

## بررسی توزیع فراوانی سلول گانگلیونی در آپاندیس بر اساس مکان: مطالعه‌ی آینده‌نگر

مریم سلطان<sup>۱</sup>، محمدجواد یزدانی<sup>۱</sup>، مهرداد حسین پور<sup>۲</sup>، افروز جعفری<sup>۳</sup>، مهسا صالحی<sup>۴</sup>، محمدرضا مراشی<sup>۵</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** بیماری هیرشپرونک، فقدان مادرزادی سلول‌های گانگلیونی است. با توجه به عدم اجماع درباره‌ی امکان یا عدم امکان تکیه بر بافت‌شناسی آپاندیس جهت تشخیص هیرشپرونک، همچنان در مراکز متعددی در ایران و جهان، آپاندکتومی و نمونه‌برداری از آپاندیس برای تشخیص این بیماری‌ها صورت می‌گیرد. هدف این مطالعه، ارزیابی امکان آپاندکتومی پارشیال و جلوگیری از انجام توتال آپاندکتومی جهت تشخیص هیرشپرونک و تعیین میزان شیوع آگانگلیونوز در هر قسمت بود.

**روش‌ها:** مطالعه‌ی حاضر، مطالعه‌ی تحلیلی از نوع کوهورت آینده‌نگر بود. جامعه‌ی مورد مطالعه، بیماران زیر ۱۶ سال نیازمند به آپاندکتومی مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های آموزشی اصفهان از تاریخ ۱۴۰۱/۰۱/۰۱ تا ۱۴۰۱/۱۲/۲۹ بود. معیارهای ورود سن زیر ۱۶ سال کامل و قرار گرفتن تحت عمل آپاندکتومی با تشخیص آپاندیسیت بر اساس معیار آوارادو و معیارهای خروج آپاندیسیت پروفوره یا گانگرنه و نئوپلازی آپاندیس بود. متغیرهای پژوهش شامل سن و جنس (به عنوان متغیرهای زمینه‌ای) و تعداد سلول‌های گانگلیونی در هر hpf (به عنوان متغیر وابسته) بود.

**یافته‌ها:** میانگین سنی بیماران مورد بررسی،  $۳/۳۳ \pm ۸/۸۴$  سال بود. ۵۸ درصد از بیماران، پسر بودند. مجموع سلول‌های گانگلیونی دیده شده در کل لام حاوی نمونه‌ها، در لام‌های میانی بیشترین و در لام دیستال کمترین بود که باهم تفاوت معنی‌داری دارند ( $P = ۰/۰۳۸$ ).

**نتیجه‌گیری:** قسمت میانی آپاندیس دارای بیشترین تعداد سلول گانگلیونی و در مسیر تشخیص هیرشپرونک، بهترین قسمت جهت انجام بیوپسی است.

**واژگان کلیدی:** سلول گانگلیونی؛ آپاندیس؛ هیرشپرونک

**ارجاع:** سلطان مریم، یزدانی محمدجواد، حسین پور مهرداد، جعفری افروز، صالحی مهسا، مراشی محمدرضا. بررسی توزیع فراوانی سلول گانگلیونی در آپاندیس بر اساس مکان: مطالعه‌ی آینده‌نگر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۶۷): ۳۸۸-۳۹۵.

کودکان مبتلا، بخش آگانگلیونی محدود به رکتوسیگموئید (Short-segment) است. در ۳ تا ۱۰ درصد، کل کولون آگانگلیون است (آگانگلیونوز کل کولون (Total Colonic Aganglionosis) (TCA) و در اقلیتی بسیار کوچک، آگانگلیونوز به پروگزیمال روده کوچک گسترش می‌یابد (۳-۶).

کیفیت زندگی کودکان مبتلا به هیرشپرونک به طور چشمگیری کاهش می‌یابد که تأثیرات منفی بر سلامت اجتماعی و عاطفی آن‌ها و کاهش فعالیت بدنی آن‌ها دارد (۷).

## مقدمه

بیماری هیرشپرونک، فقدان مادرزادی سلول‌های گانگلیونی شبکه‌ی زیرمخاطی و میانتریک روده و افزایش تعداد فیبرهای عصبی استیل کولین استراز مثبت (AChE+) است که از اسفنکتر داخلی مقعد شروع می‌شود و می‌تواند تا محل‌های مختلفی گسترش یابد (۱-۳).

این بیماری به طور کلی در دوره‌ی نوزادی تشخیص داده می‌شود و نوزادان ممکن است با تأخیر یا عدم دفع مکنونیوم، اتساع شکم و استفراغ صفراوی تظاهرات بالینی پیدا کنند. در ۸۰ درصد از

۱- دانشیار، گروه پاتولوژی بالینی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی دستیاری، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- متخصص زنان و زایمان، دانشکده‌ی علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۵- پاتولوژی تشریحی و بالینی، دانشکده‌ی علوم پزشکی مازندران، مازندران، ایران

۶- دانشیار، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: محمدجواد یزدانی؛ دانشجوی دستیاری، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: dr.mjyazdani@yahoo.com

مراکز متعددی در ایران و جهان، آپاندکتومی و نمونه‌برداری از آپاندیس برای تشخیص این بیماری‌ها صورت می‌گیرد. با در نظر گرفتن مجموع مطالب گفته شده تا به اینجا، ما بر آن شدیم تا از نمونه‌های آپاندیس به دست آمده از آپاندکتومی‌های کودکان زیر ۱۶ سال در این جهت استفاده کرده و با تقسیم نمونه‌ی آپاندیس به سه بخش پروگزیمال، میانی و دیستال با هدف ارزیابی امکان Partial appendectomy (آپاندکتومی پارشیال) و جلوگیری از انجام توتال آپاندکتومی جهت تشخیص هیرشپرونک، میزان شیوع آگانگلیونوز در هر قسمت را بررسی کنیم.

### روش‌ها

مطالعه‌ی تحلیلی حاضر، از نوع کوهورت آینده‌نگر (گروه مواجهه و عدم مواجهه در واقع تعدادهای مختلف گانگلیون سل بود (مواجهه: صفر؛ غیرمواجهه: غیر صفر)) و نتایج مثبت و منفی از نتایج مطالعه به دست آمد (امکان یا عدم امکان پارشیال آپاندکتومی) و با رویکردی بنیادی - کاربردی (علت بنیادی: توسعه‌ی علم راجع به نحوه‌ی توزیع گانگلیون سل‌ها در آپاندیس؛ علت کاربردی: در امکان پارشیال آپاندکتومی برای تشخیص هیرشپرونک) بود. جامعه‌ی مورد مطالعه، بیماران زیر ۱۶ سال نیازمند به آپاندکتومی مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های آموزشی اصفهان از در سال ۱۴۰۱ بود.

معیارهای ورود عبارت بود از: ۱- سن زیر ۱۶ سال کامل، ۲- قرار گرفتن تحت عمل آپاندکتومی با تشخیص آپاندیسیت بر اساس معیار آوارادو. معیارهای خروج عبارت بود از: ۱- آپاندیسیت پروفوره یا گانگرنه، ۲- نئوپلازی آپاندیس.

روش نمونه‌گیری، «نمونه‌گیری غیراحتمالی از نوع در دسترس» بود. به عبارتی دیگر کلیه‌ی بیماران زیر ۱۶ سال تحت آپاندکتومی در مراکز آموزشی - درمانی اصفهان که معیارهای خروج از مطالعه را نداشته باشند، تا زمان وصول به حجم نمونه مورد بررسی قرار گرفتند. حجم نمونه جهت معنی‌دار شدن یافته‌ها، با توجه به فرمول زیر، حدود ۱۲۷ نفر تخمین زده شد.

$$\text{فرمول محاسبه حجم نمونه} = \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \times S^2}{d^2} = 127$$

$$Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = \text{ضریب اطمینان } 95\% = 1.96$$

$S$  = انحراف معیار = تعداد سلول‌های گانگلیونی مشاهده شده در هر hpf به طور متوسط که دامنه ۰/۵ یا ۵/۱ دارند (بر اساس مطالعات مشابه) (۱۵). ( $d$  = خطای نمونه گیری = ۰/۲).

نتیجه‌ی بررسی لام‌های پاتولوژی توسط یکی از مجریان درون یک چک‌لیست استاندارد ثبت شد. تمامی دستگاه‌ها، ابزار و روش‌های جمع‌آوری داده به صورت استاندارد مورد استفاده قرار گرفتند.

TCA در مقایسه با هیرشپرونک Short-segment، هم عوارض و هم مرگ و میر بیشتری را به همراه دارد. بیماران مبتلا به TCA اغلب به دلیل عوارض بعد از عمل مانند تنگی، علائم انسدادی یا تخریب کانال مقعدی با بی‌اختیاری مدفوع دائمی، تعداد مداخلات جراحی بیشتری دارند (۸، ۹). از این رو تشخیص به موقع بیماری هیرشپرونک مخصوصاً نوع TCA ضروری است. بیماران با شک بالا به هیرشپرونک باید یک ارزیابی تشخیصی روش‌مند انجام دهند. دو آزمایش غربالگری موجود برای تشخیص این بیماری عبارتند از: انما کتراست (CE) و مانومتري آنورکتال (Anorectal manometry) ARM. به بیمارانی که یافته‌های مربوط به هیرشپرونک دارند توصیه می‌شود که تحت بیوپسی ساکشن رکتوم (RSB) قرار گیرند. اگر نتایج RSB مبهم باشد، بیوپسی با ضخامت کامل (FTB) برای تشخیص توصیه می‌شود. مداخلات جراحی مربوط به تشخیص هیستوپاتولوژیک یا درمان هیرشپرونک، شامل بیوپسی، رزکسیون قطعه‌ای از روده بزرگ، آپاندکتومی و کولوستومی یا ایلئوستومی است. تشخیص این بیماری مستلزم نشان دادن آگانگلیونوز توسط میکروسکوپ نوری در بیوپسی رکتوم است (۸، ۱۲-۱۰).

برخی معتقدند که اغلب، یافتن سلول‌های عصبی شبکه‌ی میانتریکی در برش‌های آپاندیس، که در آن عضله‌ی نازک و جمعیت عصبی نسبتاً کوچک است، دشوار است (۱۳). مقاله‌ی دیگری به این نتیجه رسیده که شبکه‌ی میانتریکی در آپاندیس انسان شامل چندین شبکه‌ی مجزا است و به نظر می‌رسد در مقایسه با سایر قسمت‌های روده، بافت عصبی خاصی دارد؛ بنابراین نمی‌توان بافت‌شناسی آپاندیس را نمایان‌گر روده‌ی کوچک و روده‌ی بزرگ فرض کرد (۱۱). مطالعه‌ی دیگری اذعان می‌دارد، آگانگلیونوز آپاندیس شاخص قابل اعتمادی از آگانگلیونوز کل روده بزرگ نیست؛ زیرا یک ناحیه‌ی پرش ممکن است در جاهای دیگر روده بزرگ وجود داشته باشد (۱۴).

در طرف مقابل، طی بررسی آپاندیس کودکان با تشخیص هیرشپرونک، آگانگلیونوز آن را مشاهده کرده‌اند. در سال ۱۹۸۶، Anderson و Chandra با مطالعه بر روی آپاندیس ۳۶ کودک با تشخیص شناخته شده هیرشپرونک گزارش کردند که کودکان مبتلا به این بیماری آپاندیس آگانگلیون دارند (۱۵).

Miller و همکاران، توزیع سلول‌های عصبی روده و سلول‌های بینابینی کاخال (ICC) را در آپاندیس انسان سالم و در بیماران دیابتی نوع ۱ (گروهی که دارای اختلالات حرکتی دستگاه گوارش هستند) مطالعه کرده و به این نتیجه رسیدند که آپاندیس، یک منبع قابل دسترسی از بافت انسانی است که ممکن است در مطالعه‌ی اختلالات حرکتی روده مفید باشد (۱۶). با توجه به نتایج متناقض، همچنان در

که در جدول ۲ آمده است. یافته‌های به دست آمده از این نسبت با یافته‌های مربوط به مجموع سلول‌های گانگلیونی در یک راستا بود. از مدل Repeated measures ANOVA برای آزمون مقایسه‌ی تعداد سلول گانگلیونی استفاده شد. با استفاده از آزمون کرویت موجلی تعیین شد که برای تعیین P باید از آزمون Greenhouse-Geisser استفاده کرد. پس از آنالیزهای انجام شده حاصل مدل در جدول ۳ آمده است.

جدول ۲. توزیع فراوانی نسبت سلول گانگلیونی دیده شده در یک فیلد تصادفی در نمونه‌های پروگزیمال، میانی و دیستال آپاندیس

محل نمونه	نسبت سلول دیده شده در یک فیلد تصادفی (انحراف معیار $\pm$ میانگین)
پروگزیمال آپاندیس	$1/21 \pm 0/83$
میانی آپاندیس	$1/24 \pm 0/87$
دیستال آپاندیس	$1/04 \pm 0/78$

جدول ۳. توزیع فراوانی مجموع سلول‌های گانگلیونی دیده شده در کل لام نمونه‌های پروگزیمال، میانی و دیستال آپاندیس در مدل Repeated measures ANOVA

محل نمونه	تعداد سلول دیده شده در کل لام	P
پروگزیمال آپاندیس	$33/77 \pm 22/59$	0/038
میانی آپاندیس	$35/28 \pm 25/07$	
دیستال آپاندیس	$29/62 \pm 21/95$	

همین مراحل برای نسبت تعداد سلول گانگلیونی دیده شده در یک فیلد هم انجام شد که یافته‌های آن در جدول ۴ آمده است. با توجه به یافته‌های به دست آمده از مدل Repeated measures ANOVA مجموع تعداد سلول‌های گانگلیونی در یک لام بین سه گروه پروگزیمال، میانی و دیستال آپاندیس باهم تفاوت معنی‌داری دارند ( $P = 0/038$ ).

جدول ۴. توزیع فراوانی نسبت سلول گانگلیونی دیده شده در یک فیلد تصادفی در نمونه‌های پروگزیمال، میانی و دیستال آپاندیس در مدل

محل نمونه	تعداد سلول دیده شده در کل لام	P
پروگزیمال آپاندیس	$1/21 \pm 0/83$	0/026
میانی آپاندیس	$1/24 \pm 0/87$	
دیستال آپاندیس	$1/03 \pm 0/77$	

زمان پژوهش از تاریخ ۱۴۰۱/۰۱/۰۱ تا ۱۴۰۱/۱۲/۲۹ و مکان آن بیمارستان‌های آموزشی اصفهان بود. متغیرهای پژوهش شامل سن و جنس (به عنوان متغیرهای زمینه‌ای) و تعداد سلول‌های گانگلیونی در هر hpf (به عنوان متغیر وابسته) بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط متخصص آمار و با کمک نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۶ (version 26, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام شد. برای آنالیز آماری از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (One-way ANOVA)، تحلیل واریانس با مقادیر تکراری (Repeated measures ANOVA) و آزمون Wilcoxon استفاده شد. در این مطالعه، مداخله‌ی خاصی بر روی بیمار انجام نمی‌شود، بلکه بر روی نمونه‌ی آپاندیس انجام می‌شود که در همه‌ی آپاندکتومی‌های رایج، معمول است و رضایت بیمار مبنی بر استفاده‌های تحقیقاتی از اطلاعات وی در همان بدو پذیرش از بیماران گرفته می‌شود.

این مقاله با کد اخلاق در پژوهش IR.MUI.MED.REC.1400.746 در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده است.

#### یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، ما بر روی نمونه‌ی آپاندیس ۱۰۰ بیمار به طور آینده‌نگر مطالعه کردیم. پیامد اولیه‌ی این مطالعه، میانگین تعداد سلول گانگلیونی در نمونه‌های پروگزیمال، میانی و دیستال آپاندیس و مقایسه‌ی آن‌ها بود. پیامد ثانویه، چگونگی استفاده از آپاندیس در بیماری هیرشپرونک است. یافته‌های زیر، حاصل آنالیز داده‌های به دست آمده در این مطالعه می‌باشد.

میانگین سنی بیماران مورد بررسی،  $3/33 \pm 8/84$  سال بود. ۵۸ درصد از بیماران، پسر ( $n = 58$ ) و ۴۲ درصد دختر بودند. مجموع سلول‌های گانگلیونی دیده شده در کل لام حاوی نمونه‌ها، در لام‌های میانی بیشترین و در لام دیستال کمترین بود (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع فراوانی مجموع سلول‌های گانگلیونی دیده شده در کل لام حاوی نمونه‌های پروگزیمال، میانی و دیستال آپاندیس

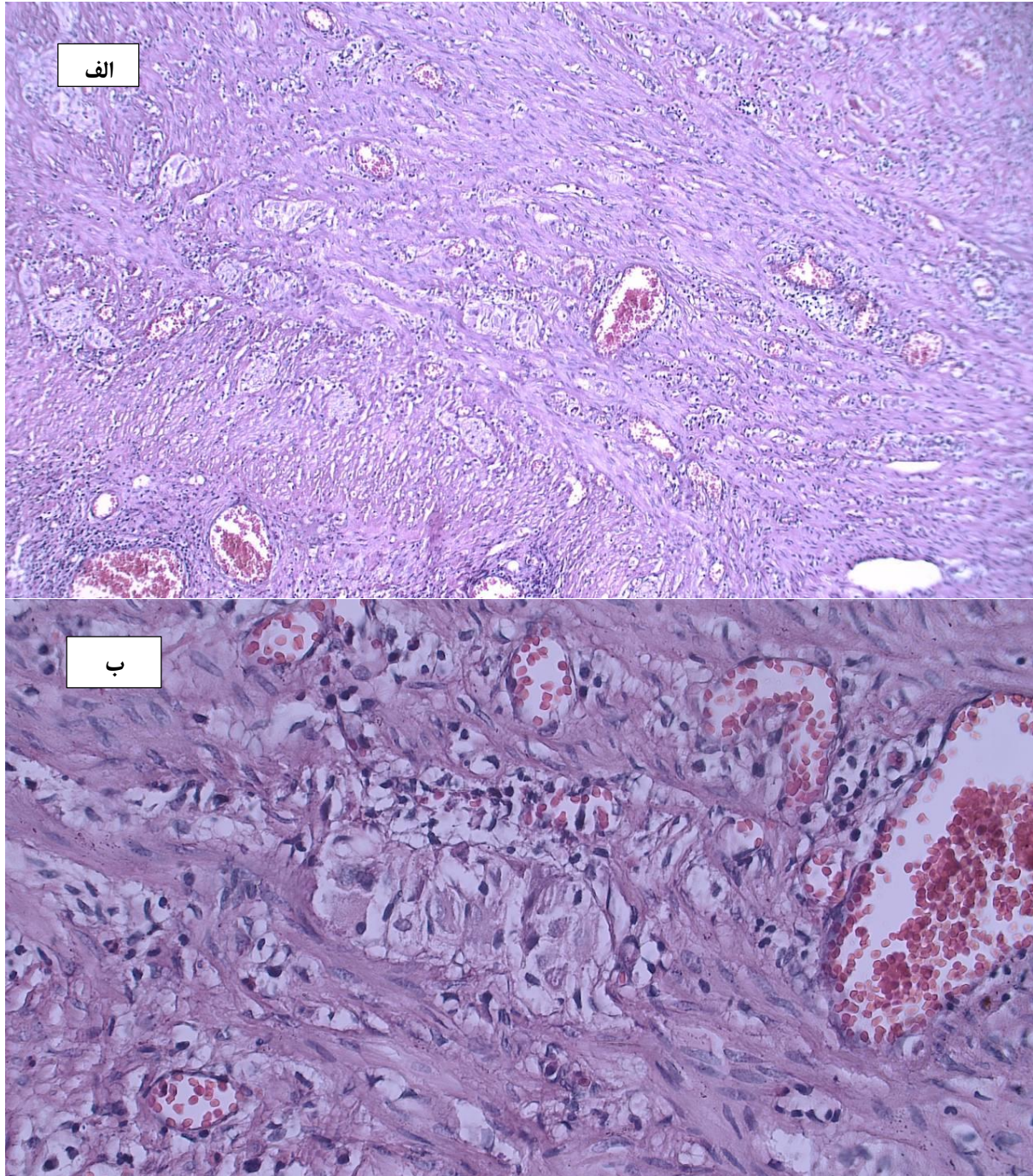
محل نمونه	تعداد سلول دیده شده در کل لام
پروگزیمال آپاندیس	$34 \pm 23$
میانی آپاندیس	$35 \pm 25$
دیستال آپاندیس	$30 \pm 22$

با تقسیم کردن مجموع سلول‌های گانگلیونی دیده شده در کل لام بر تعداد فیلد میکروسکوپ که در همان لام دیده شده، نسبت تعداد سلول گانگلیونی دیده شده در یک فیلد تصادفی به دست آمد.



تعداد مجموع سلول‌ها، از  $P$  کمتری برخوردار است و احتمال معنی‌دار بودن تفاوت‌ها در این زمینه بیشتر است ( $P = 0/026$ ) (شکل ۱، ۲).

جالب آن است که نسبت سلول گانگلیونی در یک فیلد نه تنها بین سه گروه پروگزیمال، میانی و دیستال آپاندیس متفاوت بود بلکه نسبت به



شکل ۱: سلول‌های گانگلیونی در قسمت میانی آپاندیس (الف و ب)

## بحث

نگرانی برای استفاده از آپاندیس به عنوان یک ابزار تشخیصی در TCA بر اساس یافته‌های Kamoshita و Landing در سال ۱۹۶۸ است که مشکل در شناسایی سلول‌های عصبی شبکه‌ی میانتریک در آپاندیس را توصیف کرد، زیرا دیواره‌ی ماهیچه‌ای نازک است و اعصاب کوچک هستند (۱۳).

در بررسی مقاله‌های پیشین، N-Fékété و همکاران (۱۷)، Anderson و Chandra (۱۵) و Shaw (۱۸) قبلاً اشاره کرده بودند که در موارد TCA، آپاندیس همیشه آگانگلیون بود. با این حال، بررسی این موضوع هدف اولیه هیچ یک از این مطالعات نبود. برخلاف این یافته‌ها، Lane و همکاران (۱۹) و Shih و همکاران (۲۰) گزارش‌های موردی محدودی را منتشر کرده‌اند و در آن استدلال شده است که آپاندیس آگانگلیون یک شاخص قابل اعتماد برای TCA نیست.

در سال ۱۹۸۶، N-Fékété و همکاران همه‌ی موارد TCA را در مؤسسه‌ی خود بین سال‌های ۱۹۶۰ و ۱۹۸۴ بررسی کردند. آن‌ها گزارش دادند که در ۱۷ مورد از TCA که آپاندیس برای آنالیز هیستوپاتولوژیک در دسترس بود، آپاندیس‌ها همیشه آگانگلیون بودند (۱۷). به همین ترتیب، Anderson و Chandra (۱۵) و Shaw (۱۸)، هیچ تفاوت معنی‌داری را در سلول‌های گانگلیونی رکتوسیگموئید و کنترل‌های نرمال گزارش نکردند، در حالی که آپاندیس همیشه در موارد TCA آگانگلیون بود. در مقابل، Lane و همکاران (۱۹) موردی را از یک نوزاد پسر با گذر تأخیری مکنونیوم توصیف کردند، که در آن یک انمای ماده حاجب در شناسایی ناحیه‌ی Transitional ناکام ماند و به سمت لاپاراسکوپی تشخیصی رفت. آپاندیس برای آنالیز هیستوپاتولوژیک فرستاده شد و مشخص گردید که آگانگلیون است (۲۰).

در سال ۱۹۸۶، Anderson و Chandra موردی از یک نوزاد تازه متولد شده را گزارش کردند که پس از اینکه آپاندیس آگانگلیون بود، به عنوان هیرشپرونک کل کولون درمان شد. در زمان جراحی قطعی، نمونه‌برداری‌های بیشتری انجام شد که کولون نزولی و عرضی آن آگانگلیون بود. با این حال، روده بزرگ صعودی به گانگلیونی پیدا شد، که نشان داد، کودک دارای بیماری هیرشپرونک با قطعه‌ی طولانی است. به دنبال این مورد، گروه با مطالعه‌ی آپاندیس ۳۶ کودک با تشخیص شناخته شده بیماری هیرشپرونک، سعی در روشن شدن یافته‌های هیستوپاتولوژیک آپاندیس در کودکان مبتلا به بیماری هیرشپرونک داشتند. تعداد سلول‌های گانگلیونی (در هر میدان توان (۱۰) با گروه کنترل کودکان بدون بیماری هیرشپرونک مقایسه شد. هیچ سلول گانگلیونی در آپاندیس کودکان مبتلا به بیماری

هیرشپرونک کل کولون مشاهده نشد. با این حال، مشخص شد که کودکان مبتلا به بیماری هیرشپرونک رکتوسیگموئید به طور متوسط ۳/۰ سلول گانگلیونی در هر میدان پرقدرت (hpf) (محدوده‌ی ۵/۱-۰/۵) در آپاندیس دارند و آن‌هایی که بیماری سگمنت طولانی تری داشتند، ۲/۲ سلول در hpf (محدوده‌ی ۵/۹-۱/۴) داشتند. گزارش آن‌ها از این فرض حمایت کرد که کودکان مبتلا به بیماری هیرشپرونک کل کولون دارای آپاندیس آگانگلیون هستند (۱۵).

مقالات منتشر شده کمی برای بررسی هیستوپاتولوژی گانگلیون آپاندیس طبیعی وجود دارد. بیش از ۴۰ سال پیش، Kamoshita و Landing دریافتند که یافتن سلول‌های عصبی شبکه میانتریک در بخش‌هایی از آپاندیس، که در آن عضله نازک است، اغلب دشوار است (۱۳).

مقاله‌ی دیگری به این نتیجه رسید که شبکه‌ی میانتریک در آپاندیس انسان از چندین شبکه مجزا تشکیل شده است و به نظر می‌رسد که در مقایسه با سایر قسمت‌های روده منحصراً به فرد باشد (۱۱). تلاش‌های بیشتری برای روشن شدن یافته‌های هیستوپاتولوژیک آپاندیس انجام شده است. با این حال، نمونه‌های آپاندیس موجود برای اهداف تحقیقاتی معمولاً نمونه‌هایی هستند که به دلیل آپاندیسیت حاد برداشته می‌شوند که در آن فرایند التهابی خود می‌تواند آسیب‌شناسی بافتی را تغییر دهد (۲۴-۲۱).

O'Hare و همکاران، با بررسی ۹۱ بیمار، به این نتیجه رسیدند که آگانگلیونوز آپاندیس برای تشخیص TCA ابزار قابل اعتمادی است. در این مطالعه، نویسندگان توصیه کردند که در زمان بیوپسی‌های هم‌سطح، اگر آگانگلیونوز تا کولون عرضی میانی گسترش یابد، ایلئوستومی انجام می‌شود و آپاندیس برای تأیید قطعی TCA ارسال می‌گردد. با این حال، در زمان جراحی قطعی، ارسال یک Frozen section از بخش Pull-through روده برای تأیید وجود سلول‌های گانگلیونی توصیه می‌شود (۲۵).

از طرفی دیگر، Mohanty و همکاران در سال ۲۰۱۷ بیان کردند که شناسایی قطعی سلول‌های گانگلیونی در آپاندیس، که قسمتی با دیواره‌ی نازک و باریک از دستگاه گوارش است، به ویژه در نوزادان عملاً کار دشواری است (۲۶). این مطالعه بیان کرد که توصیف حین عمل عصب‌دهی آپاندیس به عنوان راهنمایی برای تشخیص TCA به دلیل احتمال قطعه‌ی پرش/هیپوگانگلیونوز متغیر، غیرقابل اعتماد است (۲۶، ۷).

ما با بررسی ۳۰۰ نمونه پاتولوژی از قسمت‌های پروگزیمال، میانی و دیستال آپاندیس در ۱۰۰ بیمار، به این نتیجه رسیدیم که به نظر می‌رسد سه قسمت نامبرده از نظر تعداد سلول‌های گانگلیونی به طور معنی‌داری متفاوت است. یافته‌های ما نشان داد که قسمت میانی



## نتیجه گیری

تاجایی که ما می دانیم، این اولین مطالعه‌ای است که تعداد سلول‌های گانگلیونی را در قسمت‌های مختلف آپاندیس بررسی نمود. مطالعه‌ی حاضر به این نتیجه رسید که قسمت میانی آپاندیس دارای بیشترین تعداد سلول گانگلیونی و در مسیر تشخیص TCA، بهترین قسمت جهت انجام بیوپسی بود.

با توجه به این که آپاندیس می‌تواند به عنوان یک ارگان جهت گرفتن بیوپسی برای بررسی وجود یا عدم وجود سلول گانگلیونی در راستای تشخیص TCA مورد استفاده قرار گیرد، پژوهش‌های آینده می‌توانند با طراحی مطالعاتی که نمونه‌های آپاندیس افراد مبتلا و غیر مبتلا به TCA را از نظر سلول‌های گانگلیونی بررسی می‌کند، گامی بزرگ در راستای شفاف‌سازی قابلیت اعتماد به آپاندیس به عنوان یک ارگان تعیین‌کننده‌ی تشخیص TCA بردارد. در صورتی که مانند مطالعه‌ی ما، این بررسی در قسمت‌های مختلف آپاندیس یک بیمار نیز صورت گیرد، ارزش مطالعه بیش از پیش خواهد بود.

## تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی رشته‌ی جراحی عمومی با کد ۳۴۰۰۸۰۹ می‌باشد که با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات دکتر افروز جعفری تقدیر و تشکر می‌شود.

آپاندیس نسبت به قسمت‌های پروگزیمال و دیستال، سلول‌های گانگلیونی بیشتری دارد؛ بنابراین، به نظر می‌رسد بهتر است نمونه تشخیصی از قسمت میانی آپاندیس بیوپسی شود. در آنالیز آماری، قسمت میانی آپاندیس در افراد غیرمبتلا به TCA، به طور متوسط  $1/24 \pm 0/87$  سلول گانگلیونی داشت که از دو قسمت دیگر به طور معنی‌داری بیشتر بود.

مطالعه‌ی حاضر همانند هر مطالعه‌ی دیگری محدودیت‌هایی داشت. اولین و مهم‌ترین محدودیت مطالعه‌ی حاضر این بود که اکثر نمونه‌های بررسی شده، از افراد مبتلا به آپاندیسیت مورد جراحی برداشته شد. این التهاب موجود در آپاندیس ممکن است بر قضاوت‌های بالینی و هیستوپاتولوژی تأثیر بگذارد. متأسفانه به دلیل ملاحظات اخلاقی و برخی محدودیت‌های دیگر، امکان استفاده از نمونه‌ی آپاندیس افراد سالم ممکن نبود و این می‌تواند بر یافته‌های مطالعه تأثیر بگذارد. محدودیت دیگر، تفاوت بین تعداد فیلهای قابل مشاهده در نمونه‌ها/لام‌های متفاوت بود. به دلیل وجود این محدودیت، ناچار شدیم نسبت تعداد سلول‌ها در یک فیلد را محاسبه و گزارش کنیم تا نماینده‌ی تعداد سلول‌های قابل پیش‌بینی برای مشاهده در یک فیلد باشند. امیدواریم در مطالعات آینده محدودیت‌های گفته شده و دیگر محدودیت‌های ممکن، رفع و یافته‌ها ارزشمندتر باشند.

## References

- Chen F, Winston 3<sup>rd</sup> JH, Jain SK, Frankel WL. Hirschsprung's disease in a young adult: report of a case and review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 2006; 10(6): 347-51.
- Bhandarkar K, De Coppi P, Cross K, Blackburn S, Curry J. Long-term functional outcomes and multidisciplinary management after ileorectal duhamel pull-through for total colonic aganglionosis-20-year experience in a tertiary surgical center. *Eur J Pediatr Surg* 2023
- Nayak K, Khedkar K, Gattani RG, Shinde RK, Durge S, Patel D. A rare case presentation on total colonic aganglionosis in a female infant of indian origin. *Cureus* 2023; 15(12): e49847.
- Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, et al. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet* 2008; 45(1): 1-14.
- Mc Laughlin D, Friedmacher F, Puri P. Total colonic aganglionosis: a systematic review and meta-analysis of long-term clinical outcome. *Pediatr Surg Int* 2012; 28(8): 773-9.
- Eshel Fuhrer A, Govorukhina O, Becker G, Ben-Shahar Y, Moran-Lev H, Sukhotnik I. Extended total colonic aganglionosis and total intestinal aganglionosis: Challenging enemies. *Acta Paediatr* 2024.
- Collins L, Collis B, Trajanovska M, Khanal R, Hutson JM, Teague WJ, et al. Quality of life outcomes in children with Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg* 2017; 52(12): 2006-10.
- Wildhaber BE, Teitelbaum DH, Coran AG. Total colonic Hirschsprung's disease: a 28-year experience. *J Pediatr Surg* 2005; 40(1): 203-6.
- Bischoff A, Levitt MA, Pena A. Total colonic aganglionosis: a surgical challenge. How to avoid complications? *Pediatr Surg Int* 2011; 27(10): 1047-52.
- Langer JC, Fitzgerald PG, Winthrop AL, Srinathan SK, Foglia RP, Skinner MA, et al. One-stage versus two-stage Soave pull-through for Hirschsprung's disease in the first year of life. *Journal of pediatric surgery* 1996; 31(1): 33-7.
- Hanani M. Multiple myenteric networks in the human appendix. *Auton Neurosci* 2004; 110(1): 49-54.
- Shayan K, Smith C, Langer JC. Reliability of intraoperative frozen sections in the management of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2004; 39(9): 1345-8.

13. Kamoshita S, Landing BH. Distribution of lesions in myenteric plexus and gastrointestinal mucosa in lipidoses and other neurologic disorders of children. *Am J Clin Pathol* 1968; 49(3): 312-8.
14. O'Donnell A-M, Puri P. Skip segment Hirschsprung's disease: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 2010; 26(11): 1065-9.
15. Anderson KD, Chandra R. Segmental aganglionosis of the appendix. *J Pediatr Surg* 1986; 21(10): 852-4.
16. Miller SM, Narasimhan RA, Schmalz PF, Soffer EE, Walsh RM, Krishnamurthi V, et al. Distribution of interstitial cells of Cajal and nitrergic neurons in normal and diabetic human appendix. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20(4): 349-57.
17. N-Fékété C, Ricour C, Martelli H, Jacob SL, Pellerin D. Total colonic aganglionosis (with or without ileal involvement): a review of 27 cases. *J Pediatr Surg* 1986; 21(3): 251-4.
18. Shaw PA. The innervation and neuroendocrine cell population of the appendix in total colonic aganglionosis. *Histopathology* 1990; 17(2): 117-21.
19. Lane VA, Levitt MA, Baker P, Minneci P, Deans K. The appendix and aganglionosis. A note of caution—how the histology can mislead the surgeon in total colonic hirschsprung disease. *European J Pediatr Surg Rep* 2015; 3(1): 3-6.
20. Shih TY, Chuang JH, Huang CC. Aganglionosis of the appendix: is it reliable for diagnosis of total colonic aganglionosis? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27(3): 353-4.
21. Singh UR, Malhotra A, Bhatia A. Eosinophils, mast cells, nerves and ganglion cells in appendicitis. *Indian J Surg* 2008; 70(5): 231-4.
22. Miyano G, Morita K, Tsuboi K, Kosaka S, Takahashi T, Yamada S, et al. Changes in postoperative quality of life of pediatric total colonic aganglionosis patients: effect of pull-through technique. *Pediatr Surg Int* 2022; 38(12): 1867-72.
23. Wood RJ, Garrison AP. Total colonic aganglionosis in hirschsprung disease. *Semin Pediatr Surg* 2022; 31(2): 151165.
24. Naiem MEA, Hilal N, Elgurashi MEA, Suliman SH. Total colonic aganglionosis with ileum extension Hirschsprung's disease in an adult: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2022; 92: 106852.
25. O'Hare T, McDermott M, O'Sullivan M, Dicker P, Antao B. A retrospective cohort study of total colonic aganglionosis: is the appendix a reliable diagnostic tool? *J Neonatal Surg* 2016; 5(4): 44.
26. Mohanty S, Kini U, Das K, Puttegowda D, Yadav L, Babu MK, et al. Appendicular biopsy in total colonic aganglionosis: a histologically challenging and inadvisable practice. *Pediatr Dev Pathol* 2017; 20(4): 277-87.

## Investigation of the Distribution of Ganglion Cells in the Appendix According to Location: A Cohort Study

Maryam Soltan<sup>1</sup>, Mohammad Javad Yazdani<sup>2</sup>, Mehrdad Hosseinpour<sup>3</sup>, Afrooz Jafari<sup>4</sup>,  
Mahsa Salehi<sup>5</sup>, Mohammadreza Maracy<sup>6</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Hirschsprung's disease (HD) is a congenital absence of ganglion cells. Due to the lack of consensus about the possibility of relying on the histology of the appendix to diagnose HD, appendectomy and sampling of the appendix are still performed in many centers in Iran and the world to diagnose it. This study aimed to evaluate the possibility of partial appendectomy and prevent total appendectomy to diagnose HD and determine the prevalence of aganglionosis in each part.

**Methods:** The present study was a prospective cohort study. The study population consisted of patients under 16 years of age in need of appendectomy who were referred to Isfahan teaching hospitals from March 2022 to March 2023. The inclusion criteria were age below 16 years and undergoing appendectomy with the diagnosis of appendicitis based on the Alvarado criteria, and the exclusion criteria were perforated or gangrene appendix and appendix neoplasia. The research variables included age and gender (as background variables) and the number of ganglion cells in each hpf (as dependent variable).

**Findings:** The average age of the examined patients was  $8.84 \pm 3.33$  years. 58% of the patients were male. The total number of ganglion cells seen in the entire slide containing the samples was the highest in the middle and the lowest in the distal slides, which were significantly different ( $P = 0.038$ ).

**Conclusion:** The middle part of the appendix has the highest number of ganglion cells and is the best part for biopsy for the HD diagnosis.

**Keywords:** Ganglion cell; Appendix; Hirschsprung disease

**Citation:** Soltan M, Yazdani MJ, Hosseinpur M, Jafari A, Salehi M, Maracy MR. Investigation of the Distribution of Ganglion Cells in the Appendix According to Location: A Cohort Study. J Isfahan Med Sch 2024; 42(767): 388-95.

1- Associate Professor, Department of Anatomical and Clinical Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident of Surgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

5- Anatomical and clinical Pathology, Mazandaran University of Medical Sciences, Mazandaran, Iran

6- Associate Professor, Department of Statistics and Epidemiology, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Mohammad Javad Yazdani, General Surgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;  
Email: dr.mjyazdani@yahoo.com