald bildirmişlerdir (1). Say ve ark. tarafından 1971 yılında yeni bir dismorfojenetik sendrom olarak tanımlanan bu birlikteliği, 1972 yılında Quan ve Smith 'VATER Birlikteliği' olarak adlandırmıştır (2,3). Bu orijinal akronim (V) vertebral, (A) anal, (TE) trakeoözefagial ve (R) radial-renal malformasyonlar için tanımlanmıştır. Balci ve ark. 1973 yılında, eşlik eden radius dışı ekstremit (limb) (L) ve kardiyak (C) malformasyonları da dahil ederek akronimi 'VACTERL' olarak genişletmişlerdir (4). 1974 yılında Temtamy ve Miller birlikteliği kesin bir tanımlamaya götürerek 'VATER Sendromu' olarak adlandırırken, 1993 yılında Wang ve ark. hidrosefalinin (H) de eşlik ettiği olgular tanımlayarak 'VACTERL-H Sendromu' olarak nite-

Geliş Tarihi: 18.05.1996

Yazışma Adresi: Dr. Engin GÜNEL
Babalık man. Vatan cad.
Kartal sitesi No: 12/5 42040 - KONYA

Summary

Four cases of the VACTERL syndrome were reported. Clinical importance of investigations for associated malformations in the newborns with one or more congenital malformations was discussed and the literature was reviewed.

Key Words: VACTERL Syndrome

T Klin J Pediatr 1997,6:132-138

lendirmişlerdir (5,6).

Aralık 1993 - Mart 1996 tarihleri arasında kliniğimizde, anorektal ve/veya trakeoözefagial malformasyonların çoğunlukta olduğu toplam 47 tane, cerrahi girişim gerektiren doğumsal malformasyonlu yenidoğan tedavi edildi. Bunlardan dört tanesine (%8.5) VACTERL sendromu tanısı kondu.

Bu yazıda VACTERL sendromlu dört olgu sunuldu ve doğumsal malformasyonlu yenidoğanların klinik değerlendirmesi literatür bilgisi ışığı altında tartışıldı. Sunulan olguların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Olguların Sunumu

Olgu 1

Bir günlük erkek bebek makatının kapalı olması nedeniyle getirildi. Yirmi yaşındaki annenin ilk gebeliğinden miadında, spontan vajinal yolla doğduğu, anne ile baba arasında akrabalık olmadığı ve ailede benzer hastalık bulunmadığı öğrenildi. Prenatal öyküsünde özellik yoktu. Vücut ağırlığı 3100 gr, ateş 36.2 °C (aksiller), nabız 136/dk olarak ölçülen hastanın genel durumu orta, ekstremit

Tablo 1. Sunulan olguların özellikleri.

No	Yaş (gün)	Cins	VA (gr)	Doğum zamanı	Aile öyküsü	Riskli gebelik	Başvuru nedeni	Saptanan malformasyon
1	1	E	3100	Miadında	yok	yok	makatın kapalı olması	İntermedier A R M TÖF + ÖA UP darlık
2	7	K	3200	Miadında	yok	yok	emerken morarma, kusma	Anal atrezi + RV fistül TÖF + ÖA UV darlık Sakral agenezis
3	1	E	2800	Miadında	yok	yok	makatın kapalı olması	Yüksek A R M TÖF + ÖA Kardiyak? Renal?
4	1	E	3150	Miadında	yok	var *	makatın kapalı olması, ayakta şekil bozukluğu	Alçak A R M TÖF + ÖA Sağ renal agenezis Sol UP darlık Hemivertebra Pes ekinovarus

* Ovulasyon induksiyonu için hormon tedavisi.

A R M : Anorektal malformasyon

TÖF + ÖA : trakeoözefagial fistül + özefagus atrezisi

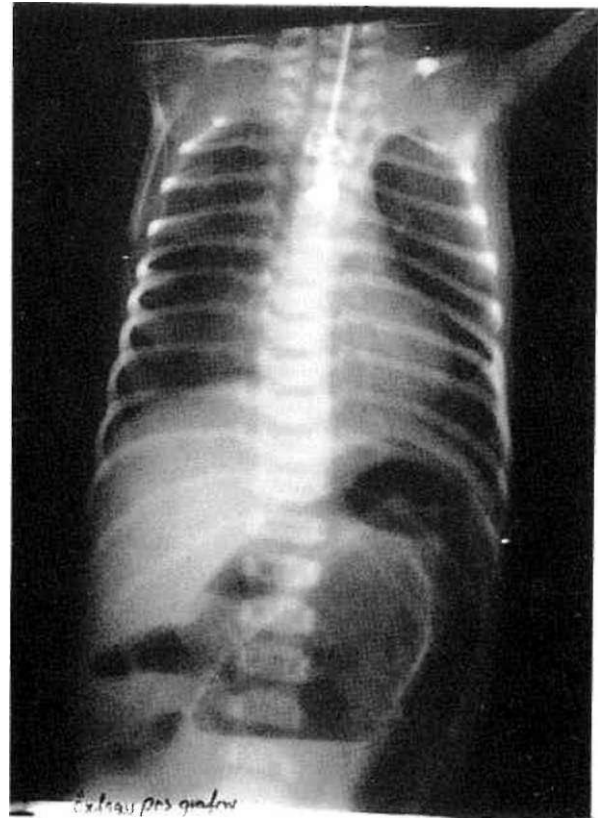
UP : Üreteropelvik

UV : Üreterovezikal

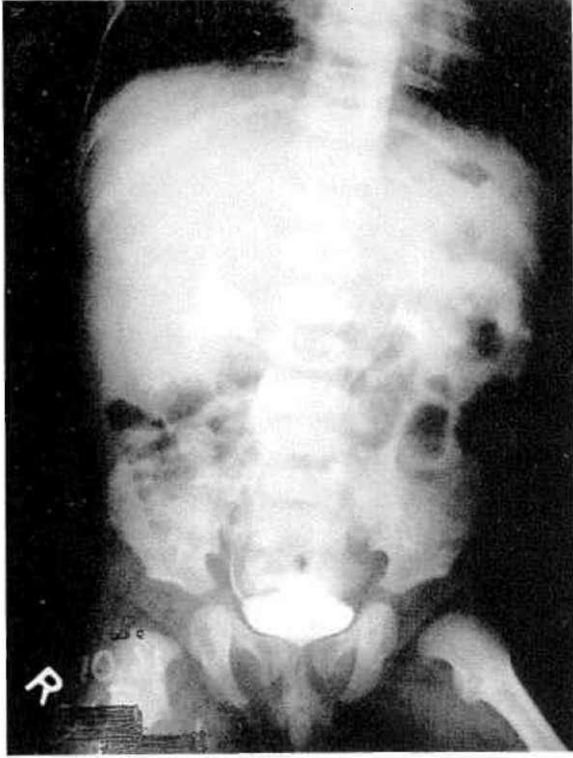
RV : Rektovezikal

uçları siyanotik, solunumu sıkıntılı ve ağzından köpük geliyordu. Akciğer ve kalp sesleri doğaldı. Karında distansiyon vardı ve anal atrezi saptandı. Nazogastrik sondanın mideye kadar ilerletilememesi üzerine, az miktarda opak madde verilerek çekilen direk grafide özefagus atrezisi ve geniş bir hava sıvı seviyesi saptandı (Şekil 1). İnvortogramda ise intermedier tip anorektal malformasyon saptandı.

Tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, kan biyokimya değerleri normal bulundu. Gerekli hazırlıklar yapıldıktan sonra aynı gün opere edilerek trakeaözefagial fistül bağlanması ve primer özefagial anastomoz yapıldı. Aynı seansta sigmoid kolostomi açıldı. Postoperatif izlemi sırasında herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmayan hastanın yapılan ileri tetkikinde, intravenöz piyelografi (İVP) de sağ böbrekte orta derecede pelvik ektaziye neden olan üreteropelvik darlık saptandı (Şekil 2). Fistül açısından çekilen sistoüretrografisi normal olan hastada, kardiyovasküler ve iskelet sistemlerine ait malformasyon saptanmadı. Postoperatif 22. gün, normal fizik inceleme bulgularıyla ve kolostomili olarak taburcu edildi. Taburcu olduktan 3 ay sonra çekilen Özefagus pasaj grafisi normal olarak değerlendirilirken, İVP de sağ böbrekteki



Şekil 1. Birinci olguya ait direkt grafi; özefagus atrezisi ve geniş hava sıvı seviyesi.



Şekil 2. Birinci olguya ait İVP; sağ böbrekte orta derecede pelvik ektaziye neden olan üreteropelvik darlık.

pelvik ektazinin devam ettiği ancak kaliksiyel sistemlerin bozulmadığı saptandı. Hasta 6 aylık olduğunda yeniden yatırıldı ve posterosagittal anorektoplasti operasyonu uygulandı. Bundan dört hafta sonra da kolostomisi kapatıldı. Yinelenen İVP de önceki bulgular saptandı ve izlemine karar verildi.

Olgu 2

Yedi günlük kız bebek emerken morarma ve kusma yakınmaları getirildi. Yirmiiki yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden miadında, spontan vajinal yolla, 3500 gr ağırlığında doğduğu, ailenin birinci çocuğunun 2.5 yaşında kız ve sağlıklı olduğu, anne ile baba arasında akrabalık olmadığı ve ailede benzer hastalık bulunmadığı öğrenildi. Prenatal öyküsünde özellik yoktu. Vücut ağırlığı 3200 gr, ateş 36.1°C (aksiller), nabız 144/dk olarak ölçülen hastanın genel durumu orta, siyanotik, solunumu sıkıntılı idi. Akciğer sesleri kabalaşmış, kalp sesleri doğaldı ve üfürüm yoktu. Karın incelemesi normal olan hastanın anal atrezisi ve

rektovajinal fistülü vardı. Hastanın sekresyonları aspir edildi, solunumu rahatlatıldı, damar yolu açıldı ve nazal oksijen verildi. Siyanozu düzelen hastaya nazogastrik sonda takılmaya çalışıldı. Sondanın mideye geçmemesi üzerine çekilen opak grafide özefagus atrezisi saptandı. Hasta ertesi gün operasyona alındı ve trakeoözofageal fistül bağlanması ve primer özefageal anastomoz yapıldı. Aynı seansta transvers kolostomi açıldı. Postoperatif dönemde yapılan ileri tetkikinde, İVP de sağda daha belirgin olmak üzere bilateral pelvikalkiksiyel sistemlerde ve üreterlerde orta derecede ektaziye neden olan üreterovezikal (UV) darlık olduğu, sistografiye ise mesanenin normal olduğu, fistül veya reflü olmadığı ancak sakral agenezis bulunduğu saptandı (Şekil 3).

Kardiyak malformasyonu saptanmadı. Postoperatif 16. gün, kolostomili olarak taburcu edildi. Hasta 6 aylık olduğunda çekilen kontrol İVP de pelvikalkiksiyel ektazinin artmış olduğu saptandı ve

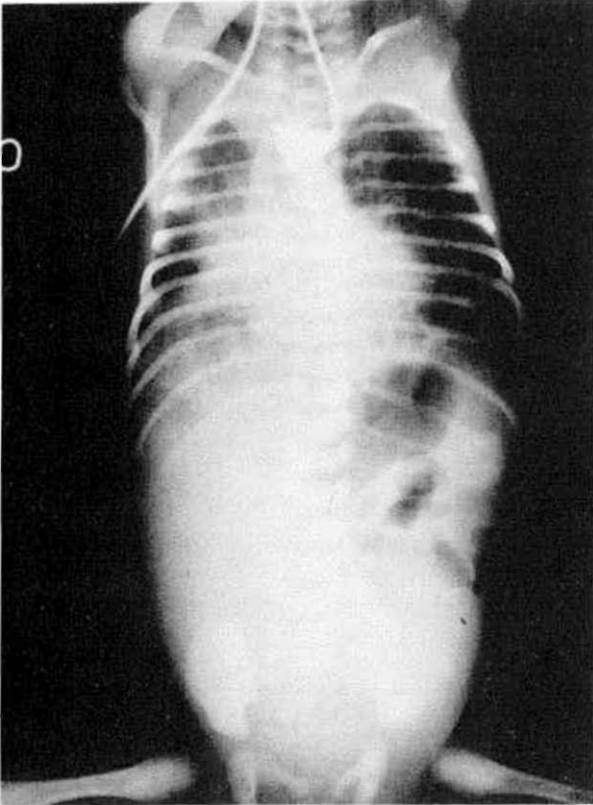


Şekil 3. İkinci olguya ait sistografi; normal mesane ve sakral agenezis.

hastaya bilateral ürterocroncosistostomi operasyonu uygulandı. Hasla yine kolostomili olarak, bir ay sonra kontrol önerisiyle taburcu edildi. Ancak hasta kontrole gelmedi ve adres değişikliği nedeniyle hastaya ulaşılamadı.

Olgu 3

Bir günlük erkek bebek makatının kapalı olması nedeniyle getirildi. Otuzüç yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden, miadında, sezaryen ile 2800 gr ağırlığında doğduğu, ailenin birinci çocuğunun 10 yaşında erkek, ikinci çocuğunun 7 yaşında kız olduğu ve sağlıklı oldukları, anne ile baba arasında akrabalık olmadığı, ailede benzer hastalık bulunmadığı ve prenatal dönemde annenin antihipertansif tedavi gördüğü öğrenildi. Fizik incelemede genel durumu orta, siyanotik, vücut ağırlığı 2600 gr, ateş 36.6°C (aksiller), nabız 128/dk, solunum 60/dk olarak ölçüldü. Akciğer sesleri normaldi, 2.-3. dereceden sistolik üfürümü vardı. Karında distansiyon ve anal alrezi saptandı. Nazogastrik sonda ile yapılan incelemede mideye girilemedi ve çeki-

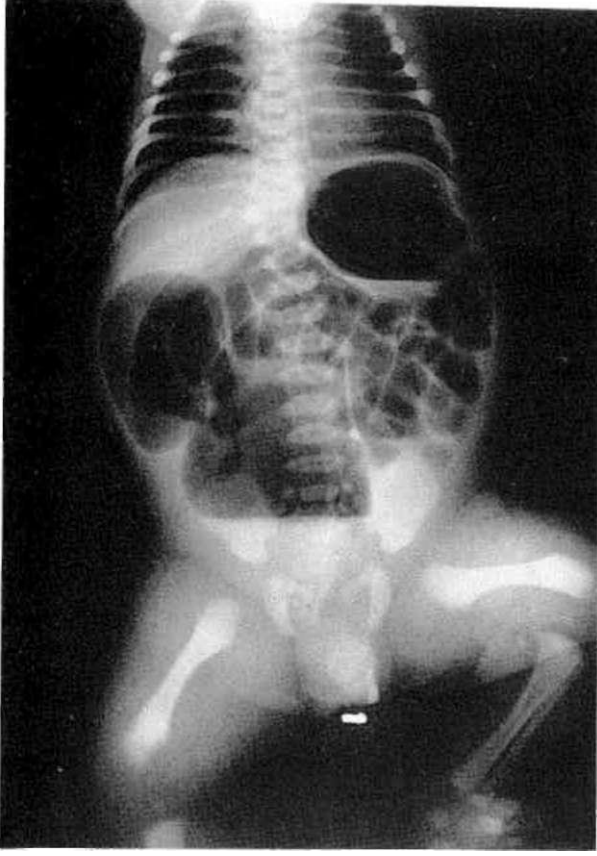


Şkil 4. Üçüncü olguya ait direkt grafi; özefagus atrezisi.

len opak grafide özefagus atrezisi (Şkil 4), invertogramda yüksek tip anorektal malformasyon saptandı. Aynı gün opere edilen hastada proksimal ve distal özofagial uçlar arasındaki uzaklık primer anastomoz için uygun değildi, trakeal fistül bağlandı ve gastrostomi açıldı. Aynı seansta sigmoid kolostomi de açıldı. Postoperatif erken dönemde spontan solunumu yeterli olmadığı için mekanik ventilasyon desteği verilen hastanın genel durumu gittikçe bozuldu. Devam eden siyanozu ve üfürümü nedeniyle ağır kardiyak malformasyonunun olabileceği düşünülen hasta postoperatif birinci gün kaybedildi.

Olgu 4

Makatının kapalı olması, karın şişliği, emerken morarma ve sağ ayağında şekil bozukluğu yakınmaları ile getirilen bir günlük erkek bebeğin ovulasyon indüksiyonu için tedavi gördüğünü ifade eden 29 yaşındaki annenin, sağlıklı birinci çocuğundan 9 yıl sonraki ikinci gebeliğinden, miadında, normal vajinal yolla, 3 100 gr ağırlığında doğduğu öğrenildi. Fizik incelemesinde genel durum orta, dudaklar ve ekstremiteler siyanotik, solunum 60/dk ve interkostal çekilmeleri vardı. Akciğer sesleri kabalaşmış, kalp sesleri doğal, nabız 144/dk ritmik, karın distandü idi. Anal atrezi ve sağ ayakta pes ekinovarus deformitesi vardı. Sekresyonları aspire edildikten ve nazal oksijen ile solunumu rahatlatıldıktan sonra nazogastrik sonda takılmaya çalışıldığında mideye girilemedi. Nazogastrik sondadan az miktarda opak madde verildikten sonra çekilen direkt grafide özefagus atrezisi, T-10 seviyesinde hemivertebral anomalisi, artmış mide gazı, dilate barsak ansları ve geniş bir hava sıvı seviyesi saptandı (Şkil 5), Tam kan sayımı ve kan elektrolitleri normal, tam idrar incelemesinde idrar dansitesi düşük, üre ve kreatinin değerleri yüksek bulundu. İvertogramda alçak tip anorektal malformasyon, karın ultrasonografisinde dilate barsak ansları, sağda renal agenezis ve solda pelvikalksiyel ektazi ve renal parankimde incelleme, İVP de soldaki tek böbrekte üreteropelvik darlığa bağlı hidronefroz saptandı. Aynı gün opere edilen hastaya anoplasti yapıldı, sol hidronefrotik böbreğe perkutan nefrostomi kateteri kondu, genel durumu iyi olmadığı için gastrostomi açıldı, torakotomi yapılmadı. Perkutan nefrostomiye karşın renal fonksiyonlarında düzelme saptandı.



Şekil 5. Dördüncü olguya ait direkt grafi; özefagus atrezisi, T-10 düzeyinde hemivertebra anomalisi, artmış mide gazı, dilate barsak ansları ve geniş bir hava sıvı seviyesi.

tanamayan hastaya peritoneal dializ uygulandı ve üre ve kreatinin değerleri normale döndürüldü. Ancak postoperatif 8. gün genel durumu bozulan ve sepsise giren hasta, postoperatif 10. gün kaybedildi.

Tartışma

Bir yenidoğanın VACTERL sendromu tanısı alması için akronimde anılan majör malformasyon-

ların tümünün bulunması zorunlu değildir; en az üç malformasyonun bulunması tanı için yeterlidir (7). Major bulgular ve görülme sıklıkları, Weaver ve ark.'na göre, Tablo 2'de gösterilmiştir (8).

VACTERL sendromundaki malformasyonların embriyolojik gelişimini ortaya koyabilmek için yapılan çalışmalar değişik teorilerle sonuçlanmış ve henüz tam bir açıklık sağlanamamış olmakla birlikte, tüm araştırmacılar bu malformasyonların embriyonik hayatın erken dönemlerinde ve aynı zamanlarda oluştuğu görüşünde birleşmektedirler (9). Barnes ve Smith bu malformasyonların çoğunun septasyon duraklaması şeklinde olduğuna dikkat çekerek, tümünü ortak bir noktada birleştirmeye çalışmış ve 'mezodermal farklılaşmada bozukluk' şeklinde ifade etmişlerdir (10). Cozzi ve ark. mezodermdeki bu displastik değişiklikleri 'maturasyonel disotonomi', Atwell ve Beard ise 'segmentasyon bozukluğu' olarak nitelendirmişlerdir (11,12).

Epidemiyolojik ve teratolojik bir çok faktörün incelendiği kontrollü bir araştırmada etiyolojide rol oynayabilecek epidemiyolojik bir faktör saptanamamakla birlikte, gebeliğin erken döneminde karşılaşıldığında teratojenik etkiye sahip olabilecek bazı ilaçların, fiziksel stresin ve düşük tehdidinin, malformasyonlu bebeklerin annelerinde, kontrol grubuna göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (13). Benzer şekilde gebeliğin erken döneminde oral kontraseptif kullanımının etkili olabildiğini belirten başka yayınlar da vardır (4, 14, 15).

VACTERL sendromunun etiyolojisinde üzerinde en çok çalışılmış olan etmen 'genetik faktör' olmasına karşın birbiri ile çelişebilen ve spekülatif olmaktan öteye gidemeyen açıklamalar rapor edilmiştir (16,17). Auchterlone ve White genetik bir geçiş paterni ortaya koyamamakla bir-

Tablo 2. Sunulan olgularda bulunan majör malformasyonlar ve literatürde belirtilen görülme oranları; (Weaver et al).

Malformasyonlar	1	Sunulan olgular			Görülme oranı (%)
		2	3	4	
Vertebral		+	-	+	60.4
Anorektal	-	*	+	-	55.9
Kardiak			?		73.2
Trakeoözefagial		-	+	+	59.6
Renal "			?	+	73.9
Ekstremiteler				+	44.2

likte, 30 yaşlarındaki aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne-babamın. sağlıklı birinci çocuklarından sonra doğan ikinci ve üçüncü çocuklarında VACTERL sendromu tanımlamışlardır (18). Staey ve ark. bir literatür araştırmasında izole malformasyonlarda poligenik bir genetik geçiş paterni saptarken, multiple malformasyonlu yenidoğanlarda daha çok kromozom kırıkları saptamışlardır (19). Szendrey ve ark. ise genetik yatkınlığı olan annelerin bazı epidemiyolojik faktörlerden etkilenmesi sonucu malformasyonların oluştuğunu ileri sürmüşlerdir (13). Bu konudaki son çalışmalardan birinde Wang ve ark. VACTERL-H tanısı almış olan hastalarda X kromozomuna bağlı genetik geçiş paterni tanımlamışlardır (6).

Son zamanlarda üzerinde çalışılan, ancak henüz ortaya konamamış olan ve anneden transpasental yolla geçerek embriyo için toksik etki yaptığı düşünülen bazı faktör yada faktörlerden de söz edilmektedir (20-22).

VACTERL sendromu etiyojisi henüz açıklanamamış olmakla birlikte, tanısı güç olmayan ancak, sözkonusu malformasyonlardan herhangi birinin varlığı halinde diğerleri için dikkatli bir klinik ve laboratuvar çalışmasının, tedaviden daha önce düşünülmesi gereken bir sendromdur. Bu hastalar sıklıkla ekstremiteler, anorektal veya trakeoözefagial malformasyonlar nedeniyle farkedilir ve hastaneye yatırılırlar (23). Bu malformasyonlardan birinin varlığı halinde diğerlerinin görülme oranları, Barnes ve Smith'e göre, Tablo 3'de gösterilmiştir (10). Sunulan olguların tamamında anorektal malformasyonlar hastaların başvuru nedenidir. Ekstremiteler ve anorektal malformasyonların çoğu inspeksiyon ile belirlenebilir ve direk grafilerle gösterilebilir. Anorektal malformasyonlardaki

üriner ve intestinal sistemler arasındaki fistüller ve trakeoözefagial malformasyonlar ise radyoopak maddelerle çekilen direk grafilerle kolayca gösterilebilir. Renal, vertebral ve kardiyovasküler malformasyonlar ise genellikle ilgili sistemlere özgü tanı aygıtları ile ortaya konulurlar. Vertebral malformasyonlar fizik inceleme bulgusu olmasa bile, genellikle ilk değerlendirme sırasında çekilen grafilerde farkedilirler. Ultrasonografi veya İVP ile üriner sisteme ait malformasyonlar ortaya konulabilir, ancak bazı hastalarda renal fonksiyonların değerlendirmesinde kan ve idrar biokimyasma ek olarak renal statik ve dinamik sintigrafilere gereksinim duyulabilir. Kardiyovasküler sisteme ait malformasyonlar ise EKG, telekardiyografi ve ekokardiyografik inceleme ile tanımlanabilirler.

Multiple majör doğumsal malformasyonlu yenidoğanların prognozu, uygun medikal tedavi desteğinde iken zamanında ve uygun cerrahi tedavi ile iyileştirilebilir. Ancak öncelikle tam tanı konmuş olması, yani tüm sistemlerin malformasyon açısından gözden geçirilmiş ve varolan malformasyonların tedavideki öncelik sırasının doğru saptanmış olması çok önemlidir. Örneğin yaşamı tehdit eden bir kardiyak malformasyon varlığında ya da renal fonksiyonları ileri derecede bozulmuş bir hastada öncelikle bu durumları düzeltmeye çalışmak ve trakeoözefagial fistül gibi bir malformasyonun onarımını ertelemek daha uygun olacaktır. Sunulan olgulardan üçüncüsünde hastanın kaybedilmesi, kardiyak malformasyonun ortaya konmaması ve tıbbi destek sağlanmadan cerrahi girişim yapılmış olmasına bağlanmıştır. Oysa ilk müdahale sırasında yalnızca kolostomi açılıp trakeoözefagial malformasyonun operatif düzeltilmesi geciktirilebilirdi.

Tablo 3. TE, AR ve R-L malformasyonlarının varlığında birlikte diğer malformasyonların bulunma oranları (Barnes & Smith).

	V	AR	C	Re	R-L
TE - >	%23	%10	%15	%10	%7
	V	C	TE	Re	R-L
AR >	%36	%9	%7	%31	%5
	V	AR	C	TE	Re
R-L >	%27	%3	%19	%3	%54

V : Vertebral AR : Anorektal C : Kardiyovasküler
TE : Trakeoözefagial Re : Renal R-L : Radial-Ekstremiteler

KAYNAKLAR

1. Say B, Gerald PS. A new Polydactyly / imperforated anus / vertebral anomalies syndrome? *Lancet* 1968; ii: 688-9.
2. Say B, Balei S, Pirnar T, Tuncbilek E. A new syndrome of dysmorphogenesis: imperforate-anus associated with poly-oligodactyly and skeletal (mainly vertebral) anomalies. *Acta Pediatr Scand* 1971; 60: 197-202.
3. Quan L, Smith DW. The VATER association. Vertebral defects, anal atresia, tracheo-esophageal fistula with esophageal atresia, radial displasia. *Birth Defects* 1972; 8: 75-8.
4. Balei S, Say B, Pirnar T, Hiesonmez A. Birth defects and oral contraceptives. *Lancet* 1973; ii: 688.
5. Temtamy SA, Vliiller JD. Extending the scope of VATER association: Definition of the VATER syndrome. *J Pediatr* 1974; 85: 345-9.
6. Wang H, Hunter A G, Clifford B, McLaughlin M, Thompson D. VACTERL with hydrocephalus: spontaeous chromosome breakage and rearrangement in a family showing apparent sex linked recessive inheritance. *Am J Med Genet* 1993; 47: 114-7.
7. Freeman NV. Anorectal malformations. In: Freeman NV, Burge DM, Griffiths M, Malonc PSJ (eds). *Surgery of the Newborn*, Churchill Livingstone, London, 1994:171-99.
8. Weaver DO, Mapstone CL, Yu P. The VATER association. Analysis of 46 patients. *AJDC* 1986; 140: 225-9.
9. Cudmore RE. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. In: Lister J, Irving IM, eds. *Neonatal Surgery*. 3rd ed. London: Butterworths. 1990: 231-58.
10. Barnes JC, Smith WL. The VATER association. *Pediatric Radiology* 1978; 126:445-9.
11. Cozzi F, Myers NA, Piacenti S, Orfei P, Cozzi DA, Bonanni M, Vladonna L. Maturational dysautonomia and facial anomalies associated with esophageal atresia: support for neural crest involvement. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 798-801.
12. Atwell JD, Beard RC. Congenital anomalies of the upper urinary tract associated with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 1974; 9: 825-3 1.
13. Szendrey T, Danyi G, Czeizel A. Etiological study on isolated esophageal atresia. *Hum Genet* 1985; 70: 51-8.
14. Nora JJ, Nora AH. Birth defects and oral contraceptives. *Lancet* 1973; 1:941.
15. Kaufman RL. Birth defects and oral contraceptives. *Lancet* 1973; 1:1396.
16. Vandenborne K, Beemer F, Fryns JP. VACTERL with hydrocephalus. A distinct entity with a variable spectrum of multiple congenital anomalies. *Genet Conns* 1993; 4: 199-201.
17. Evans JA, Vitez M, Czeizel A. Congenital abnormalities associated with limb deficiency defects: A population study based on cases from the Hungarian Congenital Malformation Registry (1975-84). *Am J Med Genet* 1994; 49: 52-66.
18. Auchterlone IA, White MP. Recurrence of the VATER association within a sibship. *Clin Genet* 1982; 21: 122-4.
19. Staey MV, Bie SD, Matton MT, Roose JD. Familial congenital esophageal atresia. *Hum Genet* 1984; 66: 260-6.
20. Rohatgi M, Chandna S, Kumar R. Presence of embryotoxic factor in the sera of neonates affected by myelomeningocele: a study on chick embryo. *J Pediatr Surg* 1991 ; 26: 75-8.
21. Abir R, Ornoy A, Ben Hur H, Jaffe P, Pinus IT. The effects of sera from women with spontaneous abortions on the in vitro development of early somite stage rat embryos. *Am J Reprod Immunol* 1994; 32: 73-81.
22. Ecker JL, Laufer MR, Hill JA. Measurement of embryotoxic factors is predictive of pregnancy outcome in women with a history of recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 84-7.
23. Dilsiz A, Giindogan AH. VACTERL Sendromu. *İç Anadolu Tıp Dergisi* 1994; 4(3):179-84.