

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

DENEYSEL ÖZOFAGUS YANIĞINDA
İBUPROFENİN ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. MURAT KARABUL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ÖZKAN HEREK

2008-DENİZLİ

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

DENEYSEL ÖZOFAGUS YANIĞINDA
İBUPROFENİN ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. MURAT KARABUL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ÖZKAN HEREK

2008-DENİZLİ

İş bu çalışma jürimiz **ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Akile BÜKE

Akile Buke

Üye : Prof. Dr. Uğur KOLTUKSUZ

Uğur Koltuksuz

Üye : Doç. Dr. Özkan HEREK

Özkan Herek

Üye : Yrd. Doç. Dr. Nergül ÇÖRDÜK

Nergül Çördük

Üye : Doç. Dr. Habip ATALAY

Habip Atalay

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

03/09/2008

Z. Aybek
Prof. Dr. Zafer AYBEK
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda destek olan, tez çalıőmasını birlikte yürüttüğüm, çalışmanın her aşamasında bilgi ve önerileri ile beni yönlendiren tez danışmanım hocam sayın Doç. Dr. Özkan HEREK'e, eğitimim sırasında deneyimlerinden yararlandığım, her zaman saygıyla anacağım hocalarım sayın Prof. Dr. Akıle SARIOĐLU BÜKE'ye, Prof. Dr. Uğur KOLTUKSUZ'a, Yrd. Doç. Dr. Nergül ÇÖRDÜK'e, tezin biyokimyasal ve patolojik değerlendirilmelerinde yardımlarını esirgemeyen Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Çiđdem YENİSEY'e, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Muhan ERKUŐ'a, laboratuvar çalıőmalarımda yardımcı olan Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarından Veteriner Hekim Barbaros ŐAHİN'e teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
ÖZOFAGUS EMBRİYOLOJİSİ	2
ÖZOFAGUS ANATOMİSİ	2
ÖZOFAGUS HİSTOLOJİSİ	3
I- Tunika mukoza	4
II- Tunika submukoza	4
III- Tunika Muskularis	4
IV- Tunika Adventisya	5
ÖZOFAGUS FİZYOLOJİSİ	5
KOSTİK ÖZOFAGUS YANIKLARI	6
I- FİZYOPATOLOJİ	6
II- KLİNİK	8
1- AKUT DÖNEM	9
2- SUBAKUT DÖNEM	12
3- REMODELİZASYON VE DARLIK GELİŞİMİ DÖNEMİ	12
3 A- Dilatasyon tedavisi	13
3 B- İntralezyoner steroid enjeksiyonu	14
3 C- Kalıp tedavisi	14
3 D- Özofagoplasti teknikleri	14
III- KOMPLİKASYONLAR	16
1- ERKEN KOMPLİKASYONLAR	16
2- GEÇ KOMPLİKASYONLAR	16
2 A- Darlık	16
2 B- Pilor stenozu	16
2 C- Gastroözofageal reflü	16
2 D- Özofagus kanseri	17
İBUPROFEN	17

	Sayfa No
GEREÇ VE YÖNTEM	18
YANIK MODELİ	18
DENEY GRUPLARI	21
1. Sham operasyonu (S) grubu	21
2. Özofagus yanık (Y) grubu	21
3. Özofagus yanığı ve ibuprofen tedavisi (İ) grubu	21
TAKİP VE DEĞERLENDİRME	22
BİYOKİMYASAL YÖNTEMLER	22
Hidroksiprolin tanımlanması	22
Malondialdehit tanımlanması	23
HİSTOPATOLOJİK YÖNTEMLER	23
İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	24
BULGULAR	25
VÜCUT AĞIRLIĞI	25
RADYOLOJİK BULGULAR	29
BİYOKİMYASAL BULGULAR	31
Hidroksiprolin değerlendirilmesi	31
Malondialdehit değerlendirilmesi	33
HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	35
Bağ dokusu skoru	35
Stenoz indeksi	38
TARTIŞMA	41
SONUÇLAR	54
ÖZET	55
SUMMARY	57
KAYNAKLAR	59

TABLolar ÇİZELGESİ

		Sayfa No
Tablo- 1	Kimyasal yanık oluşturan maddeler ve ticari formları	8
Tablo- 2	Özofagus yanıklarının endoskopik olarak derecelendirilmesi	10
Tablo -3	Özofagus duvarında fibrozisin derecelendirilmesi	23
Tablo- 4	Deneklerin çalışma öncesi ve sonrasında vücut ağırlıkları	26
Tablo- 5	Grupların deney öncesinde ve sonrasında ortalama vücut ağırlıkları	27
Tablo- 6	Özofagus dokusundaki hidroksiprolin miktarları	31
Tablo- 7	Özofagus dokusundaki ortalama hidroksiprolin miktarları	32
Tablo- 8	Özofagus dokusundaki malondialdehit miktarları	33
Tablo- 9	Özofagus dokusundaki ortalama malondialdehit miktarları	34
Tablo- 10	Özofagus duvarında bağ dokusu skoru	35
Tablo- 11	Özofagus duvarında ortalama bağ dokusu skoru	36
Tablo- 12	Özofagus dokusunda stenoz indeksleri	39
Tablo- 13	Özofagus dokusunda ortalama stenoz indeksleri	39

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

		Sayfa No
Şekil- 1	Normal özofagus dokusunun histolojik görünümü	4
Şekil- 2	Laparotomi öncesi cildin traşlanması	19
Şekil- 3	Laparotomi yapıp özofagusun serbestleştirilmesi	20
Şekil- 4	İzole özofagus segmenti hazırlanması	20
Şekil- 5	İzole özofagus segmentine NaOH enjeksiyonu yapılması	20
Şekil- 6	Yanık oluşturulan segmentin distile su ile yıkanması	21
Şekil-7	Karın katlarının kapatılması	21
Şekil- 8	Grupların deney öncesi ve sonrasında ortalama vücut ağırlığı	27
Şekil- 9	Grupların deney sonunda ortalama ağırlık değişiklikleri	28
Şekil- 10	Sham grubu özofagografi örneği	29
Şekil- 11	Yanık grubu özofagografi örneği	30
Şekil- 12	İbuprofen grubu özofagografi örneği	30
Şekil- 13	Özofagus dokusunda ortalama hidroksiprolin miktarları	32
Şekil- 14	Özofagus dokusunda ortalama malondialdehit miktarları	34
Şekil- 15	Grupların ortalama bağ dokusu skoru	36
Şekil- 16	Sham grubu histopatolojik kesit örneği	37
Şekil- 17	Yanık grubu histopatolojik kesit örneği	37
Şekil- 18	İbuprofen grubu histopatolojik kesit örneği	38
Şekil- 19	Grupların ortalama stenoz indeksleri	40

KISALTMALAR ÇİZELGESİ

ÇKYE	Çok katlı yassı epitel
NaOH	Sodyum hidroksit
S grubu	Sham operasyonu grubu
Y grubu	Özofagus yanık grubu
İ grubu	Özofagus yanığı ve ibuprofen tedavi grubu
PMSF	Fenilmetilsülfonil florür
EDTA	Etilendiamin tetraasetikasit
HP	Hidroksiprolin
MDA	Malondialdehit
GT	Gomori Trikrom
HE	Hemotoksilen-eozin
BDS	Bağ dokusu skroru
Sİ	Stenoz indeksi
SEM	Ortalamanın standart hatası
VA	Vücut ağırlığı
NAC	N-asetil sistein

GİRİŞ

Koroziv madde içilmesi ülkemizde ve bütün dünyada hayatı tehdit eden ciddi halk sağlığı sorunlarından birisidir. Geçmiş yıllarda zeytinyağından ev sabunu elde etmek için kullanılan kostik sodanın içilmesi ile oluşan hasara, günümüzde yaygın olarak kullanılan ev temizlik maddeleri neden olmaktadır. Açıkta, markasız olarak satılan, su, kola şişesi gibi kaplarda bulundurulmuş ve genellikle mutfakta saklanan bu maddelere çocuklar kolaylıkla ulaşabilmekte ve bu maddeler sıklıkla ev kazalarına neden olmaktadır (1).

Koroziv madde içimlerinde alınan maddenin tipine ve miktarına bağlı olarak ağız, farinks, larinks, özofagus ve hatta midede yanıklar meydana gelebilmektedir. Sıvı olarak alınan koroziv maddelerin genelde ani olarak yutulması hasarın daha çok özofagusta meydana gelmesine neden olmaktadır. Özofagusta ortaya çıkan yanıklar ciddi akut ve kronik komplikasyonlara yol açması nedeni ile önemlidir. Güçlü koroziv maddelerin, özellikle alkali ajanların içilmesi akut perforasyon ve ölüme neden olabilir. Akut dönemi atlatan hastalarda ise karşımıza çıkabilecek başlıca komplikasyon özofagus darlığıdır. Akut dönemde bir yandan hastanın respiratuvar ve hemodinamik stabilitesi sağlanırken diğer yandan özofagusda darlık gelişmesini engellemeye yönelik tedavi rejimi planlanmalıdır (2, 3). Bu amaçla geçmişte yaygın olarak kullanılmış olan antibiyotik ve steroid gibi tıbbi tedavilerin, darlık oluşumunu önlemedeki etkinlikleri günümüzde halen tartışmalıdır. Özofagus yanıklarında akut dönemde darlık oluşumunu engellemede kanıtlanmış etkin bir klinik tedavi metodunun bulunmaması bu konuda pek çok deneysel çalışmanın yapılmasına neden olmuştur (4-7). Bu çalışmaların sonuçlarına bakıldığında deneysel tedavi yöntemlerinin çoğunlukla başarılı olduğu görülmesine karşın elde edilen bu sonuçların klinik tedaviye yansımaları ve uygulanır hale gelmesi araştırılan bu maddelerin klinik uygulamadaki güçlükleri nedeni ile genelde mümkün olmamıştır.

Bu çalışmada amaç klinik olarak rahatlıkla kullanılabilir, non-steroid antiinflamatuar bir ajan olan ibuprofenin özofagus yanığı üzerine olan etkilerini araştırmak ve çıkacak sonucu kliniğe yansıtmaktır.

GENEL BİLGİLER

ÖZOFAGUS EMBRİYOLOJİSİ

Gestasyonun 5. haftasında önbarsağın proksimal kısmı özofagotrakeal septum tarafından arkada özofagus, önde trakeobronşial divertikül olarak ikiye ayrılmaktadır. Başlangıçta kısa olan özofagus, akciğerler ve kalbin aşağı inmesi ile birlikte hızla uzamaktadır. İki ayrı kanal haline gelen, ancak birbiri ile devamlılık gösteren tek tüp halindeki özofagus ve trakea bir yandan uzarken bir yandan da birbirine yaklaşan lateral kıvrımların karşı karşıya gelmesi ile 3-4. haftalarda birbirinden ayrılmaya başlamaktadır. Aşağıdan yukarıya doğru olan ayrılma gestasyonun 36. gününde tamamlanmaktadır. Özofagus epitel ve bezleri endodermden; lamina propria, tunika muskularis ve tunika fibroza önbarsağın etrafında bulunan mezenter dokusundan gelişmektedir. Epitelde hızlı büyüme sonucu özofagus lümeni kısmen veya tamamen kapanmaktadır. Embriyonik dönemin sonuna doğru rekanalizasyon oluşmakta, 8. hafta civarında lümenli organ halini almaktadır (8, 9).

ÖZOFAGUS ANATOMİSİ

Özofagus gastrointestinal sistemin farinksten sonra gelen parçası olup besin maddelerini mideye ileten tübüler bir organdır. Krikoid kıkırdağın alt kenarından, 6. servikal vertebra seviyesinden başlayıp 10 veya 11. torakal vertebra seviyesinde mide ile birleşmektedir. Bu nokta göğüs ön duvarında processus ksifoideus'un tabanına rastlamaktadır. Özofagusun uzunluğu yenidoğanlarda yaklaşık 10 cm, yetişkinlerde ise 25-30 cm'dir. Özofagus servikal, torasik ve abdominal olmak üzere 3 parçaya ayrılmaktadır. Vertebra seviyelerine göre özofagus T1'de orta hattın solunda, T6'da sağında ve T10'da tekrar solundadır. Anatomik olarak 3 yerde darlık vardır. Birinci darlık faringoözofageal veya krikofaringeal seviyede olup özofagusun en dar yeridir. İkincisi bronko-aortik darlık olup anatomik olarak T3 seviyesinde bronşial, T4 seviyesinde aortik olmak üzere 2 ayrı bölümü vardır. Üçüncüsü ise T9-10 seviyesinde olan diafragmatik darlıktır. Farinks birbiri üzerine binen üst, orta ve alt faringeal konstriktör kaslardan yapılmıştır. Krikofaringeal kas, alt faringeal kasın krikofaringeal parçası olup krikofaringeal sfinkteri yani üst özofageal sfinkteri oluşturmaktadır. Sfinkterin alt kısmında lifler sirküler olarak seyretmekte ve

özofagus kasları ile devam etmektedir. İstirahat halinde kontrakte durumda olan sfinkter yutma sırasında gevşemektedir. İnspriyum sırasında havanın özofagusa dolmasını ve regürjite olan mide içeriğinin aspire edilmesini önlemektedir. Krikofaringeal kas özofagus arka duvarındaki zayıf alanı ikiye bölmektedir. Bunlardan üstteki zayıf üçgen Killian üçgeni olarak tanımlanmaktadır. Üçgenin üst kısmı Zenker divertikülünün, alt kısmı Laimer divertikülünün ortaya çıktığı bölümdür. Bu zayıf alanlara özofagoskopi sırasında perforasyon riski nedeni ile dikkat etmek gerekmektedir. Krikofaringeal kas ve krikoid kıkırdağın en alt kenarı farinksin sonunu, özofagusun başlangıcını göstermektedir. Servikal özofagus C6'dan T1'e kadar uzanmaktadır. Larinks ve trakeanın arkasındadır. Torasik özofagus T1'den T10-11'e kadar uzanmaktadır. Üst ve arka mediastende yer alır. Özofagus, diafragmanın hiatus özofagus denilen açıklığından geçerek karın boşluğuna ulaşmaktadır. Abdominal özofagus T11-12 seviyesine kadar uzanmaktadır. Ön ve sol yan duvarı kısmen periton ile kaplıdır (10)

Özofagusun damar ve sinirleri: Servikal özofagus, inferior tiroid arterden; torasik özofagus: bronşiyal arterler, interkostal arterler ve torasik aortadan; abdominal özofagus, sol gastrik arter ve inferior frenik arterden beslenmektedir. Venler ise arteriyel sisteme eşlik etmektedir. Torasik özofagusa ait dallar azigos sistemi venlerine, sol gastrik artere eşlik eden koronar ven portal sisteme dökülmektedir. Lenfatikleri submukoza, muskularis ve adventisya tabakalarında pleksus oluşturur. Özofagus boyunca bol miktarda lenf nodülleri bulunmaktadır. Lenf drenajı üst özofagusta, alt derin servikal nodlara; orta özofagusta, arka mediastinal nodlara; alt özofagus ise preaortik nodların çölyak grubuna dökülmektedir. Özofagus boyun kısmı sinirleri rekürren sinirlerden gelmektedir. Göğüs ve karın kısımlarının sinirleri ise vagusun visseromotor ve trunkus sempatikustan gelen sempatik liflerin beraber yaptıkları, özofagusun her tarafını saran özofageal pleksustan gelmektedir (11).

ÖZOFAGUS HİSTOLOJİSİ

Özofagusun tabakaları serozanın olmaması dışında, gastrointestinal kanalın diğer bölümlerinden farklı değildir. Mukoza tabakası, submukoza, muküler tabaka ve adventisya olmak üzere dört tabakadan oluşmuştur (12).

I- Tunika mukoza: Üç tabakadan oluşmuştur.

I A- Lamina epitelyalis: Çok katlı yassı epitel (ÇKYE) hücrelerinden oluşur. Epitel keratinizasyon göstermemektedir. Özofagus iç yüzünde 8-10 longitudinal yerleşimli plikalar gözlenmektedir. Bu nedenle kesitlerde özofagus boşluğu yıldız şeklinde görülmektedir (10). Mukoza ve submukozada bulunan bezlerin müköz salgısı lümenin iç yüzünü ıslak tutmakta ve kayganlık sağlamaktadır. Çok katlı yassı epitel tabakası mide girişinde kolumnar epitele dönüşmektedir. Bu bölgeye Z hattı adı verilmektedir (12). I B- Lamina propriya: Kan ve lenf damarlarından zengin gevşek bir bağ dokusudur. Birleşik tübüler yapıda bezler ve lenfoid doku içermektedir. I C- Lamina muskularis mukoza: Mukozayı submukozadan ayıran longitudinal düz kas tabakasından oluşmuştur.



Şekil-1: Normal özofagus dokusunun histolojik görünümü (13)

II- Tunika submukoza: Çok sayıda kan ve lenf damarları ile submukozal sinir pleksusu (Meissner pleksusu) içeren gevşek bağ dokusundan meydana gelmiştir. Bu tabakada birleşik tübüloalveolar bezler bulunmaktadır. Submukoza özofagus duvarının en kuvvetli parçasıdır.

III- Tunika Muskularis: İçte sirküler, dışta longitudinal olmak üzere iki kas tabakasından oluşmuştur. Üst dörtte bir kısımda her iki tabaka çizgili kas liflerinden oluşmuştur. İkinci çeyrekte çizgili ve düz lifler birbirine karışır. Alt yarı sadece düz liflerden oluşmuştur. İki kas tabakası arasında miyenterik pleksus (Auerbach pleksusu) ile kan ve lenf damarları içeren bağ dokusu bulunur.

IV- Tunika Adventisya: Özofagus etrafındaki mediastinal bağ dokusundan meydana gelmiş olup bu organın gerçek bir tabakası değildir. Özofagusun sadece periton boşluğundaki kısmı seroza ile kaplıdır (14, 15).

ÖZOFAGUS FİZYOLOJİSİ

Özofagusun peristaltik dalgaları yutma mekanizmasının bir parçası olarak vagal refleksler ile başlar. Bu refleksler özofagustan medulla oblongataya vagusun afferent lifleri ile, merkezden özofagusa ise vagusun efferent lifleri ile taşınmaktadır. Yutma komplike bir mekanizma gerektirir. Üç faza ayrılabilir. 1- Oral faz: Yutmanın istemli olarak gelişen evresidir. Besinler yutulmaya hazır olduğu zaman dil ile farinkse doğru itilir. 2- Faringeal faz: Besinler ağzın gerisine itildiği zaman, farinks açıklığı etrafında özellikle tonsil pilileri üzerinde bulunan yutma reseptör alanlarını uyarmakta ve farinks kaslarında kasılmalar oluşmaktadır. 3- Özofageal faz: Gıdaların özofagusa girmesi ile longitudinal ve sirküler kasların otonomik kasılmaları ile besinler özofagus boyunca alt sfinktere doğru itilmektedir. Farinks ve özofagusun dörtte bir üst kısmının kas yapısı çizgili tiptedir. Bu bölgelerde oluşan peristaltik dalgalar, glossofaringeus ve vagus sinirleri içindeki iskelet sinir impulsları ile kontrol edilmektedir. Özofagusun üçte iki alt bölümünde kas yapısı düz kas tipindedir. Bu bölüm vagusun intramural sinir pleksusları ile kontrol edilmektedir (16).

Özofagusta primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üç tip peristaltik dalga vardır. Primer peristaltik dalgalar, yutmanın faringeal fazında farinkste başlayan ve özofagusa yayılan peristaltik dalgaların yayılmasıyla oluşmaktadır. Eğer primer peristaltik dalga özofagusa girmiş olan besinleri mideye göndermekte yetersiz kalırsa, özofagusta takılan besinin duvarı girmesi ile intramural sinir sistemi uyarılarak sekonder peristaltik dalgalar gelişmektedir. Bu dalgalar, besinler mideye ulaşınca kadar devam etmektedir. Ayrıca bu dalgalar reflü ile özofagusa gelen mide içeriğinin temizlenmesini de sağlamaktadır. Tersiyer peristaltik dalgalar, lokalize, segmental ve nonperistaltik dalgalardır. Özofagogastrik bileşke besinlerin mideye geçişine izin veren ancak tekrar özofagus içine dönmesini engelleyen bir yapıdadır. Peristaltizm belli bir noktaya geldiğinde alt özofageal sfinkter gevşemekte, böylece besinler bir engelle karşılaşmadan mideye ulaşmaktadır (17).

KOSTİK ÖZOFAGUS YANIKLARI

I- FIZYOPATOLOJİ

Yutulmuş asit ve alkali maddelerin mukozal yüzeylere verdiği hasarlar saniyeler içinde gerçekleşmektedir. Ani spazm ve motilite bozukluğu meydana gelmekte, pasaj gecikmekte hatta regurjitasyon gelişebilmektedir. Asit ve alkalilerin oluşturduğu hasarlar birbirinden farklıdır. Asit yutulmasında mukozada koagülasyon nekrozu oluşur ve içilen koroziv maddenin içeriye doğru ilerlemesini engelleyen bir bariyer olarak eskar dokusu gelişir. Genellikle asit penetrasyonu mukoza tabakasında sınırlanır. Özofagus, yutulmuş asitlerin etkisinden alkali pH ve skuamöz epitel nedeni ile bir ölçüde korunur. Böylece asitler mideye daha fazla miktarda ulaşmakta, alkali maddelere göre daha fazla hasar oluşturabilmekte, hatta gastrik perforasyona yol açabilmektedir. Yutulmuş asidik maddeler mide asidi ile birleşip daha çok prepylorik bölgede lezyon oluşturmaktadır. Alkali madde yutulmasında ise likefaksiyon nekrozu oluşmaktadır. Alkali maddeler hidroksil iyonlarının etkisi ile dokuların derinliklerine diffüze olarak, kas tabakasına kadar ulaşmakta, hatta özofagusta perforasyona yol açabilmektedir. Yanığa eşlik eden yoğun inflamatuvar yanıt özofagus duvarındaki nekrozun daha da derinleşmesine yol açabilmektedir. Yanık özofagus çevresindeki dokulara ve mediastene yayılabilir. Alkali madde nötralize olana kadar devam eden bu doku zedelenmesinin üzerinde renksiz, frajil bir eskar dokusu oluşmaktadır (18-20). Çeşitli hayvan deneyleri NaOH konsantrasyonu ile lezyonun derinliği arasında ilişki olduğunu göstermiştir. %3,8'lik NaOH solüsyonu özofagusa 10 sn temas ederse mukoza ve submukozayı, %10,7'lik NaOH solüsyonu musküler tabakayı, %22,5'lük solüsyonun ise tüm özofagus duvarını zedelediği ve özofagusa komşu dokulara ilerlediği belirtilmiştir (21).

Özofagusta yanık oluşturabilen diğer bir neden ise işitme cihazları, saat, hesap makinesi gibi aletlerde kullanılan küçük pillerdir. Çocuklar tarafından yanlışlıkla yutulabilen bu pillerin büyük bir kısmı 7,9 ile 11,6 mm arasında değişen çapta olduklarından, özofagus ve sindirim sisteminden takılmadan geçip gayta yoluyla dışarı atılabilirler. Fakat özellikle çapı 15,6 mm'den büyük olan piller özofagusta takılabilir. Özofagusa takılan pillerin %13'ü parçalanmakta ve içerdikleri civa oksit, gümüş oksit, manganez dioksit, çinko, lityum gibi koroziv maddeler özofagus yanıklarına hatta perforasyonlara yol açabilmektedir (22).

Çocuklar ağzına aldığı maddenin yakıcı tadını fark edinceye kadar birkaç mililitre kostik sıvı, yutma refleksinin başlamış olması nedeni ile özofagusla doğru ilerlemektedir. Farinks ve servikal özofagusun kuvvetli kas yapısı nedeni ile yutulan yakıcı madde bu kısımlarda daha hızlı hareket etmektedir. Bu nedenle ilk derin yanık torasik özofagusun başında yani sternal çentik seviyesinde olmaktadır. Derin yanmanın gerçekleşebileceği ikinci muhtemel yer bronkoartik darlık çevresidir. Yakıcı madde burada nisbeten dar olan lümeden geçerken yavaşlamaktadır (3). Çocuklar kostik maddeleri genellikle yanlışlıkla ağızlarına götürdüklerinden sıklıkla yutulan miktar sınırlı olmaktadır. Özofagusla reaksiyona girebilecek miktar genellikle orta özofagus seviyesinde, özofagus dokusu ile birleşerek tükenmektedir. Sonuçta sternal çentikten ikinci darlığa kadar olan özofagus ciddi biçimde yaralanmaktadır. İyileşme bu bölgenin tümünde, yukarıdan aşağıya doğru lezyonun derinliğine bağlı olarak birkaç daralmış segment ile gerçekleşebilir. Çocuklarda distal özofagusun tahrip olmasına, içilen maddenin sınırlı olması nedeni ile daha az rastlanılmaktadır. Çocukluk yaş grubunda distal özofagus darlıkları daha çok peptik özofajit kökenli olmaktadır. Bu duruma koroziv özofagus yanıklarından sonra gelişebilecek olan gastroözofageal reflüye de yol açabilmektedir (23).

Yaralanmayı takiben ilk 24 saat içinde hemoraji, tromboz, ödem ve inflamasyon meydana gelmektedir. Yanığın derecesine bağlı olarak inflamasyon kas tabakasına kadar uzanabilmekte ve hatta perforasyon gelişebilmektedir. Kırksekiz saat sonra, submukozal damarlarda meydana gelen tromboz, lokal nekroz ve gangrene neden olabilmektedir. Tam kat yaralanma durumuna, bakteriyel kontaminasyon eklenecek olursa, mediastene uzanabilen küçük intramural apseler oluşabilmektedir. Birkaç gün sonra nekrotik dokular dökülmekte, ödem gerilemekte ve neovaskülarizasyon başlamaktadır. Bu erken onarım veya subakut aşama birinci hafta sonu ve ikinci hafta boyunca devam etmektedir. Üçüncü haftada darlık oluşumuna neden olabilecek fibroblast proliferasyonu ve skar oluşumu başlamaktadır. Mukoza yandıktan sonra ilk üç hafta içinde yenilenecek yara tümüyle epitelize olmaktadır. Ancak yanmış olan kas dokusu tekrar oluşmamaktadır (24, 25). Dokunun devamlılığı fibroblastik proliferasyonla ve salgıladıkları kollajen moleküllerinin çapraz bağlantılar yapmasıyla sağlanmaktadır. Miyofibroblastlar ise yara yüzeyinin daraltılması amacı ile yaranın kontraksiyonundan sorumludur.

Sonuçta fibrotik bir darlık oluşmakta ve özofagus kısalmaktadır. Yara epitelize olduktan sonra nedbenin son halini alması için gerekli reaksiyonlar insanlarda iki yıl kadar sürebilmektedir. İlk üç ayda maksimum seviyelere çıkan kollajen birikimi ikinci yılın sonlarına doğru normal doku kollajeni düzeylerine ve tipine inmektedir. Bu dönemden sonra artık nedbe dokusu stabilleşmektedir (25).

II- KLİNİK

Yurdumuzda çocuklar tarafından yanlışlıkla içilen koroziv maddeler bölgelere göre değişmektedir. Ege bölgesinde sudkostik ilk sırayı alırken, İstanbul Üniversitesinde yapılan bir çalışmada olguların çoğunu çamaşır suyu içen çocukların oluşturduğu bildirilmiştir (26). Koroziv özofajit olgularının %90'ı alkali, %10'u asidik maddelerin yutulması ile meydana gelmektedir. Alkali maddelerle oluşan yanıkların %12-35'inde darlık gelişmektedir (27). Gastrointestinal sistemde kimyasal yanık oluşturan maddeler ve ticari formları tablo- 1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Kimyasal yanık oluşturan maddeler ve ticari formları (23)

Koroziv madde	Tipi	Ticari şekli
Asitler	Sülfirik	Piller Endüstriyel temizlik maddeleri Metal temizleyiciler
	Oksalik	Tiner Metal temizleyicileri
	Hidroklorik	Çözücüler Lavabo, tuvalet temizleyicileri Pas çözücüler
	Fosforik	Lavabo, tuvalet temizleyicileri
Alkaliler	Sodyum hidroksit	Sabun yapımı, temizlik maddeleri
	Potasyum Hidroksit	Fırın temizleyicileri Toz deterjan
	Sodyum Karbonat	Sabun imalatı Meyva kurutucular
Amonyak	Amonyum Hidroksit	Ev temizleyicileri
Deterjanlar/Beyazlatıcılar	Sodyum Hipoklorit	Çamaşır suları
	Sodyum fosfat	Endüstriyel temizlik maddeleri
Oksitleyici ajanlar	Potasyum permanganat	Dezenfektan, koku giderici
Alkoloid asitler	Formik asit	Turşu yapımı
	Asetik asit	

Kostik madde içimi ile başvuran çocuklarda erken dönemde hiçbir klinik belirti olmayabileceği gibi, hastanın tükürüğünü dahi yutamaması, ağız ve göğsünde yanık yaraları olması gibi belirtiler de görülebilmektedir. Kostik özofagus yanıkları 3 dönemde incelenmektedir. Yanığı takiben ilk 72 saat akut dönem, 72 saat ile 21 gün arası subakut dönem ve 21 gün ile 18 ay arası remodelizasyon ve darlık gelişimi dönemi olarak bildirilmiştir (3). Bu dönemler ve bu dönemlerde uygulanmakta olan tanı ve tedavi yöntemleri aşağıda incelenmiştir:

1- AKUT DÖNEM

Kostik madde ile temastan sonra çocuk, acil servise ne kadar çabuk getirilmiş olursa olsun özofagusta hasar oluşabilmektedir. Öncelikle genel durumunun değerlendirilmesi gerekmektedir. İlk müdahale hava yolu kontrolü ve kardiyovasküler stabilitenin sağlanmasına yönelik olmalıdır. Ağızdan hiçbir şey verilmemeli, hasta damardan idame sıvı ve kristaloidlerle desteklenmelidir. Respiratuvar ve hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra yutulan maddenin cinsi, konsantrasyonu, miktarı araştırılmalıdır. Hastalar kusturulmaya çalışılmamalıdır. Kusma sırasında koroziv maddeler tekrar özofagusa geri dönmekte ve hasarın artmasına yol açmaktadır. Ayrıca kusma sırasında aspirasyon riskide vardır. Hastalara dilüsyon veya nötralizasyon amacı ile su, süt gibi maddelerin içirilmesi kusmayı kolaylaştırabilir veya asit-alkali reaksiyonu ile ısı artışına yol açarak hasarı arttırabilir. Hastalara mide lavajı yapılması önerilmemektedir. Bazı otörler mide içeriğini boşaltmak amacı ile nazogastrik tüp takılmasının önermişlerse de bu işlem perforasyon riski nedeni ile genellikle kullanılmamaktadır (28). Tipik olgularda ana belirti ağız yaraları ve tükürüğün yutulamamasıdır. Üst solunum yollarında ileri derecede ödem ve solunum güçlüğü varsa entübasyon hatta trakeostomi gerekebilmektedir. Kortikosteroid tedavisi bu durumda yararlı olabilir. Ağız çevresi, dudaklar ve ağız içi dikkatlice muayene edilmelidir. Üst solunum yollarında ağır yanıklar varsa veya aspirasyon meydana gelmiş ise dispne olabilmektedir. Hastada solunum sıkıntısı varsa veya akciğerlerde krepitan raller duyulursa akciğer grafisi çekilip infiltrasyon yönünden değerlendirilmelidir. Hastada ateş olması öncelikle özofagus perforasyonunu düşündürmelidir. Çok güçlü asitler ile meydana gelen yanıklarda böbrek hasarına yol açan şok ve asidoz gibi ciddi sistemik reaksiyonlar görülebilmektedir. Bazen bulgular oldukça belirsiz olmaktadır. Koroziv madde içtiği

belirtilen buna karşılık ağız ve orofarinks mukozasında yanık tespit edilmeyen çocuklarda, sadece hikaye ve fizik muayene ile özofagusun yaralanıp yaralanmadığını veya yaralanmanın derecesini değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Bu nedenle koroziv madde içme hikayesi veya şüphesi olan her çocuğa, ağızda yanık olsun veya olmasın endoskopik inceleme yapılması gerekmektedir. Özofagusda yanık olup olmadığını anlamanın tek yolu özofagoskopi yapılmasıdır. Çocuğun genel durumu uygun olur olmaz ilk 24-48 saat içinde özofagoskopi yapılması önerilmektedir. Rijit veya fleksible özofagoskoplar kullanılabilir. Rijit özofagoskoplarda perforasyon riski daha yüksek olduğundan ayrıca fleksible özofagoskoplar ile mideyi de değerlendirmek mümkün olduğundan, daha çok fleksible fiberoptik endoskoplar tercih edilmektedir. Özofagoskopi genel anestezi altında yapılmaktadır. Erken dönemde yapılan özofagoskopide perforasyon riski olduğundan yanık görüldüğü anda işlem sonlandırılmalıdır. Saptanan yanıkların evresi belirlenmelidir (23, 25, 29, 30). Fleksible özofagoskop ile elde edilen sonuçlara göre özofagus yanıkları evrelendirilmiştir (Tablo-2). Ancak endoskopik olarak yapılmaya çalışılan yanık derecelendirilmesi güvenli olmayabilir, klinik gidiş ile paralellik göstermeyebilir. Çünkü yaralanmanın özofagoskopik görüntüsüne bakarak derinliğini saptamak mümkün olmamaktadır.

Tablo-2: Özofagus yanıklarının endoskopik olarak derecelendirilmesi (23)

Derece 0	Normal mukoza
Derece I	Mukozada ödem ve hiperemi
Derece IIa	Erozyon, yüzeysel ülserler, kanama, beyaz membranlar
Derece IIb	Evre IIa'ya ek olarak derin veya çevresel ülserler
Derece IIIa	Multiple ülserasyonlar ve nekrotik alanlar
Derece IIIb	Yaygın nekroz

Bazı araştırmacılar tarafından ağır özofagus yanığı saptanmış olgularda hem erken dönem beslenmeyi sağlamak hemde darlık geliştiği durumda açık bir kanal sağlayabilmek amacıyla, özofagusa endoskopi altında silikondan yapılmış nazogastrik sonda yerleştirilmesi önerilmektedir (31, 32). Ancak özofagusa konan

stentin gastroözofageal reflüye yol açabileceği, ayrıca inflamasyonu artırarak fibrozisi dolayısıyla darlık gelişimini arttırabileceği de bildirilmektedir (33).

Özellikle akut komplikasyonların değerlendirilmesi açısından boyun, göğüs ve karın grafileri çekilmektedir. Bu grafiler ile mediastinal hava, plevral sıvı, diafraqma altı serbest hava gibi perforasyon bulguları saptanabilmektedir. Eğer hastada ateş, sistemik sepsis bulguları varsa perforasyon akla gelmelidir. Floroskopi altında suda çözünen steril kontrast madde ile yapılan özofagus pasaj grafileri perforasyonu göstermede yararlı olabilmektedir. Perforasyon şüphesi varsa baryumlu grafiler çekilmemelidir. Yapılan bazı çalışmalarda özofagus yanıklarında ultrasonografiden de yararlanılabileceği gösterilmiştir. 12-20 Mhz'lik yüksek rezolusyonlu endoskopik ultrasonografi ile özofagus duvarı incelenebilir. Özofagus duvarındaki ödemden nekroza kadar olan lezyonlar belirlenip, oluşmuş hasar derecelendirilebilir (34).

Yapılan özofagoskopide hasar bulgusu yok ise hasta erken dönemde beslenebilmektedir. Özofagusta yanık tesbit edilmiş ise hastanın oral alımı kesilmelidir. İlk 72 saat içinde oluşan inflamasyonu en alt seviyede tutmak amacı ile hastaya ağızdan hiçbir şey vermemek gerekir. İnflame bir özofagus lümenine degecek ve sürtünecek her türlü gıda maddesi mevcut inflamasyonu arttırabilmekte, nedbeleşmenin daha da şiddetlenmesine ve sonuçta daha sert bir darlık oluşmasına neden olabilmektedir. Özofagus yanıklarında, perforasyon olmasa bile bakteriler mukozadan mediastene kolayca invaze olabilmektedir. Özellikle ileri evre yanıklarda mikroorganizmalar nekrotik dokuları kolayca aşır hastada mediastinit, sepsis ve şok tablosuna hatta ölüme yol açabilmektedir. Ayrıca kostik madde aspirasyonuna bağlı veya daha sonra gelişecek olan yutma güçlüğüne bağlı aspirasyon kökenli akciğer enfeksiyonu gelişebilmektedir. Bu nedenlerden dolayı koroziv özofajitte genellikle antibiyotik verilmesi önerilmektedir (25, 35). Kostik madde içimi olgularında antiasitlerin kullanımı hakkında çok fazla veri bulunmamaktadır. Ancak ağır özofagus yanıklarında gastroözofageal reflü gelişebileceğinden, mide asidinin azaltılmasının yararlı olabileceği düşünülebilir. Bazı yayınlarda sükralfatin mukoza koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir (36). Steroidler, yanık sonrası darlık gelişmesini önleme amacıyla veya oluşmuş darlığın tedavisinde sıklıkla kullanılmıştır. Literatürde koroziv özofajitlerin tedavisine yönelik, kullanılma

zamamı, süresi ve dozu ile ilgili bir çok çalışma vardır (37-39). Steroid kullanımının amacı erken dönemde şiddetli inflamasyonun oluşturacağı hasarı, nedbe ve ardından gelişebilecek darlığın engellenmesi veya en aza indirilmesidir. Steroidler yaralı dokularda kullanıldıklarında neovaskülarizasyonu, kollojen sentezini ve kontraksiyonu azaltmakta, epitelizasyonu engellemektedir. Prolin hidroksilaz ve lizin hidroksilaz aktivitesini azaltıp kollajen yapımını azaltmaktadır. Aynı zamanda kollajenazı aktive ederek kollajen yıkımını arttırmaktadır. Sonuçta daha az ve yumuşak bir nedbe oluşmaktadır. Ancak steroidin kesilmesi ile inflamatuvar olayların, kollojen yapımı ve fibrozisin yeniden aktive olması nedeni ile tekrar darlık gelişebilmektedir (40).

2- SUBAKUT DÖNEM

İlk üç günden sonra etkilenmiş çocuk, süt ağırlıklı, protein ve kalori bakımından zengin, sıvı gıdalar ile beslenmesi önerilmektedir. Bu şekilde beslenmeye epitelizasyonun tamamlanacağı 21. güne kadar, ödün vermeksizin devam edilmesi gerekmektedir. Bu süre içinde ekmekek, bisküvi gibi granüllü gıdalar verilmemelidir. Çünkü bu tip gıdalar özofagusu tamir etmeye çalışan granülasyon dokusu içinde takılarak, granülasyonu, nedbeleşmeyi dolayısı ile lümendeki daralmayı arttırır (3, 25). Bazı araştırmacılar darlık oluşmasını engellemek amacıyla erken dönemde özofageal stent kullanmayı önermişlerdir. Fakat klinik uygulamalarda pek kabul görmemiştir (41, 42).

3- REMODELİZASYON VE DARLIK GELİŞİMİ DÖNEMİ

Nedbenin son şeklini alması epitelizasyonun tamamlanmasından itibaren geçen zaman diliminde gerçekleşir. Bu süreç insanlarda 2 yıla kadar sürebilmektedir. İlk 3 ay içinde, tahrip olmuş kas hücrelerinin yerini doldurmuş olan fibroblastlar aşırı ve düzensiz şekilde kollajen üretmektedir. Fibrozis üçüncü ayın sonunda maksimum seviyeye ulaşmaktadır. Bu dönemden sonra kollajen üretim hızı azalmakta ve birinci yılın sonunda dokunun sağlamlığı, orijinal dokunun sağlamlığı ile mukayese edilebilir düzeye gelmektedir. Fibrotik iyileşmenin son ürünü lümenli organlarda striktür formasyonu olmaktadır.

21. günde çekilen baryumlu ÖMD grafisi ile floroskopik olarak özofagus motilitesi, lümen kalibrasyonu, mide çıkışı ve iyileşmenin seyri değerlendirilip, uygun tedavi yönteminin seçilmesi planlanabilir. Ancak sık olarak tekrar edilmemelidir. Gelişme çağında, boyun ve göğüs bölgesine yapılan radyasyon tiroid kanseri için bir tetikleyici olabilmektedir (23, 25). Özofagoskopi ile her zaman oluşan nedbenin derinliğini ve çepeçevre olup olmadığını değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Ancak manometrik çalışmalar ile nedbenin derinliği ve çevresel olup olmadığı tespit edilebilir.

3 A- Dilatasyon tedavisi

21. günden itibaren klasik tedavi, darlık gelişmeye başlayan olgularda periyodik dilatasyonlardır. Özofagus dilatasyonu ilk defa 1920 yılında Salzer tarafından tanımlanmıştır. Salzer darlık gelişeceği düşünülen hastalarda altıncı günde dilatasyona başlamıştır. Buna göre yeterli genişliğe ulaşıldığında dilatasyonlar seyreltilmekte ve 1 yıl sonunda darlık tekrarlamadıysa sonlandırılmaktadır. Uzun süre dilatasyon gerektiren hastalarda 1924 yılında Tucker tarafından tanımlanan retrograd dilatasyonlar yapılabilir (35, 43). Dilatasyon tedavisinin temel amacı, aşırı kollajen birikimi sonucunda lümeni tıkayan kollajen moleküllerinin lümen merkezinden periferine doğru 360 derece sıkıştırmak ve merkeze dik duran molekülleri periferine doğru baskı ile yatırmaktır. Herhangi bir aşamada dilatasyon esnasında kanama oluyorsa uygulamaya son verilmektedir. Çünkü kanama, yeniden yaralanma ve inflamasyon reaksiyonlarının yeniden tetiklenmesi anlamına gelmektedir (3).

London ve arkadaşları 1981'de özofagus darlıklarında balon dilatasyon yöntemini tarif etmişlerdir (44). Bu yöntemin fleksible özelliği ve darlığın distaline daha kolay ilerlemesi, uygulama kolaylığı getirmektedir. Daralan segment radyal ve uniform şekilde genişletilmektedir. Balonun floroskopi altında şişirilmesi perforasyon riskini azaltmaktadır. Özofagus atrezine bağlı anastomoz darlıklarında başarı ile uygulanan bu yöntem, kostik özofagus darlıklarında da kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan bir çalışmada balon dilatasyonunun, buji dilatasyonuna göre daha güvenli, daha etkili ve daha az travmatik olduğu bildirilmiştir (44, 45).

3 B- İntralezyoner steorid enjeksiyonu

1969 yılında Ashcraft ve Holder, özofagus darlıklarının tedavisinde intralezyoner steroid enjeksiyonu uygulamışlardır. Daha sonra yapılan çalışmalarda kısa segment darlıklarda, dilatasyon tedavisi ile birlikte uygulandığında başarılı sonuçlar verdiği belirtilmiştir. Bu amaçla triamsinolon asetonid kullanılmaktadır (46-48).

3 C- Kalıp tedavisi

Özofagus darlıklarında, lümeninin açık tutulması kalıplama yöntemi ile mümkün olabilmektedir. Kalıp özofagusa yerleştirilebilen, lümeni tıkamayan, ilave yaralanma ve inflamasyona neden olmayan, yutulan gıdaların tıkayamayacağı ve yerinde uzun süre bırakılabilen bir cihaz olarak tanımlanmaktadır. Kostik özofagus darlıklarının klasik tedavisi periyodik dilatasyonlardır. Ancak derin, tam tabaka ve çepeçevre darlıklarda dilatasyon başarısız kalabilmektedir. Kalıp tedavisi ise devamlı dilatasyon tekniği olarak kabul edilmektedir. Kalıp yöntemi ile bütün remodelizasyon periyodu aralıksız olarak etki altına alınmaktadır. 1989 yılından itibaren Mutaf adlı araştırmacı tarafından kostik özofagus darlıklarında kalıp kullanılmaya başlanmıştır (49). Politetrafloroetilenden yapılan kalıplar üç haftada bir, çapı 1 mm daha geniş olan kalıplar ile değiştirilmektedir. Eni 10 mm olan son kalıp ortalama 1 yıl yerinde bırakılmaktadır. Kalıpların arka ve ön yüzlerinde yarı katı besinlerin yutulmasını sağlayan oluklar vardır (3, 25).

3 D- Özofagoplasti teknikleri

Kostik özofagus darlıklarında son çare olarak özofagusun değiştirilmesi karşımıza çıkmaktadır. Özofagus kullanılmayacak kadar tahrip olmuş ve daralmışsa, özofagusun lümeni bilinen tüm yöntemler denenmesine rağmen açık tutulamıyorsa gastrointestinal kanalın başka bir yerinden alınan tübüler bir yapı ile daralan kısmın devre dışı bırakılması mümkün olabilmektedir. Bu amaçla kullanılacak cerrahi yöntemler, sağ veya sol kolon segmentleri kullanılarak yapılan retrosternal veya intratorasik kolon interpozisyonları, izoperistaltik veya ters gastrik tüpler ve gastrik transpozisyonlardır. Jejunal transplantlar ise çocuklarda fazla kullanılmamaktadır. Bu girişimlerin bazıları bütün torasik özofagusu devre dışı bırakabilecek şekilde, bazıları da daralan segment çıkarıldıktan sonra greftin sağlam özofagus uçları arasına

yerleştirilmesi şeklinde yapılmaktadır. Literatürde bu tekniklerin uygulanmasına dair büyük bir bilgi birikimi vardır. Hiç birinin sorunsuz olmadığı çok iyi bir şekilde dökümanite edilmiştir (29, 35).

Kolon peptik ülserayona dayanıklı olması ve marjinal damar yapısı özellikleri ile iyi bir greft olarak kabul edilmektedir. Kolonik greftler sol kolik veya middle kolik arter tabanlı olarak hazırlanmaktadır. Kolon kullanılan olgularda greft daha yaygın olarak boyuna retrosternal plandan getirilmektedir. Kolonun üst ucu servikal özofagusa, alt ucu ise antruma anastomoz edilmektedir. Kısa segment özofagus darlıklarında striktür rezeke edildikten sonra özofagus devamlılığı uç uca yapılacak olan primer anastomoz ile sağlanabilmektedir. Fakat bazen rezeksiyon sonrası proksimal ve distal özofageal uçların yaklaştırılması aşırı mobilizasyon gerekmektedir. Gergin ve iskemik anastomozlar, sızdırmaya, ayrılmaya ve tekrar daralmaya çok eğilimlidir. Bu tip, kısa fakat primer anastomozlara uygun olmayan darlıklar kolik yama veya kolik tüp teknikleri ile tamir edilebilmektedir. Hazırlanan kolon segmenti vasküler pedikülü ile birlikte transhiatal yoldan sağ torakotomi ile özofagusa anastomoz edilmektedir. Böylece özofagusun sağlam kısımları tümüyle korunmuş olmaktadır.

Kostik yaralanmalardan sonra gelişebilecek nadir bir daralma şekli de alt 1/3 özofagusun daralmasıdır. Bu durumda striktür formasyonu sadece distal özofagusta sınırlı kalmakta ve özofagusun yarından fazlasında yutma fonksiyonu bozulmamaktadır. Yalnızca bu distal darlığı devre dışı bırakarak özofagus içeriğini mideye drene edebilecek bir girişim, bütün özofagusun değiştirilmesi ile sağlanabilecek bir yutma fonksiyonundan daha fizyolojik görünmektedir. Bu da midenin küçük kurvaturundan hazırlanabilecek bir tüp ile sağlanabilmektedir. Bu amaçla stapler yardımı ile midenin küçük kurvaturundan hazırlanan tüp, transhiatal olarak toraksa yerleştirilip sağ torakotomi ile özofagusa anastomoz edilmektedir. Klasik gastrik tüp ameliyatlarında stapler yardımı ile büyük kurvaturdan hazırlanan tüp transhiatal olarak toraksa yerleştirilip sağ torakotomi ile sağlam özofagusa anastomoz edilmektedir. Gastrik transpozisyonunda ise iskeletize edilen mide retröhiler alandan yukarıya çekilerek servikal bölgede özofagusa anastomoz edilmektedir.

Ancak her iki teknikte de trunkal vagotomi, piloromiyotomi veya piloroplasti de gerekmektedir (25).

III- KOMPLİKASYONLAR

1-Erken komplikasyonlar

Kostik madde içilmesinde görülen erken komplikasyonlar; kimyasal pnömoni, aspirasyon pnömonisi, atelektazi, laringeal ödem, mediastinit, disfaji, özofagus perforasyonu, üst gastrointestinal sistem kanamaları, özofago-trakeo-bronşial fistül, özofagoaortik fistül ve ölüm olarak belirtilmektedir.

2- Geç komplikasyonlar

2 A- Darlık: Darlık kostik madde içilmesinin başlıca komplikasyonudur. Kostik madde içimi nedeni ile başvuran olguların %2-38'inde , özofagusta hasar saptanan olguların %3-57'sinde görülmektedir (40). Üçüncü derece çevresel yanıkların çoğu genellikle darlık ile sonuçlanmakta, ikinci derece yanıklarda ise risk azalmaktadır. Endoskopik olarak yanık saptanmadığı halde darlık gelişen olgular bildirilmiştir. Bu durum rijit bir özofagoskop kullanılması sonucu varolan lezyonun saptanamamasına bağlanmaktadır. Darlık gelişen olguların %80'ninde bulgular 2 ay içerisinde ortaya çıkmaktadır. Ancak ağır yanıklarda bu süre 2-3 haftaya inmektedir.

2 B- Pilor stenozu: Daha çok asidik maddelerin içilmesiyle olsa da alkali ajanlar da mide çıkışında darlığa neden olabilmektedir. Özofagus hasarına eşlik edebilir. Midede oluşan ağır yanıklar sonrasında 3-10 hafta içinde oluşmaktadır. Ancak 7-15 gün gibi erken dönemde gelişmiş olgularda bildirilmiştir (50, 51).

2 C- Gastroözofageal reflü: Kostik özofagus yanıklı hastalarda, ek bir patoloji olarak zaman içinde gastroözofageal reflü gelişebilmektedir. Reflü varlığında striktürün tedavisi ise güç olmaktadır. Bu hastalarda reflü gelişme nedeni, nedbeleşmiş özofagusun büyüme hızının, çocuğun büyüme hızının altına düşmesi ve zaman içinde, intraabdominal özofagusun kısalması veya bir kayma hernisinin ortaya çıkmasıdır. Yani bu hastalarda çocuk büyüdükçe, mide yukarıya doğru çekilmektedir. Ancak reflünün ağırlıklı nedeni, açık lümenli fakat nedbeleşmiş bir

segmente sahip olan özofagusun yeterli sekonder peristaltik dalga üretebilme kabiliyetini kaybetmiş olmasıdır.

2 D- Özofagus kanseri: Kostik özofajit sonrasında özofagus kanseri gelişme riski %2-8 arasındadır. Bu durum 16 ile 42 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Daha çok darlık alanlarında meydana gelir. Sıklıkla yassı hücreli karsinom gözlenmektedir. Koroziv madde içimi ile özofagus kanseri riski 1000-3000 kat artmaktadır (25, 43).

İBUPROFEN

İbuprofen, 1969 yılından itibaren kullanılan non-steroid antiinflamatuvar bir ilaçtır. Fenilpropiyonik asid türevleri içinde ilk bulunanıdır. Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkinlik göstermektedir. Trombosit agregasyonunu aspirin ve indometazine göre daha düşük bir derecede inhibe ettiği bulunmuştur. İbuprofen siklooksijenaz enzimini reversible olarak inhibe ederek arasıidonik asitten prostaglandin sentezini engellemektedir. Böylece prostaglandinlerin rol oynadığı inflamatuvar reaksiyonlar kontrol altına alınmış olmaktadır. Ayrıca nötrofil kemotaksisini inhibe ederek, ve lizozomal membranları stabilize ederek antiinflamatuvar etkinlik göstermektedir. Antiinflamatuvar dozu, analjezik dozunun yaklaşık 2 katıdır. Hastalar tarafından iyi tolere edilen bir ilaçtır. Mide barsak kanalından %80 oranında ve çabuk absorbe edilir. Tek dozdan sonra maksimum plazma düzeyine 1-2 saatte erişmektedir. Besinler ile birlikte verilmesi absorpsiyon hızını ve derecesini azaltmaktadır. Plazmada %99 oranında proteinlere bağlanır. Karaciğerde metabolize edilir. Metabolitleri idrar ile atılır. Eliminasyon yarı ömrü 1,6-2,5 saattir. İlacın %1'i değişmeden idrar ile atılmaktadır. En sık görülen yan etkisi gastrointestinal sistemde görülmektedir. Bulantı, kusma, ishal, kabızlık, bazen karın ağrısı yapabilir. Seyrek olarak trombositopeni, cilt döküntüsü, baş ağrısı, baş dönmesi, görme bulanıklığı yapabilir. Nadiren su ve tuz retansiyonu, ödem, toksik ambliyopi, reversible agranulositoz ve kemik iliğinde granulositik aplazi yapabilir. Hepatotoksik etki potansiyeli vardır. Serum transamilaz düzeyini yükseltebilir. Allerjik döküntüler, kaşıntı ve bronkospazm yapabilir. Böbrek fonksiyonlarını bozabilir. Serum kreatinin düzeyinde geçici artma yapabilir (52).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Pamukale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanlar Etik Kurulu Başkanlığının 2006/023 sayılı izni ile Pamukale Üniversitesi Tıp Fakültesine bağlı Deneysel Hayvan Yetiştirme ve Araştırma laboratuvarında yapıldı. Çalışmada aynı laboratuvarında üretilen yaşları 4-5 aylık, ağırlıkları 180-235 gram arasında değişen toplam 33 adet Wistar Albino türü rat kullanıldı. Önce 9 rat deneysel model oluşturmak için ön çalışmada kullanıldı. Daha sonra 24 rat sham operasyonu grubu (S grubu, n:8); özofagus yanık grubu (Y grubu, n: 8) ile özofagus yanığı ve ibuprofen tedavi grubu (İ grubu, n:8) olarak ayrıldı. Çalışma süresi boyunca ratlar her biri 1 kafeste olacak şekilde izlendi.

Çalışmada 5 mililitrede 100 mg ibuprofen içeren ticari süspansiyon kullanıldı. (Pedifen pediatrik şurup, Atabay). Kullanılan NaOH çözeltisi ise Pamukale Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalında %10 konsantrasyonda hazırlandı. Çözeltinin pH'sı >13 olarak ölçüldü.

YANIK MODELİ

Deneyin pilot çalışma aşamasında standardizasyonu sağlamaya ve uygun yanık modelini oluşturmaya yönelik 9 ratta Gehanno ve arkadaşlarının tarif ettiği şekilde, orijinal özofagus yanığı modeline uygun olarak (53), %10, %20 ve %50 konsantrasyonda sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi kullanılarak koroziv özofajit yanık modeli oluşturuldu. Ratlara 3 farklı NaOH konsantrasyonu; 60, 120 ve 180 saniye olmak üzere 3 farklı süre müddetince ayrı ayrı uygulandı. Sonuçta %10'luk NaOH çözeltisi ile 180 saniye süre ile minimal mortaliteye yol açan ve tam kat yanık oluşturan model elde edildiği histopatolojik olarak kanıtlandıktan sonra asıl çalışmaya geçildi.

Çalışma için ayrılan ratlar 12 saat aç bırakıldı. İşlem öncesi denekler tartıldı. Deneklere 90 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg xylazine intramusküler olarak enjekte edilerek anestezi uygulandı. Koroziv özofajit oluşturmak için Gehanno ve Guedon tarafından tarif edilen yöntem kullanıldı (53). Ratlar sırt üstü pozisyonunda masaya yatırıldı. Karın ön duvarı yukarıda ksifoid, aşağıda simfizis pubis ve yanlarda her iki

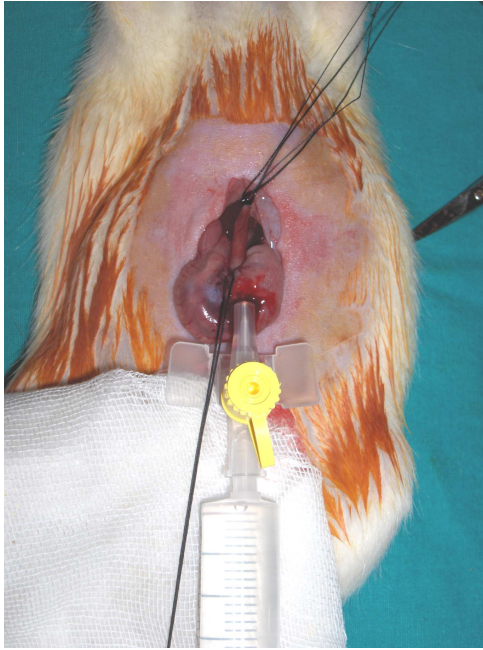
rektus kası lateralini kapsayacak şekilde traş edildi (Şekil 2). Takiben %10'luk povidon iyot kullanılarak cilt temizliği yapıldı. Orta hat insizyonu kullanılarak laparotomi yapıldı. Mide karın duvarı dışına alınıp, yaklaşık 3 cm'lik özofagus segmenti hazırlandı (Şekil 3). Özofagus hiatus hizasından 3/0 atravmatik ipek ile askıya alınarak bir düğümle bağlandı. Özofagus bir kez de kardiya hizasından askıya alınarak gastrotomi yapıp 24 G intraket mideden abdominal özofagusa yerleştirildi ve askı bağlandı. Yaklaşık 3 cm'lik izole özofagus segmenti oluşturuldu (Şekil 4). Kateter aracılığı ile önce izole segment içindeki hava aspire edildi. Daha sonra segmentte ileri derecede distansiyon olacak şekilde %10'luk NaOH çözeltisi (1-2 ml) intralüminal olarak verilip kateter klempe edildi. Üç dakika beklendi. Bu sırada özofagus duvarının şeffaflaştığı ve kapiller damarların tromboze olduğu izlendi. Üç dakika sonunda NaOH çözeltisi aspire edilip yanık oluşturulan segment 1 dakika boyunca distile su ile yıkandı (Şekil 5, 6). Kateter çıkartılıp gastrotomi 5/0 vikril ile tam kat, tek sütür ile onarıldı. Yanık oluşturulan segmentin proksimal ve distalindeki bağlar açıldı. Periton, fasya ve cilt 4/0 ipek ile ayrı ayrı kontinü olarak sütüre edilip kapatıldı. İnsizyon hattına %10'luk povidon iyot sürülüp, sırt bölgesine 10 ml %0,9'luk NaCl solusyonu subkutan olarak enjekte edildi (Şekil 7). Ratların 24 saat süre ile oral alımı engellendi. Daha sonra tüm ratlara su ve standart rat yemi verilerek normal beslenmeye geçildi.



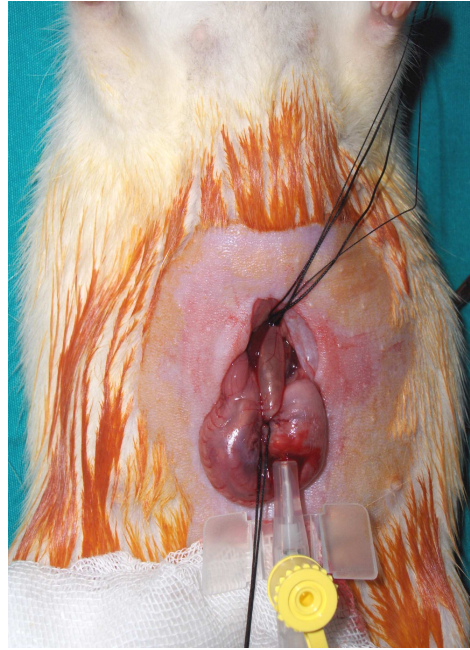
Şekil-2: Laparotomi öncesi cildin traşlanması



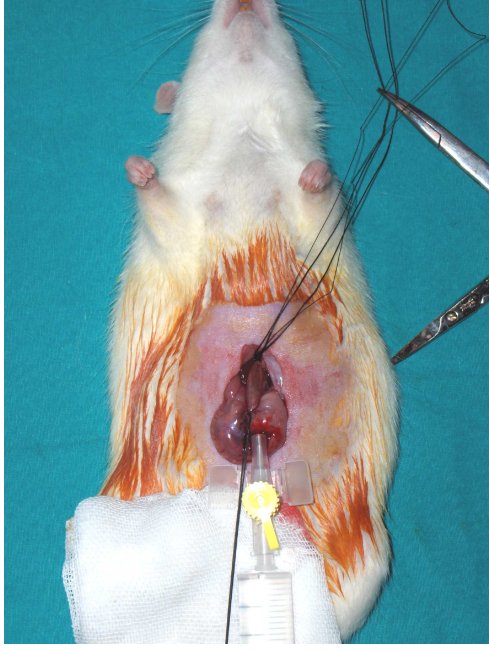
Şekil-3: Laparotomi yapıp özofagusun serbestleştirilmesi



Şekil- 4: İzole özofagus segmenti hazırlanması



Şekil- 5: İzole özofagus segmentine %10 'luk NaOH enjeksiyonu yapılması



Şekil- 6: Yanık oluşturulan segmentin distile su ile yıkanması



Şekil- 7: Karın katlarının kapatılması

DENEY GRUPLARI

1. Sham operasyonu (S) grubu:

Standart yanık modelindeki %10'luk NaOH çözeltisi yerine distile su verilmesi dışında tüm işlemler aynı şekilde uygulandı. Her biri ayrı kafeste olmak üzere takip edildi.

2. Özofagus yanık (Y) grubu:

Bu gruptaki deneklere standart yanık oluşturulduktan sonra ek bir tedavi uygulanmadı. Her biri ayrı kafeste olmak üzere takip edildi.

3. Özofagus yanığı ve ibuprofen tedavi (İ) grubu:

Bu gruptaki ratlarda standart yanık modeli oluşturuldu. Postoperatif 24. saatten sonra 90 mg/kg/gün ibuprofen 2 dozda, 28 gün boyunca özel beslenme kanülü ile peroral yoldan verildi. Her bir rat ayrı kafeslerde takip edildi.

TAKİP VE DEĞERLENDİRME

Tüm ratlar 28 gün boyunca eşit miktarda su ve standart rat yemi ile beslendi. Denekler çalışma süresince üç günde bir tartıldı. 28 gün sonunda her üç gruptan örneklenen ratlara oral yoldan üst özofagusa 6 fr çapında beslenme sondası yerleştirildi. %76'lık ürografın ile floroskopi cihazında özofagogram çekildi. Aynı gün ratlar yüksek doz anestezik madde ile sakrifiye edildi. (150 mg/kg sodyum pentobarbital intramuskuler olarak enjekte edildi.) Sakrifiye edilen ratların karın boşluğu açılarak otopsi yapıldı. Yanık oluşturulan 3 santimetrelik distal özofagus segmenti çıkarıldı. Çıkarılan segment biyokimyasal ve histopatolojik çalışma için iki eşit parçaya bölündü. Histopatolojik inceleme yapılacak olan segment %10'luk formaldehit ile tespit edildi. Biyokimyasal inceleme yapılacak olan segment ise sıvı azot içinde dondurulduktan sonra tek tek aliminyum folyo içine sarılarak -20 ° C derin dondurucuda saklandı.

BİYOKİMYASAL YÖNTEMLER

Adnan Menderes Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında materyalin hangi gruba ait olduğu bilinmeden yapılan değerlendirmede özofagus dokusunda hidrokspolin (HP) ve malondialdehit (MDA) düzeyleri çalışıldı.

Hidroksiprolin tanımlanması

Total kollajen, Reddy ve arkadaşlarının daha önce tanımladığı gibi her bir örnekte hidrokspolin konsantrasyonunun ölçümü ile tanımlandı. 2N NaOH içinde homojenize edilen örnekler (20-40 mg) 20 dakika boyunca 120 ° derecede otoklav ile hidrolize edildi. 450 mikrolitre kloramin-T hidrolizatı eklenmiş dikkatlice karıştırıldı ve oda sıcaklığında 25 dakika boyunca tutularak oksidasyon sağlandı. 500 mikrolitre Erlik aldehit maddesi her örneğe eklenerek dikkatlice karıştırıldı ve örnekler 65 derecede 20 dakika boyunca inkübasyon yapılarak kromofor oluşturuldu. Her örneğin emilimi spektrofotometre kullanılarak 550 nanometrede okundu. Her doku örneğindeki bilinmeyen konsantrasyonlarda hidrokspolin düzeyi L-hidroksiprolin kullanılarak standart kalibrasyon eğrisinden hesaplandı. Total kollajen içeriği, total aminoasit kollajenin %14'ünün hidrokspolin olduğu varsayılarak hesaplandı (54).

Malondialdehit tanımlanması

Dokular proteaz inhibitörü, 0.2 mikrometre PMSF (Fenilmetilsülfonil florür) ve 1 mikrometre EDTA (Etilendiamin tetraasetikasit) içeren 50 mikrometre fosfat tampon (pN 7.4) solusyonu içerisinde 4⁰ derecede politron homojenizer (B. BRAUN, Germany) kullanılarak homojenize edildi. Ortaya çıkan süpernatant MDA tanımlanmasının ölçümü için kullanıldı. MDA üretimi ve böylece lipid peroksidasyonu, dokularda Ohkawa metodu kullanılarak yapıldı. MDA, 532 nanometrede emilim ölçümü ile ortaya çıkan TBA varlığında renkli kompleks oluşturmaktadır. Emilim Shimadzu UV-160 spektrofotometrede ölçüldü. 1,1',3,3' Tetraetoksipropan standart olarak kullanıldı ve sonuçlar nmol/g ıslak doku şeklinde belirlendi (55).

HİSTOPATOLOJİK YÖNTEMLER

Adnan Menderes Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında bir patolog tarafından, materyalin hangi gruba ait olduğu bilinmeden yapılan histopatolojik değerlendirme için önce yanık bölgeler örneklendi. Rutin takip işlemlerinden sonra elde edilen parafin bloklarından 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Elde edilen kesitler Gomori Trikrom (GT) ve Hemotoksilen Eozin (HE) ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi. Tablo-3'te belirtilen kriterlere göre bağ dokusu skoru (BDS) derecelendirildi. Ayrıca oküler mikrometre ile (x10) özofagus duvar kalınlığı ve lümen çapları ölçülerek stenoz indeksi (Sİ) hesaplandı (56).

$Sİ = \frac{\text{Özofagus duvar kalınlığı}}{\text{Özofagus lümen çapı}}$

Tablo-3: Özofagus duvarında fibrozisin derecelendirilmesi.

Derece 0	Bağ dokusu izlenmemektedir
Derece I	Minimal bağ dokusu izlenmektedir (Yüzey epiteli altında)
Derece II	Kas dokusuna kadar bağ dokusu izlenmektedir
Derece III	Kas dokusu arasına taşan bağ dokusu izlenmektedir
Derece IV	Serozal yüzeye ulaşan bağ dokusu izlenmektedir

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Deney sonunda elde edilen veriler SPSS (SPSS 10.0 for Windows) paket programı ile analiz edildi. Çalışmadaki gruplar (S, Y ve İ) Vücut ağırlığı, HP, MDA, bağ dokusu skoru, stenoz indeksi yönünden *Oneway ANOVA* ve *Kruskal Wallis* tek yönlü varyans analizi ile test edildikten sonra, gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalar *Mann Whitney U test'i* ile yapıldı. Deneklerde deney öncesi ve sonrasında elde edilen kilo farklılıkları *Wilcoxon signed ranks test'i* ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama \pm ortalamanın standart hatası (mean \pm SEM) olarak verildi. Analizlerde 0.05'ten küçük olan ‘‘P’’ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Deneyel özofagus yanığında ibuprofenin etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada elde edilen bulgular aşağıda sunulmuştur.

VÜCUT AĞIRLIĞI

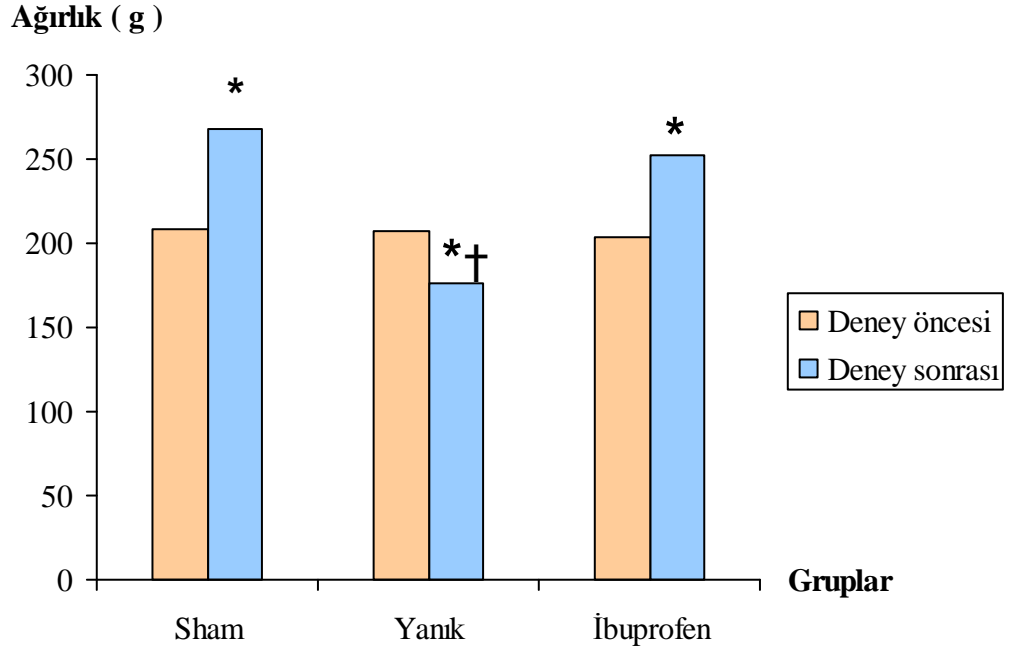
Çalışma sonunda ibuprofen ve sham grubundaki ratlarda vücut ağırlığının (VA) arttığı, yanık grubundaki ratlarda ise vücut ağırlığının anlamlı derecede azaldığı görüldü. Deneklerin çalışma öncesi ve sonrasındaki vücut ağırlıkları ile ortaya çıkan ağırlık farkları gram cinsinden tablo 4'te gösterilmektedir.

Çalışma öncesi grupların ortalama ağırlıkları sham grubunda 208 ± 5.8 g, yanık grubunda 207 ± 7.0 g, ibuprofen grubunda 204 ± 5.6 g olarak hesaplandı. Her üç grup arasında deney öncesi anlamlı kilo farkı olmadığı görüldü ($p>0,05$). Çalışma sonunda ise sırasıyla 268 ± 5.9 g, 176 ± 7.6 g ve 252 ± 5.9 g olarak hesaplandı (Tablo-5, şekil-8).

Çalışma sonunda sham grubunda %29 (Ortalama $+60 \pm 0.86$ g), ibuprofen grubunda %23,5 (Ortalama $+48 \pm 2.88$ g) ağırlık artışı, yanık grubunda ise %15,2 (Ortalama -31 ± 2.9 g) ağırlık kaybı gerçekleşti (Şekil- 9). sham grubu ile yanık grubu karşılaştırıldığında deney sonrası aralarında anlamlı kilo farkı olduğu ($p<0,01$), sham ile ibuprofen grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı saptandı ($p>0,05$). Yanık ve ibuprofen grubu karşılaştırıldığında çalışma sonunda anlamlı kilo farkı olduğu görüldü ($p<0,01$). Sonuç olarak ibuprofen verilen grupta kilo alımı saptanırken, yanık grubunda gerek sham gerekse ibuprofen grubuna göre anlamlı derecede kilo kaybı, dolayısıyla beslenme bozukluğu saptandı.

Tablo-4: Deneklerin çalışma öncesi ve sonrasında vücut ağırlıkları

Gruplar		Deney öncesi ağırlık (gram)	Deney sonu ağırlık (gram)	Ağırlık farkı (gram)
Sham	S1	182	245	+63
	S2	202	257	+55
	S3	228	288	+60
	S4	190	250	+60
	S5	204	264	+60
	S6	218	279	+61
	S7	225	287	+62
	S8	215	277	+62
Yanık	Y1	218	191	-27
	Y2	209	195	-14
	Y3	205	167	-38
	Y4	230	198	-32
	Y5	235	200	-35
	Y6	185	146	-39
	Y7	197	159	-38
	Y8	180	152	-28
İbuprofen	İ1	192	234	+42
	İ2	180	230	+50
	İ3	208	269	+61
	İ4	193	243	+50
	İ5	215	252	+37
	İ6	231	278	+47
	İ7	210	251	+41
	İ8	204	261	+57



Şekil-8: Grupların deney öncesi ve sonrasında ortalama vücut ağırlıkları

* $p < 0,05$ Deney öncesi ağırlıklar (*Wilcoxon signed ranks test*'i) ile karşılaştırıldığında

† $p < 0,01$ Yanık grubu ile sham ve ibuprofen grupları karşılaştırıldığında

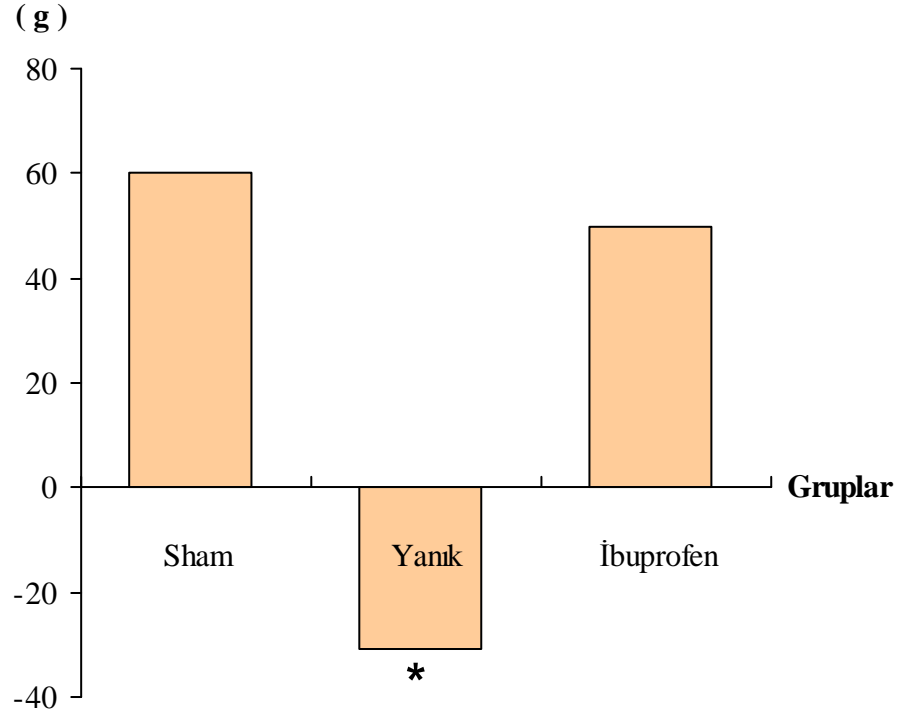
Tablo-5: Grupların deney öncesinde ve sonrasında ortalama vücut ağırlıkları

Gruplar	Deney öncesi Ortalama ağırlık (gram)	Deney sonu ortalama ağırlık (gram)
Sham	208 ± 5,8	268 ± 5,9
Yanık	207 ± 7,0	176 ± 7,6*
İbuprofen	204 ± 5,7	252 ± 5,9

Vücut ağırlıkları ortalama ± SEM olarak verilmiştir.

* $p < 0.01$ Sham ve ibuprofen grubu ile karşılaştırıldığında

Ağırlık farkları



Şekil- 9: Grupların deney sonunda ortalama ağırlık değışiklikleri

* $p < 0,01$ Yanık grubundaki ağırlık kaybının sham ve ibuprofen gruplarındaki kilo alımı ile karşılaştırıldığında

RADYOLOJİK BULGULAR

Çalışmanın 28. gününde her gruptan örnekler alınarak deneklere floroskopi cihazı ile (General electric - Advantx) özofagografi çekildi. Özofagogramlar, grafilerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen bir radyolog tarafından değerlendirildi. Sham grubundaki ratlarda patolojik bir darlık gözlenmedi. Kontrastın özofagustan rahat geçtiği görüldü. Yanık grubunda ise distal özofagusta belirgin stenoz, proksimalde dilatasyon olduğu ve kontrastın dar segmentte takıldığı izlendi. Özofageal peristaltizm ile lümenin tam olarak temizlenmediği izlendi. İbuprofen grubunda ise yanık oluşturulan segmentte hafif darlık olduğu, kontrastın rahatlıkla özofagustan geçtiği izlendi. Özofageal peristaltizm ile lümenin tam olarak temizlendiği görüldü (Şekil-10, 11, 12).



Şekil-10: Sham grubu özofagografi örneği.

Kontrast madde takıntısız olarak mideye geçmektedir.



Şekil-11: Yanık grubu özofagografi örneği.
Özofagus distal ucunda darlık, proksimalde ise dilatasyon izlenmektedir.



Şekil-12: İbuprofen grubu özofagografi örneği.
Özofagus distal ucundaki darlığın belirgin olarak daha az olduğu izlenmektedir.

BİYOKİMYASAL BULGULAR

Hidroksiprolin değerlendirilmesi

Çalışma sonunda özofagus duvarında oluşan hidroksiprolin düzeyi ölçüldü. Elde edilen sonuçlar mikrogram hidroksiprolin/mg yaş doku olarak hesaplandı. Deney sonunda özofagus dokusunda oluşan hidroksiprolin miktarları Tablo-6'da görülmektedir. Sham, yanık ve ibuprofen gruplarında sırasıyla ortalama 1.54 ± 0.08 , 4.82 ± 0.60 , 3.28 ± 0.27 mikrogram hidroksiprolin/mg yaş doku olduğu hesaplandı (Tablo-7, şekil- 13). Sham ve yanık grubu karşılaştırıldığında, yanık grubunda hidroksiprolin seviyesinin anlamlı olarak yüksek olduğu ($p<0,01$), sham ve ibuprofen grubu karşılaştırıldığında hidroksiprolin seviyesinin ibuprofen grubunda daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,01$). Yanık ve ibuprofen grubu karşılaştırıldığında ibuprofen grubunda hidroksiprolin seviyesinin daha düşük olduğu görüldü ($p<0,05$).

Tablo-6: Özofagus dokusundaki HP miktarları.

	Sham Grubu	Yanık Grubu	İbuprofen Grubu
	1,22	4,43	3,62
	1,75	4,32	2,14
	1,28	5,45	2,58
Hidroksiprolin	1,77	3,16	3,87
(mikrogram HP/ mg yaş doku)	1,80	8,03	3,44
	1,56	3,28	2,91
	1,44	6,46	4,55
	1,50	3,49	3,14

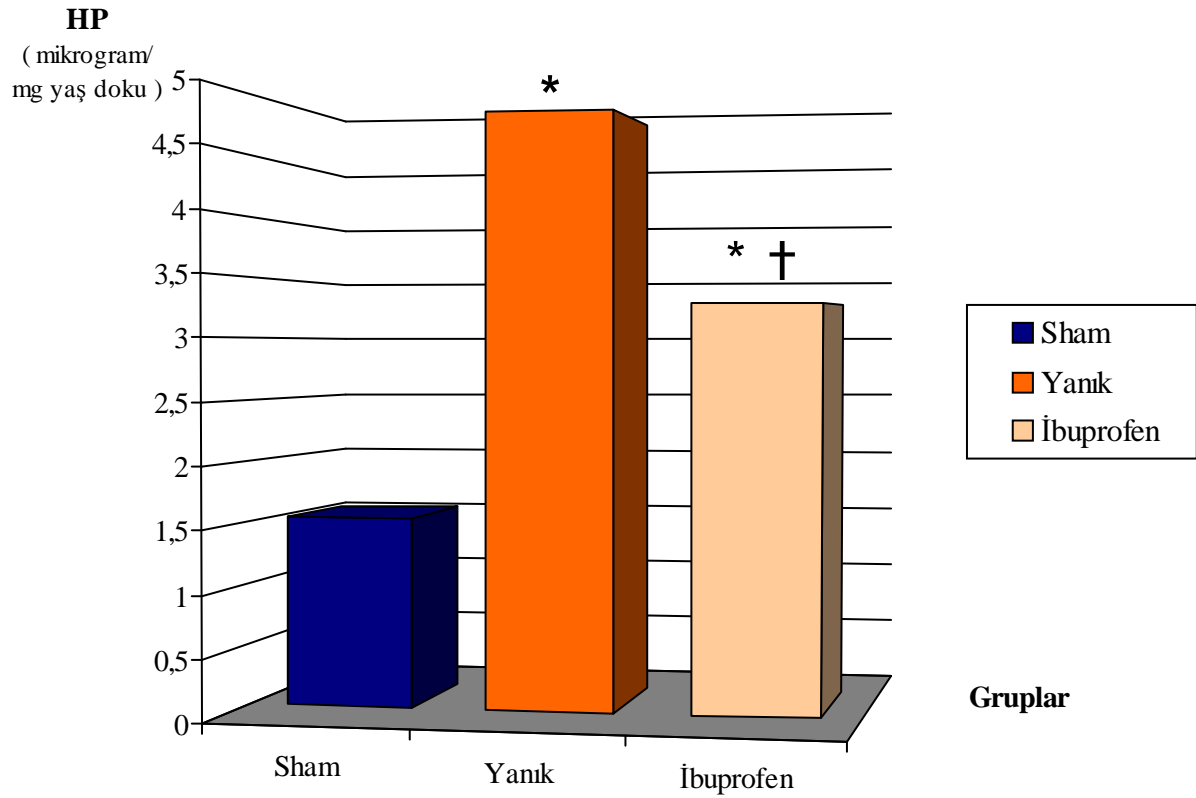
Tablo-7: Özofagus dokusundaki ortalama HP miktarları

	Sham	Yanık	İbuprofen
Hidroksiprolin (mikrogram HP/ mg yaş doku)	1,54 ± 0,08	4,82 ± 0,60*	3,28 ± 0,27*†

Veriler ortalama ± SEM olarak verilmiştir.

* $p < 0.01$ Sham grubu ile karşılaştırıldığında

† $p < 0.05$ Yanık grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil- 13 : Özofagus dokusunda ortalama HP miktarları

* $p < 0.01$ Sham grubu ile karşılaştırıldığında

† $p < 0.05$ Yanık grubu ile karşılaştırıldığında

Malondialdehit değerlendirilmesi

Deney sonunda özofagus duvarında oluşan malondialdehit (MDA) miktarlarına bakıldı (Tablo-8). Sham, yanık ve ibuprofen gruplarında sırasıyla ortalama 14.78 ± 1.43 , 28.75 ± 3.81 , 23.97 ± 4.80 nmol/g yaş doku MDA olduğu bulundu (Tablo- 9, şekil- 14). Sham ve yanık grubu karşılaştırıldığında, yanık grubunda MDA seviyesinin anlamlı olarak yüksek olduğu ($p < 0,05$), sham ve ibuprofen grubu karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p > 0,05$). Yanık ve ibuprofen grubu karşılaştırıldığında ortalama MDA seviyesinin ibuprofen grubunda daha düşük olmasına karşın, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo-8: Özofagus dokusundaki MDA miktarları

	Sham Grubu	Yanık Grubu	İbuprofen Grubu
	16,67	34,36	33,30
	12,10	27,94	36,56
	14,78	44,62	10,73
Malondialdehit	13,98	31,70	42,46
(nmol/g yaş doku)	23,92	19,35	23,61
	12,90	11,29	7,53
	12,37	38,17	8,60
	11,56	22,58	29,03

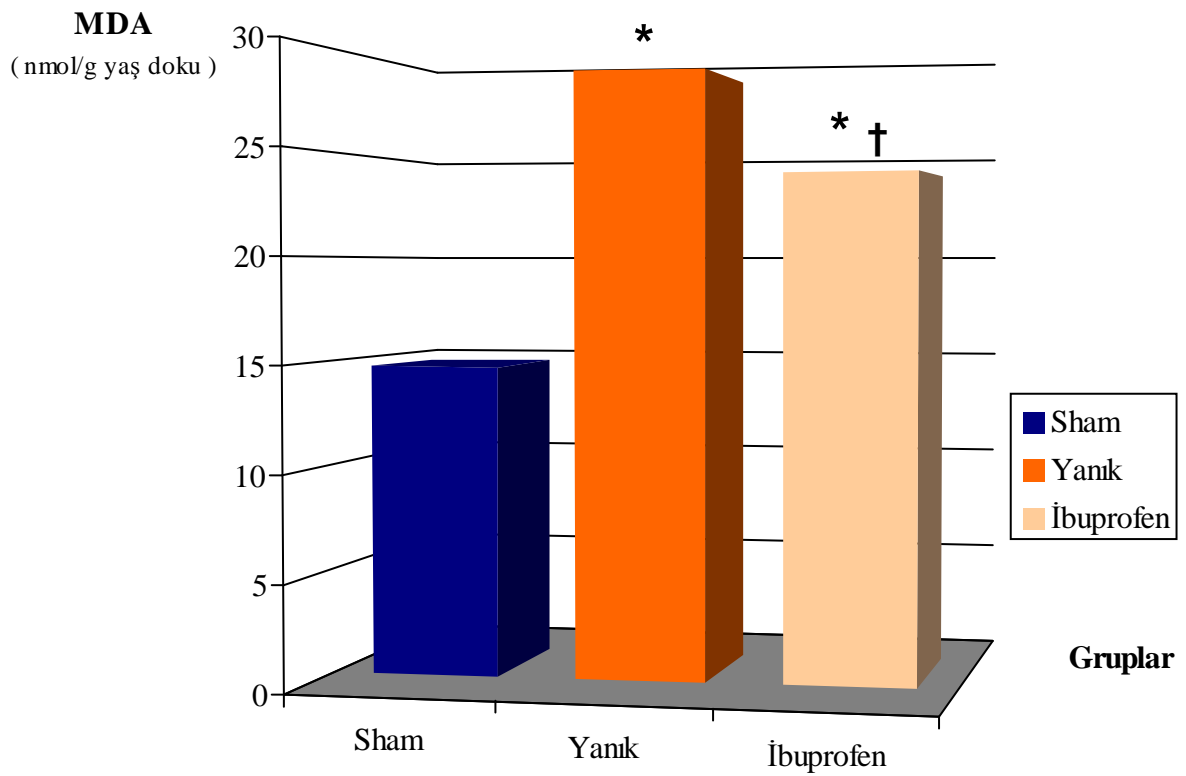
Tablo-9: Özofagus dokusundaki ortalama MDA miktarları

	Sham	Yanık	İbuprofen
Malondialdehit (nmol/g yaş doku)	14,78 ± 1,43	28,75 ± 3,81 *	23,97 ± 4,80 †

Veriler ortalama ± SEM olarak verilmiştir.

* $p < 0.05$ Sham grubu ile karşılaştırıldığında

† $p > 0.05$ Sham ve yanık gruplarıyla karşılaştırıldığında



Şekil- 14: Özofagus dokusunda ortalama MDA miktarları

* $p < 0.05$ Sham grubu ile karşılaştırıldığında

† $p > 0.05$ Sham ve yanık gruplarıyla karşılaştırıldığında

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Bağ dokusu skoru

Çalışma sonunda özofagus duvarından hazırlanan kesitler HE ve GT ile boyanarak ışık mikroskopunda bağ dokusu skoru 0'dan 4'e kadar derecelendirildi (Tablo-10). Sham, yanık ve ibuprofen gruplarında sırasıyla ortalama bağ dokusu skoru 0 ± 0.00 , 2.62 ± 0.037 ve 1.5 ± 0.26 olarak hesaplandı (Tablo- 11, şekil- 15). Sham ve yanık grubu karşılaştırıldığında, yanık grubunda bağ dokusu skorunun anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p < 0,01$). Sham ve ibuprofen grubu karşılaştırıldığında ise bağ dokusu skorunun ibuprofen grubunda daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,01$). Ancak yanık ve ibuprofen grubu karşılaştırıldığında ise ibuprofen verilen grupta bağ dokusu skorunun anlamlı derecede düştüğü saptandı ($p < 0,05$).

Tablo-10: Özofagus duvarında bağ dokusu skoru

	Sham Grubu	Yanık Grubu	İbuprofen Grubu
	0	2	1
	0	4	1
	0	2	2
Bağ Dokusu Skoru	0	3	1
	0	2	3
	0	1	2
	0	3	1
	0	4	1

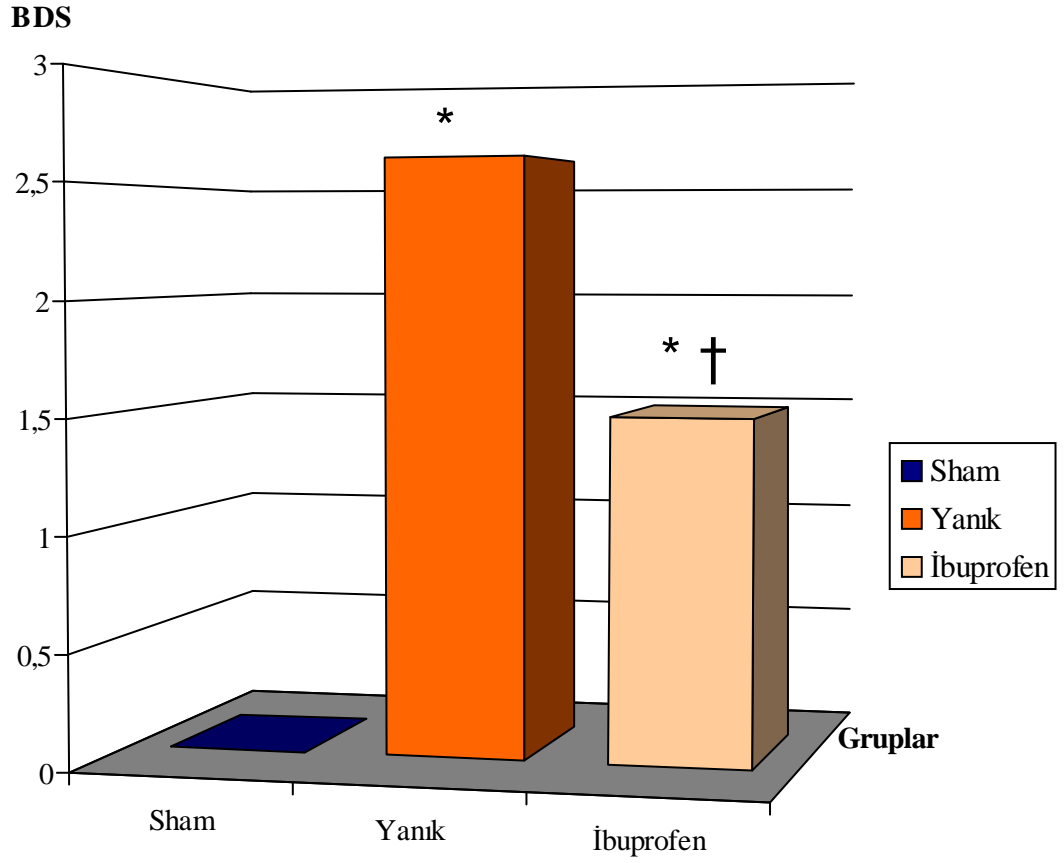
Tablo-11: Özofagus duvarında ortalama bağ dokusu skoru

	Sham	Yanık	İbuprofen
Ortalama BDS	0,00 ± 0,00	2,62 ± 0,37 *	1,50 ± 0,26 *†

Veriler ortalama ± SEM olarak verilmiştir.

* $p < 0.01$ Sham grubu ile karşılaştırıldığında

† $p < 0.05$ Yanık grubu ile karşılaştırıldığında

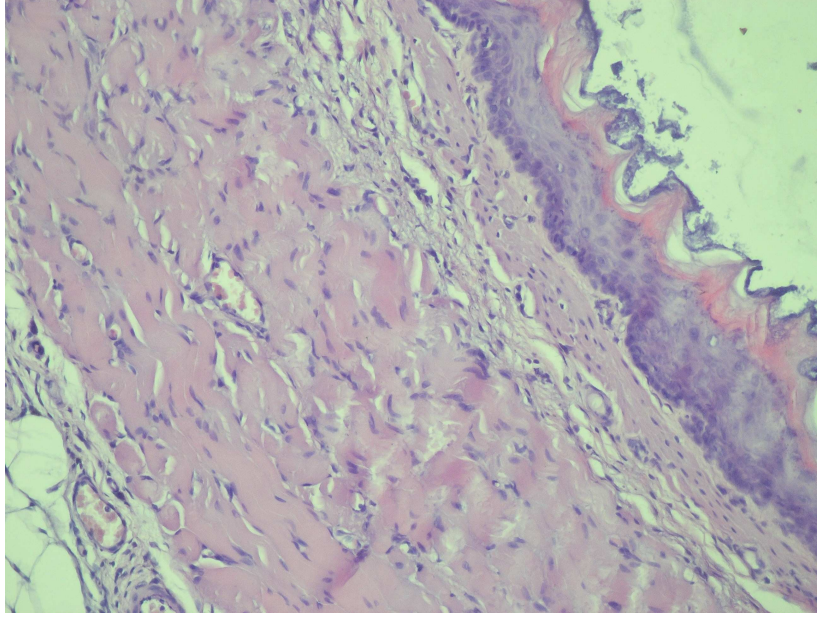


Şekil- 15: Grupların ortalama BDS

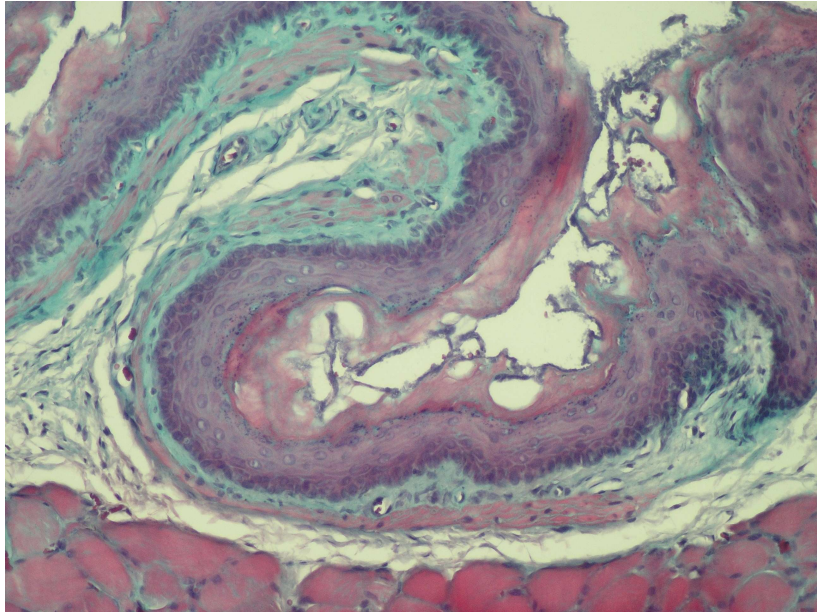
* $p < 0.01$ Sham grubu ile karşılaştırıldığında

† $p < 0.05$ Yanık grubu ile karşılaştırıldığında

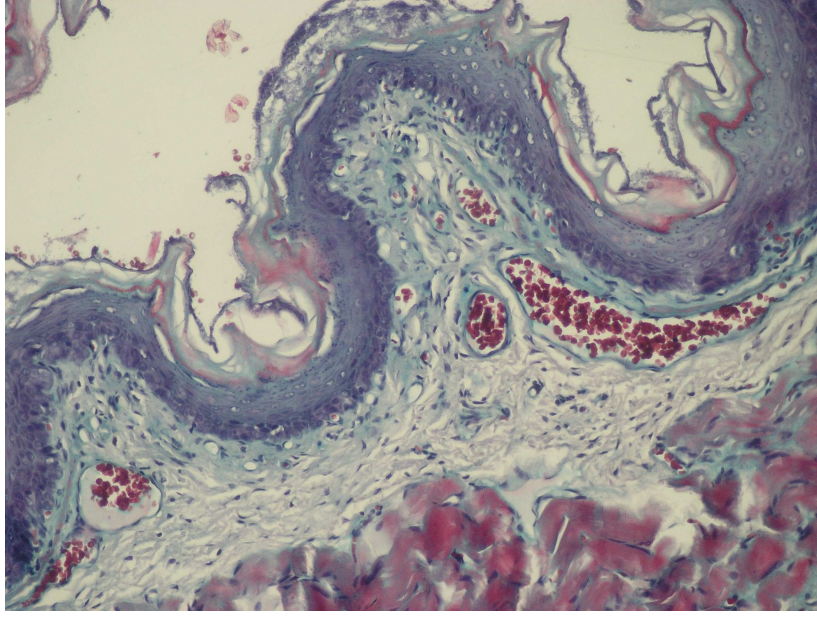
Şekil- 16, 17 ve 18’de sırasıyla sham, yanık ve ibuprofen gruplarının histopatolojik kesitlerinden örnekler izlenmektedir



Şekil-16: Sham grubu. HE boyama. X100 büyütme.
Hiperplazi göstermeyen doğal görünümlü çok katlı yassı epitel
Özofagus duvarında belirgin fibrozis izlenmemekte.
Musküler tabaka normal görünümde



Şekil- 17: Yanık grubu. GT boyama.X100 büyütme
Skvamöz hiperplazi ve ÇKYE’de rejenerasyon.
Lamina propriyada belirgin fibrozis ve
mononükleer hücre infiltrasyonu izlenmekte.



Şekil- 18: İbuprofen grubu. GT boyama. X100 büyütme
Lamina propriyada fibrozis ve inflamasyon
yanık grubuna göre daha azalmış görünümde

Stenoz indeksi

Kesitler GT ile boyanarak oküler mikrometre ile (x10) ışık mikroskopunda özofagus duvar kalınlığı ve lümen çapları ölçüldü. Duvar kalınlığı, lümen çapına bölünerek stenoz indeksi hesaplandı (Tablo-12). Sham, yanık ve ibuprofen gruplarında sırasıyla ortalama stenoz indeksi 0.37 ± 0.02 , 0.84 ± 0.02 , 0.67 ± 0.03 olarak hesaplandı (Tablo-13, şekil- 19). Sham ve yanık grubu karşılaştırıldığında, yanık grubunda stenoz indeksinin anlamlı olarak yüksek olduğu ($p<0,01$), Sham ve ibuprofen grubu karşılaştırıldığında stenoz indeksinin ibuprofen grubunda daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,01$). Ancak yanık ve ibuprofen grubu karşılaştırıldığında ibuprofen grubunda stenoz indeksinde düşüklük saptandı ($p<0,01$).

Tablo-12: Özofagus dokusunda stenoz indeksleri

	Sham Grubu	Yanık Grubu	İbuprofen Grubu
	0,35	0,79	0,61
	0,39	0,91	0,60
	0,42	0,82	0,70
Stenoz İndeksi	0,40	0,88	0,63
	0,28	0,79	0,86
	0,45	0,76	0,73
	0,37	0,85	0,62
	0,30	0,89	0,63

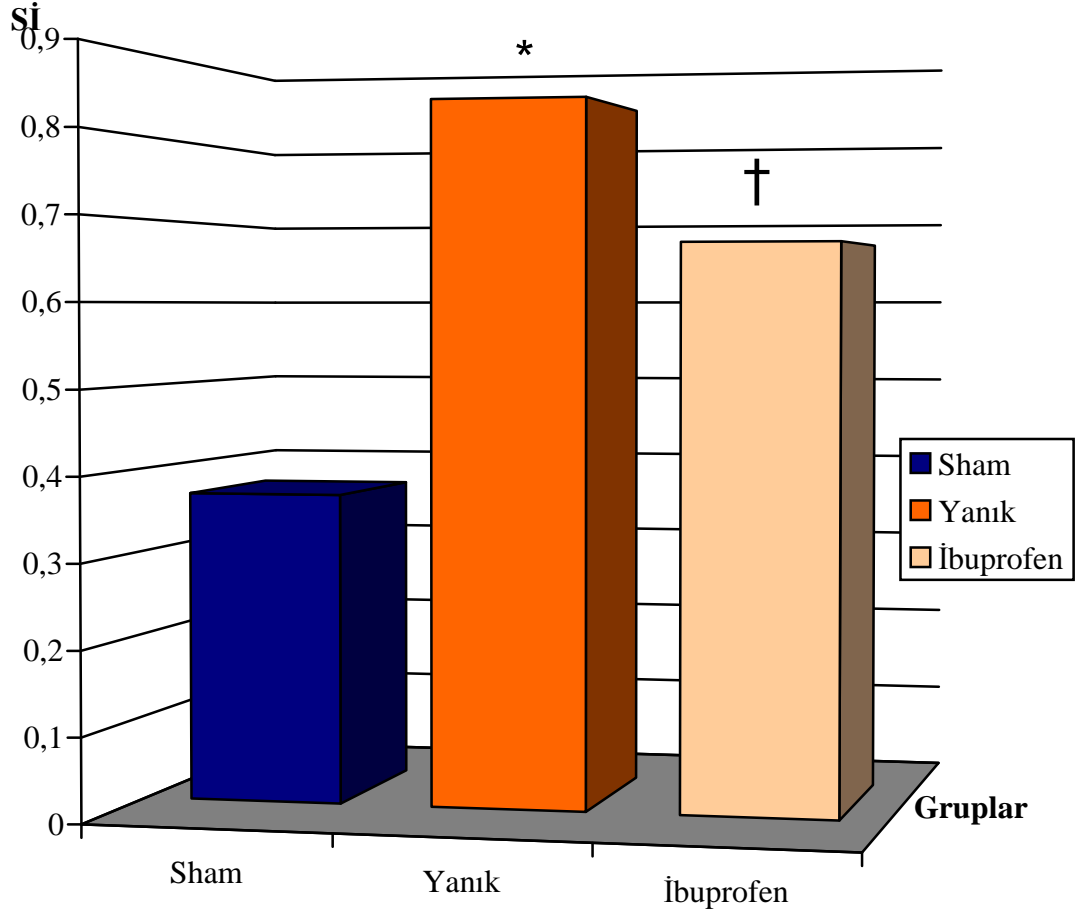
Tablo-13: Özofagus dokusunda ortalama stenoz indeksleri

	Sham	Yanık	İbuprofen
Ortalama Sİ	0,37 ± 0,02	0,84 ± 0,02 *	0,67 ± 0,03 †

Veriler ortalama ± SEM olarak verilmiştir

* $p < 0.01$ Sham ve ibuprofen grubu ile karşılaştırıldığında

† $p < 0.01$ Sham ve yanık grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil- 19: Grupların ortalama stenoz indeksleri

* $p < 0.01$ Sham ve ibuprofen grubu karşılaştırıldığında

† $p < 0.01$ Sham ve yanık grubu karşılaştırıldığında

TARTIŞMA

Ülkemizde kostik özofagus yanıkları gelişmiş ülkelere göre daha sık görülmektedir. Koroziv özofagus yanıkları ABD’de yılda 5.000 ile 15.000 kişiyi etkilemektedir (57). Yurdumuzda hastalık kayıtlarının sağlıklı olmaması nedeni ile gerçek sıklık iyi bilinmemekle birlikte Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi kliniğinin yayınladığı verilere göre 1975-1992 yılları arasında 932 koroziv özofajit olgusunun başvurduğu bildirilmiştir. Bu seri içinde 241 çocukta derin ve çepeçevre yanık olduğu belirtilmiştir. Yurdumuzda çocuklar tarafından yanlışlıkla içilen koroziv maddeler bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Ege bölgesinde sudkostik ilk sırayı alırken İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniği verilerine göre vakaların çoğunu (%65.6) çamaşır suyu içen çocukların oluşturduğu bildirilmiştir. Yapılan yayınlarda koroziv madde içen çocukların ortalama yaşı 4 olarak belirtilmiştir. Bu yaş çocukların otonomi kazandıkları, ancak yaptıklarının sonuçlarını kestiremedikleri ve neden sonuç ilişkisini kuracak deneyime sahip olmadıkları bir dönem olarak belirtilmektedir (1, 25, 26).

Sarioğlu- Büke ve arkadaşları 1996 yılında koroziv madde içen çocukların aile özelliklerini inceleyen bir çalışma yayınlamıştır (58). Bu çalışmaya göre ailelerin %78’inin sosyoekonomik seviyenin düşük olduğu görülmüştür. Bununla bağlantılı olarak ailelerin %64’ü temizlik maddelerini daha ucuza almak amacıyla açıkta satılan ürünleri tercih etmekte ve bu maddeler genellikle sıvı içecek şişelerinde saklanmaktadır. Bu amaçla seçilen su ve meşrubat şişeleri, çocuğun içindekileri su ve meyve suyu olarak algılamasını kolaylaştırmaktadır. Çocukların koroziv maddelere rahatlıkla ulaşması yanında, şişelerin kapakları da kolaylıkla açabilmektedir. Uygun saklama kapları yapılmasına yönelik kanun düzenlemelerinin bu nedenle oluşabilecek kazaları azaltabileceği düşünülmektedir. Aynı çalışmada ailelerin eğitim seviyesinin oldukça düşük olduğu, annelerin %88’inin, babaların %82’sinin ilkokul mezunu olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular bir kısmı okuma yazma dahi bilmeyen ailelere karşı bilgilendirmenin önemini göstermektedir (58).

Kostik özofagus yanıklarına yol açan asit ve alkali maddeler farklı mekanizmalar ile hasar oluşturmaktadır. Alkali maddelerin pH'sı 7'den büyük olup likefaksiyon nekrozu yaparak mukozanın tüm katlarına zarar verebilir, hatta perforasyona yol açabilirler. pH'sı 9-11 arasında olan maddeler, evde kullanılan deterjan gibi maddeler olup ancak çok miktarlarda alınırlarsa ciddi yanıklara neden olabilmektedir. pH 11'in üzerine çıkarsa az miktarda koroziv madde bile ağır yanıklar oluşturabilmektedir. Kristal haldeki alkaliler mukozaya yapışarak derin ağız içi ve üst özofageal yanıklarına neden olabilmektedir. Ancak mideye kadar ulaşıp zarar vermeleri daha nadir görülmektedir (59,60). Asit maddeler ise koagülasyon nekrozu oluşturmaktadır. Özofagus yüzeyinde oluşan koagülasyon olayının daha derinlere ilerlemesine engel olmaktadır. Koroziv asitlerin akışkanlığı ve yoğunluğu, sıvı alkalilere göre düşük olması asitlerin özofagustan geçiş süresini hızlandırmakta ayrıca özofagusta tükürük ile seyreltilerek daha yüzeysel etki göstermekte iken, mide asidi ile birleşip esas hasarı pilorun proksimalinde meydana getirmektedir (61).

Kostik madde içen çocukların %18-46'sında özofagusta çeşitli derecelerde yanıkların olduğu bildirilmiştir (62,63). Hasarın derecesi, içilen maddenin cinsi, konsantrasyonu, temas süresi ve eklenecek olan sekonder enfeksiyonlar ile ilişkili olmaktadır. Koroziv özofajitte ana belirtiler, damak, uvula, farinkste ödem, ülserasyon, beyaz membranlar ve tükürüğün yutulmamasıdır. Taşikardi, ajitasyon, kusma olabilmektedir. Yutulmuş kostik maddeler epiglot ile temas etmişse yada aspire edilmiş ise solunum sıkıntısı belirtileri ön plana çıkabilmektedir. Ender olarak özofageal perforasyon, mediastinit, peritonit, ve şok tablosu gelişebilmektedir. Bazen kostik madde ile temas hikayesi olan çocuklarda hiçbir klinik bulgu olmamaktadır. Yapılan bir çalışmada koroziv madde içimi nedeni ile başvuran çocukların %12'sinde hiçbir belirti olmamasına rağmen ağır özofagus yanığı saptandığı, ancak başvuru esnasında çeşitli belirtileri olan hastaların %82'sinde minimal özofagus yanığı saptandığı veya yanık olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle aksi kanıtlanıncaya kadar hastaya yanık varmış gibi davranmak uygun bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (64).

Kostik madde içimi nedeni ile başvuran hastalarda akut dönemde uygulanan tedavi şekli prognoz açısından oldukça önemli olmaktadır. Çoğunlukla kabul gören

tedavi yaklaşımı hastalara akut dönemde intravenöz sıvı tedavisi, peroral beslenmenin kesilmesi yanısıra antibiyoterapi uygulanmasıdır. Yara iyileşmesinin temel prensiplerinden yola çıkılarak, yanık dokusunda ortaya çıkacak enfeksiyonun darlık oluşumunu arttıracığı bilinmektedir. Ayrıca bakteriler özofagus yanığında perforasyon olmadan da yanmış mukozadan kolayca mediastene invaze olabilmektedirler (65). Bazı yayınlarda ise antibiyotik tedavisinin özofageal yaranın iyileşmesinde doğrudan etkisinin olmadığı, antibiyoterapinin sadece kostik madde aspirasyonuna bağlı akciğer enfeksiyonunda veya darlık nedeni ile yutma güçlüğüne bağlı aspirasyon kökenli akciğer enfeksiyonunda kullanılması gerektiği belirtilmektedir (3, 25).

Koroziv özofajitte akut dönemi atlatan hastalarda karşımıza çıkabilecek başlıca komplikasyon özofagus darlığı olmaktadır. Lümenli organlarda fibrotik iyileşme striktür ile sonuçlanabilmektedir. Parankimi yok olmuş bir dokunun sağlamlığını sağlayabilecek kollajen miktarı, normale göre daha fazla olması gerekmektedir. Sonuç olarak, bu tip iyileşme ile lümenli organın devamlılığı sağlanmaktadır. Yani, yanıktan sonra özofagusta biriken fazla kollajen, lümeni değişik derecelerde daraltmaktadır. Dolayısıyla fibrozis bir yandan özofagusu koruyan bir mekanizma olarak karşımıza çıkmakta, diğer yandan ise hastaların oral yoldan beslenmesine engel olabilmekte ve aylarca hatta yıllarca sürecektir tedavi protokollerine yol açabilmektedir. Uzun süren tedavi periyodları sırasında bu hastaların psikososyal gelişimleri olumsuz yönde etkilenmektedir. Bu nedenle her ne kadar koruyucu hekimlik ve koroziv madde alımının önlenmesi temel hedef olsa da kaza ile koroziv madde almış olgularda ise darlık gelişimi riskini en aza indirmek tedavinin temel amacı olmaktadır. Ancak kostik özofajitte geç dönemde oluşan darlıklar halen tam olarak çözülmüş bir sorun değildir. Darlığın klasik tedavi protokolü başında periyodik özofagus dilatasyonları gelmektedir. Dilatasyon tedavisinin mantığı, aşırı kollajen birikimi sonucunda lümeni tıkayan kollajen moleküllerinin, lümen merkezinden periferine doğru 360 derece sıkıştırmak ve lümen merkezine dik duran molekülleri, periferine doğru baskı ile yatırmaktır. Dilatasyon seansı sonunda lümen merkezine dik pozisyondaki kollajen molekülleri paralel bir pozisyon olarak pasaja izin verebilmektedir. Dilatasyon özofagoskop yardımı ile anterograd yoldan yapılabilmektedir. Diğer bir yol ise hastaya gastrostomi yapılarak retrograd

dilatasyon yapılmasıdır. Retrograd dilatasyonlarda daha büyük çapta dilatatörler ile dilatasyon yapılabilir. Günümüzde kostik özofagus darlıklarında klasik tedavi yöntemi olarak görülen dilatasyon tedavisinin başarısı için periyodik olarak tekrarlanması ve genel anestezi altında yapılması gerekmektedir. Tekrarlanan dilatasyonlar ile hastaların %33 ile 48'inin uzun vadede yarar gördüğü belirtilmektedir (36). Ayrıca dilatasyon tedavisinde kanama, bakteriyemi, sepsis, perforasyon ve nadiren beyin apsisi gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (25, 29, 31). Son dönemlerde üzerinde durulan diğer bir dilatasyon yöntemi ise endoskopik balon dilatasyonudur. Uniform ve radyal genişleme sağlayan bu yöntemin bazı yayınlarda, klasik dilatasyonlara göre oldukça etkili ve daha az travmatik olduğu belirtilmektedir. Özofagus atrezilerine bağlı anastomoz darlıklarında başarısı ve güvenirliliği yüksek olmakla birlikte özellikle uzun segment kostik darlıklardaki sonuçları halen tartışmalıdır (66).

Klasik tedavi protokolünde yer alan periyodik özofagus dilatasyonları ile çepeçevre ve tam tabaka yanıklarda her zaman istenilen sonuç alınamamaktadır. Çünkü, periyodik dilatasyonlar ne kadar sık yapılırsa yapılsın devam eden kollajen hareketleri nedeni ile yeterli lümen açıklığı sağlanamayabilir. Eğer dilatasyon tedavisine hiç cevap alınmamışsa uygulanabilecek alternatif bir yöntem kalıp tedavisi olabilmektedir. Eğer lümenin remodelizasyon süresince açık tutulması sağlanırsa, nedbenin artık açık lümenli olacağı ve pasaja izin vereceği düşüncesine dayanmaktadır. Bu nedenle kalıp tedavisi devamlı dilatasyon tekniği olarak kabul edilebilir. Kalıp yöntemi ile bütün remodelizasyon periyodu aralıksız olarak etki altına alınmış olmaktadır. Ancak bu sonuç için bir yıl boyunca kalıp yerinde durmalı ve gastroözofageal reflü olmamalıdır. Aynı zamanda kalıp olarak kullanılacak malzeme üzerine gıda artıkları yapışmamalıdır. Striktür içinde kalacak olan bu artıklar kısa zamanda pütrifiye olarak devamlı mukozal irritasyonla inflamasyonun devamına neden olabilmektedir. Bu durumda da kalıp tedavisinden görülen yarar azalmaktadır. Kalıp tedavisinin başarı kriteri hastanın kalıp çıktıktan sonra, dilatasyona gerek kalmadan ağız yoluyla normal şekilde beslebilmesi olarak belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada, 172 hastaya dilatasyon, 69 hastaya kalıp tedavisi uygulandığı, dilatasyon tedavisi ile iyileşme oranı %33, kalıp tedavisi uygulanan hastalarda ise %69 olduğu bildirilmiştir (67). Kalıp tedavisinin bazı

dezavantajları belirtilmektedir. Bunlar hastanın kalıba uyum sağlayamaması, gastroözofageal reflü olması, özofagus perforasyonu ve trakeoözofageal fistül gelişebilmesidir (68). Özofagus darlıklarının genişletilmesine yönelik klasik yöntemler ile başarılı sonuçlar bildirilmişse de, bu yöntemlerin hiçbirisi masum değildir. Her yöntemin kendisine göre zorlukları ve çeşitli komplikasyonları belirtilmektedir. Ayrıca dilatasyon ve kalıp yöntemleri ile her zaman olumlu sonuç alınması mümkün olmamaktadır.

Dilatasyon ve kalıp tedavisinin yetersiz kaldığı, özofagus lümen kayıplarının olduğu veya ağır komplikasyonların geliştiği durumlarda ise cerrahi girişimler gerekebilmektedir. Bu işlemler arasında özofageal dar segmentin rezeke edip primer uç-uca anastomoz yapılması, kolon interpozisyonları, gastrik tüp, gastrik transpozisyonlar, kolik yama, kolik tüp ya da ekstraluminal skatriksektomi gibi cerrahi yöntemler sayılabilir. Böylece hasarlanmış bir yemek borusu değişik teknikler ile, tamamen veya segmental olarak değiştirilmektedir. Sonuçlar genellikle başarılı olursa da, akut greft nekrozu, yutma güçlüğüne devam etmesi veya uzun dönemde ortaya çıkabilecek gastroözofageal reflü gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (25, 29).

Kostik özofagus yanıklarına bağlı gelişen komplikasyonların tedavisi hem uzun zaman almakta hemde hasta için yüksek morbidite ve mortalite riski getirmektedir. Bu nedenle koruyucu hekimlik önlemleriyle koroziv maddeye maruz kalmış olgu sayısını azaltmak temelde arzu edilen bir durumdur. Ancak buna rağmen özellikle ev ortamlarında temizlik amacıyla kullanılan ve rahat olarak bulunabilen koroziv maddeler ile oluşacak ev kazalarının tamamen önlenmesi de mümkün değildir. Bu nedenle yine de koroziv özofagus yanıklarında darlık gelişimini önlemeye yönelik tedavi yöntemleri önemini korumaktadır. Kostik özofagus yanıklarında darlık gelişimini önlemek amacıyla bir çok değişik ajan deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Özellikle yanık sonrası striktür kontrolü amacıyla steroid kullanımı ile ilgili çok sayıda deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Steroid kullanımı ile erken dönemde şiddetli inflamasyonun oluşturacağı hasarın azaltılması, nedbe oluşumunun azaltılması ve ardından gelişebilecek darlığın engellenmesi veya en aza indirilmesi amaçlanmaktadır. Yapılan bazı klinik çalışmalarda kortikosteroidlerin darlık

gelişimini önleyebileceği savunulmuştur (37, 38, 59). Bazı çalışmalarda birinci ve ikinci derece özofagus yanıklarında kortikosteroid kullanılması durumunda darlık gelişmesinin önlenildiği bildirilmesine karşın (69), diğer yandan kortikosteroid kullanımının yararı olmadığı ve değişen oranlarda darlık geliştiğini bildiren çalışmalarda mevcuttur (7). Bazı kliniklerde yapılan çalışmalar sonucu sistemik steroid uygulanan gruplar ile uygulanmayan gruplar arasında iyileşme yüzdeleri bakımından anlamlı fark olmadığı ve sistemik steroid uygulamasının önerilmediği belirtilmiştir (39, 40). Steroid ve antibiyotik tedavisinin kombine olarak kullanan bazı klinikler striktür gelişimini azaltıklarını belirtmişlerdir. Fakat aynı çalışmada steroid verilen hastaların %7'sinde fistül, enfeksiyon, özofagus-mide perforasyonu, kanama gibi komplikasyonların ortaya çıktığı belirtilmektedir. İleri derecede yanıklı hastalarda steroid tedavisi ile enfeksiyon gelişiminin kolaylaşacağı ve perforasyon bulgularının maskelenebileceği belirtilmektedir (70). Bunun yanında yüksek doz lokal steroid uygulamalarıyla çok kısa segmentli darlıklarda, geç dönemde etkili sonuçlar alınabildiği belirtilmektedir. İntralezyoner steroid uygulamasının kısa segment darlıklarındaki başarısı, sistemik uygulamada hiçbir zaman ulaşılamayacak olan yüksek lokal dozlarda uygulanılmasına bağlanmaktadır (25, 71).

Kostik özofagus yanıklarında darlığı önlemeye yönelik standart bir tedavi metodunun tanımlanamamış olması nedeniyle bu konu ile ilgili pek çok deneysel çalışma yapılmıştır. 1966 yılında Mc Neill ve arkadaşları koroziv özofagus darlıklarında A vitamini ve pantotenik asitin etkinliğini araştıran bir çalışma yapmıştır. Ancak bu ajanlarla hem epitelizasyon hem de kollajen sentezi artışı için istenen etki elde edilememiştir (72). 1970'li yıllarda Beta Amino Propion Nitril ile çalışmalar yapılmıştır. Bu ajan, lizil oksidazı geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek etki göstermektedir. Hücreler arasındaki kovalant çapraz bağların yeni kollajen oluşturmasını ve maturasyonunu engelleyerek kollajen üretimini baskılamaktadır. Böylece nedbenin sertleşmesi engellenmektedir. Deney hayvanlarında reseptörlerin bulunmasına rağmen insanlarda olmaması, ayrıca yüksek sistemik toksisiteye yol açması nedeni ile klinik uygulamalarda kullanılmamaktadır (73).

Liu ve Richardson deneysel olarak 1985 yılında N-asetil sistein (NAC)'in disülfid bağlarının oluşumunu engelleyerek ve kollajen maturasyonunu bozarak

darlık gelişimini engellediğini göstermişlerdir. Bu çalışmada steroid tedavisinin etkisi de araştırılmış; NAC ile steroid tedavisi arasında darlık gelişimini önlemede uzun süreli sonuçlar bakıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (74). 1990 yılında kostik özofageal darlıkların önlenmesine yönelik non-steroid antiinflamatuvar bir ajan olan indometazin ile deneysel bir çalışma yapılmıştır. Pul ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışma sonuçlarına göre indometazin özofagus darlığını önlemede etkili bulunmuştur (75). Berthet ve arkadaşlarının sıçanlarda intraperitoneal epidermal büyüme faktörü ve interferon γ ile yaptıkları çalışmada, milimetrik oküler mikroskopi kullanılarak özofagus duvar kalınlığı ve iç çapı ölçülmüştür. Duvar kalınlığının lümen çapına oranı hesaplanarak darlık indeksi belirlenmiştir. Koroziv özofajit oluşturulduktan sonra intraperitoneal epidermal büyüme faktörü ile interferon γ 'nın birlikte verildiği grupta özofagus kalınlıklarında ve hidroksprolin üretiminde anlamlı bir azalma izlenmiştir. İleri deneysel ve klinik çalışmaların yapılmadığı bu maddelerin de klinik olarak kullanılması mümkün olmamıştır (76). Yine 1994 yılında yayınlanan bir diğer çalışmada Demirbilek ve arkadaşları özofagus yanıklarında östradiol ve progesteronun kollajen sentezi üzerine etkilerini araştırmışlardır (77). Bu çalışmada östradiol/progesteron uygulanan sıçanlarda dokudaki HP düzeylerinde anlamlı derecede azalma olduğu saptanmış olup bu etki östradiol/progesteronun yeni kollajen sentezini önleme etkisine bağlanmıştır. 1999 yılında Bingöl-Koloğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada özofagus yanığını takiben uygulanan heparin tedavisinin darlık gelişimini azalttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada da benzer olarak heparin uygulaması ile 28 gün sonrasında yanık alandaki doku HP düzeylerinde belirgin bir azalma sağlanmıştır. Araştırmacılar bu etkiyi heparinin antiinflamatuvar, antitrombotik, antikoagulan ve endotel koruyucu etkilerine bağlamışlardır (78). Yine aynı yıl yayınlanan bir başka çalışmada ise Günel ve arkadaşları kostik özofagus yanıklarında akut dönemde dokuda MDA düzeylerinde belirgin artış olduğunu göstererek reaktif oksijen radikallerinin yanığın erken döneminde doku hasarını arttırarak darlık gelişimine neden olabileceklerini ve antioksidan kullanımının darlık oluşumunu azaltacağını öne sürmüşlerdir (79). Yine aynı araştırmacılar daha sonra yaptıkları bir çalışma sonucuna göre E vitamini ve metilprednizolonun antioksidan etki ile dokudaki MDA düzeylerinde belirgin azalma sağladıklarını ve darlık gelişimi azaltabileceklerini bildirmişlerdir (80). Koltuksuz ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınladıkları

çalışmada deneysel özofagus yanığı sonrası akut fazda kullanılan caffeic acid phenethyl ester ve epidermal growth factor'ün özofagus üzerinde koruyucu etkisinin olduğu, darlık gelişimini anlamlı şekilde azalttığı bildirilmiştir (81). Bunların yanısıra deneysel özofagus çalışmalarında Ebselen, Trimetazidine, Trapidil, Ketotifen, Mitomycin-C, İloprost, hiperbarik oksijen, retinoik asit gibi tedavi edici farmakolojik ajan ve tedavi yöntemleri kullanılmış ve genel olarak başarılı sonuçlar elde edilmiştir (4-6, 56, 82-85). Görüldüğü üzere kostik özofagus yanıklarında darlık gelişimi büyük bir problem olmaya devam etmesi nedeniyle bu konuda pek çok deneysel çalışma yapılmış ve halen yapılmaktadır. Yapılan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında bütün kullanılan bu tedavi yöntemleri oldukça etkin olarak görülmektedir. Ancak çalışılan bu maddelerin hiçbiri günümüzde kostik özofagus yanıklarında klinik uygulamaya dahi sokulamamıştır. Burada özellikle kullanılan maddelerin klinik kullanımlarının rutin ve rahat olmaması önemli rol oynamaktadır. Bizim çalışmamızda klinikte güvenli ve rahat olarak kullanılabilen non-steroid antiinflamatuvar bir ajan olan ibuprofen kullanılmıştır. Buradaki temel amaç elde edilecek sonuçların kliniğe daha rahat yansıtılarak özofagus darlığı riskini veya şiddetini azaltmada kullanılacak standart bir tedavi protokolünün oluşturulmasıdır. İbuprofenin pediatrik hastalarda halen analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar ve prostaglandin sentez inhibitörü olarak yaygın kullanım alanları mevcuttur. Öte yandan ibuprofen skar dokusunu azaltmak amacı ile birkaç çalışmada kullanılmıştır. Brown EJ ve arkadaşlarının yaptığı deneysel miyokard infarktüsü modelinde ibuprofenin infarkt alanını azalttığı ve skarda azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (86). Andrew Huang ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları çalışmada deneysel piyelonefrit oluşturulan ratlarda antibiyotik ve ibuprofen tedavisinin böbrek skarını belirgin derecede azalttığı bildirilmiştir (87).

Kostik özofagus yanıkları ile ilgili yapılan birçok deneysel çalışmada farklı denekler kullanılmıştır. Köpek özofagusunda hipertrofik çizgili kas dokusu bulunduğu için uygun koroziv özofajit modeli olarak tercih edilmemiştir. Tavşan ve rat özofagusu ise dış etkenlere karşı oldukça dayanıklıdır. Bu nedenle insanlarda oluşan koroziv özofajiti tam olarak yansıtmayabilir. İnsan özofagusuna histolojik olarak en çok kedi özofagusu benzemektedir (88). Ancak literatüre baktığımızda çalışmaların çoğunluğunun sıçanlar ile yapıldığı görülmektedir. Burada özellikle

standart sıçan özofagus yanığı modelinin tanımlanmış olması yanısıra kediler ile çalışma koşullarının daha zor olması da etkindir. Literatürde farklı deneysel koroziv özofajit modelleri tarif edilmektedir. Bu modeller içinde 1981 yılında tanımlanan ve oldukça fazla sayıda çalışmada kullanılan orijinal yöntem olan Gehanno ve Guedon modeli tercih edilmiştir (53). Bu yöntemle hazırlanan özofaguslarda distalde bağlanan segmentin kan dolaşımının bozulduğu ve buna bağlı komplikasyonların gelişebileceği yapılan eleştiriler arasındadır. Fakat sham grubundaki ratlarda çalışma sonlandırıldığında yapılan otopside herhangi bir patolojinin görülmemesi, ayrıca histolojik kesitlerde de herhangi bir patolojik bulgunun saptanmaması kullanılan modelin uygunluğunu göstermektedir. Bu model Liu ve Richardson adlı araştırmacılar tarafından modifiye edilmiştir (74). Deneysel kostik özofagus yanık çalışmalarında genel olarak NaOH solusyonları kullanılmaktadır. Çalışmalarda NaOH'in %10, %20, %37.5 ve %50 konsantrasyonlardaki çözeltileri değişik yöntem, miktar ve sürede özofagusa verilmek suretiyle özofagusta yanık oluşturmak temel amaç olmaktadır. Bizim çalışmamızda NaOH solusyonu kullanılmıştır. Her ne kadar standart deney modelleri var olsa da yapacağımız çalışmada uygun NaOH konsantrasyonunu saptamak için de bir ön çalışma yapılmıştır. Bunun için 9 adet ratta %10, %20 ve %50 konsantrasyonda NaOH çözeltisi kullanılarak koroziv özofajit yanık modeli oluşturuldu. Ratlara 3 farklı NaOH konsantrasyonu; 60, 120 ve 180 saniye olmak üzere 3 farklı sürede ayrı ayrı uygulandı. Sonuçta %10'luk NaOH çözeltisinin, 180 saniye uygulanmasıyla özofagusta tam kat yanık oluşturulduğu, ayrıca minimal mortalite ile seyreden, perforasyona ve nekroza yol açmayan model elde edildiği görüldü. Böylece bütün gruplarda standart yanık modeli kendi çalışma ortamımız içinde tekrar oluşturuldu.

Biz bu çalışmada deneysel olarak oluşturulmuş özofagus yanıklarında bir antiinflamatuvar ajan olan ibuprofenin etkilerini araştırdık. Deney sonunda ratlarda ibuprofene bağlı komplikasyon görülmedi. Çalışma sonunda ratların genel sağlık durumları karşılaştırıldığında, tedavi uygulanan grubun yanık grubundan belirgin derecede iyi olduğu görüldü. Hayvanların ağırlık durumu karşılaştırıldığında başlangıçta gruplar arasında anlamlı kilo farkı bulunmazken, çalışma sonucunda ibuprofen grubunda kilo artışı, yanık grubunda ise anlamlı derecede kilo kaybı olduğu izlenmiştir. İbuprofen grubundaki sıçanlarda deney sonunda başlangıç

ağırlıklarına göre ortalama %23,5'lük ağırlık artışı olmuştur. Bu artış sham grubundaki deneklere göre daha az olsa da istatistiksel olarak anlamlı kilo farkı olmadığı görülmüştür. Yanık grubunda ise çalışma öncesine göre %15.2' lik (ortalama -31 ± 2.9 gram) kilo kaybı gerçekleşmiştir. İbuprofen ile tedavi edilen gruptaki neredeyse sham grubuna yakın kilo alımı ibuprofen tedavisinin özofagus yanığında olumlu sonuçlar elde edilmesine işaret eden önemli bir bulgu olarak kabul edilmiştir. Burada sağlanan olumlu sonuç ibuprofenin oluşturduğu antiinflamatuvar etki ile sağlanan (+) nitrogen dengesi yanısıra ve belki de daha çok oranda ibuprofen kullanan grupta darlık oluşumunun daha az olması ve dolayısıyla deneklerin daha iyi beslenmesine bağlanmıştır. Yapılan radyolojik kontroller de bu bulguyu desteklemektedir. Yanık grubundaki sıçanlarda kontrastın distal özofagusta takıldığı, dar segmentin proksimalında dilatasyon olduğu izlenmiştir. Böylece kullanılan modelde koroziv özofajite bağlı darlık oluşturulduğu görülmüş olmaktadır. İbuprofen grubunda ise hafif darlık olduğu, kontrastın rahatlıkla özofagustan geçtiği izlenmiştir. Özofageal peristaltizm ile lümenin tam olarak temizlendiği görülmüştür. Böylece ibuprofen darlık oluşumunu tamamen önlemese dahi belirgin derecede azaltarak sıçanların rahat beslenebilmelerini sağlamıştır. Bunlara bağlı olarak ta ibuprofen grubu sıçanlarda anlamlı derecede ağırlık artışı olurken, yanık grubu sıçanlarda belirgin kilo kaybı gerçekleşmiştir.

Hidroksiprolin, kollajen yıkımından sonra ortaya çıkan son üründür. Bu nedenle doku hidroksiprolin seviyeleri, kollajen üretimini yansıtan objektif bir parametre olup koroziv özofajit oluşturulan bir çok deneysel çalışmada darlığa yol açan kollajenin üretim miktarını gösteren güvenilir bir kriter olarak kullanılmıştır (78, 80). Çalışmamızın sonunda özofagus duvarında oluşan HP düzeyleri spektrofotometre cihazı ile ölçülmüştür. Bizim çalışmamızın sonunda çalışma yapılan özofagus segmentinden ölçülen HP düzeyleri sham grubunda 1.54 ± 0.08 , yanık grubunda 4.82 ± 0.60 ve ibuprofen grubunda 3.28 ± 0.27 mikrogram hidroksiprolin/mg yaş doku olarak saptandı. Yanık grubunda HP seviyesinin sham grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. ($p < 0.01$). Yanık grubunda HP düzeyinin sham grubuna göre yüksek bulunması, yanık grubunda iyileşme döneminde fibrozise bağlı kollajen artışı olarak yorumlandı. İbuprofen grubunda ise sham grubuna göre anlamlı derecede artış olmasına karşın

yanık grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşme saptanmıştır (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$). Elde edilen bu sonuç öncelikle deneysel modelin doğruluğunu göstermek açısından önemlidir. Çünkü bu sonuç tedavi grubunda da standart bir yanığın oluştuğunu göstermektedir. Bu da ibuprofen ile elde edilen sonuçların klinik güvenilirliğini arttırması açısından da önemlidir. Diğer yandan ibuprofen ile yanık grubuna göre anlamlı derecede HP düzey düşüklüğü saptanması, ibuprofenin oluşan yanık travmasında antienflamatuvar etki ile kollogen sentezini dolayısıyla da fibrozis ve darlık gelişimini azaltabileceğini göstermektedir. Literatüre baktığımızda bu sonucu destekleyen çalışmaların varlığı görülmektedir. Mastboom ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada deneysel kolon anastomozunda ibuprofen kullanılması sonucunda anastomoz alanında HP düzeylerinde anlamlı derecede azalma olduğunu saptamışlardır (89).

Malondialdehit lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve doku hasarının göstergesi olarak kullanılmaktadır. Deneysel koroziv özofajit çalışmalarında da doku hasarının göstergesi olarak başvurulan bir parametre olmuştur (80, 90). Kostik özofagus çalışmalarında MDA düzeyleri özellikle erken dönemde yapılan ölçümlerde yüksek olarak bulunmuştur (80). Günel ve arkadaşları yaptıkları çalışmaların sonucunda artmış MDA düzeylerini özofagus yanıklarında oluşan serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu hasara bağlamaktadırlar. Her ne kadar bizim çalışmamızda MDA düzeyleri erken dönem çalışılmamış olsa da çalışma sonucunda elde edilen MDA düzeyleri sham grubunda 14.78 ± 1.43 , yanık grubunda 28.75 ± 3.81 ve ibuprofen grubunda 23.97 ± 4.80 nmol/g yaş doku olarak bulunmuştur. Sham ve yanık grubu karşılaştırıldığında, yanık grubunda MDA seviyesinin anlamlı olarak yüksek olması yanık grubunda anlamlı ölçüde hasar oluştuğunu göstermektedir. MDA düzeyinin ibuprofen grubunda sham grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla, yanık grubuna göre daha az bulunması, ibuprofenin koroziv özofajit dokusundaki hasarı tam olarak önleyemediğini ancak bir ölçüde azalttığını göstermektedir.

Çalışma sonunda özofagus duvarından alınan örneklerin histopatolojik incelenmesi ve skorlanması sonucunda yanık grubunda anlamlı derecede bağ dokusu skoru artışı elde edilmiştir. Bağ dokusu skorundaki artış yanık oluşturulan alandaki

bağ dokusu birikimi artışı ve oluşan fibrozisi göstermektedir. İbuprofen ile tedavi edilen grupta bağ dokusu skoru sham grubuna göre anlamlı derece artış gösterirken yanık grubuna göre ise anlamlı derecede azalma göstermektedir. Elde edilen bu sonuçlara göre öncelikle sham grubunda bağ dokusu artışı olmaması uygulanan deneysel modelin uygunluğunu göstermektedir. Öte yandan ibuprofen grubunda yanık grubuna göre anlamlı derecede bağ dokusu skoru azalması sağlanması İbuprofenin bu alandaki yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerini göstermektedir. Bu sonuç akut ve subakut dönemde kullanılan ibuprofenin koroziv özofajitte fibrozisi anlamlı olarak azalttığını göstermektedir.

Stenoz indeksi deneysel koroziv özofajit çalışmalarında darlık derecesini kantitatif olarak gösteren bir kriter olarak kabul edilmekte ve çalışmalarda kullanılmaktadır. Stenoz indeksi özofagus duvar kalınlığının özofagus lümenine bölünmesiyle elde edilir. Bu nedenle indeksteki artış duvar kalınlığının artışı/lümen genişliğinin azalmasını göstermektedir. Bizim çalışmamızda da kesitler ışık mikroskopunda oküler mikrometre ile değerlendirilerek stenoz indeksi hesaplanmıştır. Çalışmamızda Sİ, sham grubunda 0.37 ± 0.02 , yanık grubunda 0.84 ± 0.02 , ve ibuprofen grubunda 0.67 ± 0.03 olarak bulunmuştur. Yanık grubunda sham grubuna göre anlamlı derecede Sİ artışı olduğu saptandı. İbuprofen verilen grupta ise sham grubuna göre artış bulunurken yanık grubuna göre anlamlı derecede azalma saptandı. Bu sonuçlardan da anlaşılacağı üzere ibuprofen kullanılması ile her ne kadar sham grubuna yakın bir düzelme sağlanmasa da yanık grubuna göre anlamlı derecede düzelme ve darlık oluşumunda azalma sağlanmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada deneysel olarak oluşturulmuş özofagus yanıklarında ibuprofen kullanılmasının bağ dokusu hasarını ve darlık oluşumunu azalttığı saptanmıştır. İbuprofen verilen grupta sıçanların normal kilo almaları; bağ dokusu skoru, HP düzeyleri ve stenoz indekslerinin yanık grubuna göre anlamlı derecede düşük olması bu sonucu destekler bulgulardır. Burada ibuprofenin antienflamatuvar etkisi ile kollajen birikimini azaltması yanısıra hasarlı bölgenin perfüzyonu üzerine olan olumlu etkilerin de rol oynadığı düşünülmüştür. Sonuç olarak özofagus yanıklarında ibuprofen kullanılmasının darlık oluşumu insidansını ve miktarını azaltarak hastalarda faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır. Bunun

yanısıra ibuprofenin bu etkileri nedeniyle darlık gelişmiş ve dilatasyon programına alınmış olgularda dilatasyon sonrasında ibuprofen tedavisi uygulanması olgularda tedaviye alınacak olumlu yanıtları arttıracak ve daha kısa sürede iyileşme sağlayacaktır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ibuprofenin insan özofagus yanıklarının tedavisinde de başarıyla kullanılabilceği sonucuna varılmıştır. Ancak bunun için klinik uygulamalarda çocukluk yaş grubunda oldukça sık olarak kullanılan ibuprofenin insan özofagus yanıkları tedavisinde kullanılması, etkilerinin araştırılması ve standart tedavi protokollerinin oluşturulması gerekmektedir.

SONUÇLAR

I. Çalışma sonunda sham ve ibuprofen grubunda ağırlık artışı, yanık grubunda ise ağırlık kaybı olduğu görüldü.

II. Çekilen özofagografide sham grubunda özofagusta darlık olmadığı, yanık grubunda distal özofagusta darlık geliştiği darlığın proksimalında ise dilatasyon olduğu izlendi. İbuprofen grubunda yanık oluşturulan segmentte hafif darlık olduğu, kontrastın rahatlıkla özofagustan geçtiği izlendi.

III. Özofagus dokusunda ölçülen HP seviyesinin ibuprofen grubunda yanık grubundan daha az, ancak sham grubundan fazla olduğu görüldü.

IV. Özofagus dokusunda ölçülen MDA seviyesinin ibuprofen grubunda yanık grubundan daha az, ancak sham grubundan fazla olduğu görüldü.

V. Çalışma sonunda özofagus duvarındaki fibrozis bağ dokusu skoru ile değerlendirildi. Bağ dokusu skorunun ibuprofen grubunda yanık grubundan daha düşük olduğu görüldü.

VI. Stenoz indeksinin ibuprofen grubunda yanık grubundan daha düşük, sham grubundan yüksek olduğu görüldü.

VII. Özofagus darlığının önlenmesi amacı ile birçok deneysel ajan kullanılmıştır. Bunların bir çoğu tatminkar sonuç vermiştir. Fakat az bir kısmı klinik olarak kullanılabilecek durumdadır.

VIII. Deneysel özofagus yanığında akut ve subakut dönemde uygulanan ibuprofen tedavisi ile darlığın tamamen önlenemediği ancak anlamlı ölçüde azaltılabildiği görülmüştür.

ÖZET

Deneysel özofagus yanığında ibuprofenin etkileri

Dr. Murat Karabul

Kostik özofagus yanıkları günümüzde halen klinik bir sorun olmaya devam etmektedir. Özellikle özofagus yanıklarına bağlı darlık gelişimine yönelik tedavi yöntemleri önemini korumaktadır. Bu çalışmanın amacı tedavide bir non-steroid antiinflatuvar bir ajan ibuprofenin özofagus yanığı üzerine olan etkilerini araştırmak ve çıkacak sonucu klinik tedaviye yansıtmaktır.

Çalışmada 30 adet Wistar Albino türü sıçan kullanıldı. Sıçanlar randomize olarak sham, yanık ve ibuprofen grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Yanık ve ibuprofen gruplarında Gehanno ve Guedon tarafından tarif edilen standart yanık modeline uygun olarak yaklaşık 3 cm'lik abdominal özofagus segmentinde %10'luk NaOH çözeltisi ile özofagus yanığı oluşturuldu. Sham grubu sıçanlarda izotonik solüsyon verildi. İbuprofen grubuna 28 gün boyunca 90 mg/kg/gün dozunda ibuprofen peroral yolla verildi. 28 gün sonunda ratlara özofagogram çekildi. Aynı gün ratlar sakrifiye edildi. Yanık oluşturulan segment çıkarılarak biyokimyasal ve histopatolojik çalışma için iki eşit parçaya bölündü. Doku örneklerinde biyokimyasal olarak hidroksiprolin (HP), malondialdehit (MDA), histopatolojik olarak bağ dokusu skoru (BDS) ve stenoz indeksleri (Sİ) ölçüldü.

Çalışma sonunda sham ve ibuprofen grubunda ağırlık artışı, yanık grubunda ise ağırlık kaybı olduğu görüldü. Çekilen özofagografide sham grubunda özofagusta darlık olmadığı, yanık grubunda distal özofagusta darlık geliştiği izlendi. İbuprofen grubunda yanık oluşturulan segmentte pasajı engellemeyen hafif darlık olduğu izlendi. Özofagus duvarında ölçülen hidroksiprolin düzeyleri ibuprofen grubunda (3.28 ± 0.27 µg/mg yaş doku) sham grubuna (1.54 ± 0.08 µg/mg yaş doku) göre yüksek olmasına karşın yanık grubuna (4.82 ± 0.60 µg/mg yaş doku) göre anlamlı derecede azalmış olarak bulundu. Malondialdehit düzeyleri sham, yanık ve ibuprofen gruplarında sırasıyla 14.78 ± 1.43 , 28.75 ± 3.81 , 23.97 ± 4.80 nmol/g yaş doku olarak bulundu. Yanık grubunda MDA düzeyi sham grubuna göre anlamlı derecede artmış olmasına karşın, ibuprofen grubunda gerek sham gerekse yanık grubuna göre

anlamli bir fark saptanmadı. Histopatolojik incelemelerde bağ dokusu skoru sham, yanık, ve ibuprofen gruplarında sırasıyla 0.00 ± 0.00 , 2.62 ± 0.37 , 1.50 ± 0.26 olarak bulundu. Bağ dokusu skorunda yanık grubunda sham grubuna göre anlamlı derecede artış saptandı ($p<0.01$). İbufen grubunda her ne kadar sham grubuna göre artış saptanmasına karşın BDS'nda yanık grubuna görede anlamlı derecede azalma saptandı (sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.05$). Stenoz indeksi sham grubunda 0.37 ± 0.02 , yanık grubunda 0.84 ± 0.02 ve ibuprofen grubunda 0.67 ± 0.03 olarak bulundu. Yanık grubunda Sİ anlamlı derecede yüksek bulunurken ibuprofen ile tedavi edilen grupta Sİ yanık grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede azalmış olarak bulundu.

Sonuç olarak deneysel özofagus yanık modelinde ibuprofen kullanılması ile birlikte HP, BDS ve Sİ' lerinde yanık grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede azalma sağlandığı ve bunun klinik yansıması olarak bu grup sıçanlarda kilo alımı saptanırken özofagus grafilelerinde lümeni tıkayıcı bir darlık gelişmediği gözlendi. Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre ibuprofen ile tedavinin tam düzelme sağlamamasına karşın tedavisiz gruba göre anlamlı derecede düzelme sağladığı, bu nedenle klinikte akut-subakut özofagus yanıklarının tedavisinde darlık oluşumunu engellemek/azaltmak üzere rahatlıkla kullanılabilmesi yanısıra dilatasyon tedavisindeki olgularda da dilatasyon sonrası fibrozis gelişimini azaltmak ve daha kısa sürede iyileşme sağlamak üzere kullanılabilceği sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

Effects of ibuprofen in experimental esophagus burn

Dr. Murat Karabul

Caustic esophagus burns are still a clinical challenge in these days. Especially treatment modalities against development of stenosis after esophagus burns are still important. The aim of this study is to search the effect of ibuprofen treatment, a non-steroid antiinflammatory drug, on esophagus burns and transform the results to clinical treatment.

In this study 30 Wistar albino type rats were used. Rats were randomly divided into 3 groups as sham, burn and ibuprofen groups. In burn and ibuprofen groups; an esophagus burn was created by 10% NaOH solution in a abdominal segment of about 3 cm according to standart burn model which is described by Gehanno and Guedon. To rats in the sham group, isotonic solution was given. Ibuprofen was given perorally at 90 mg/kg/day dosage to the ibuprofen group. Twenty-eight days later an esaphagogram was taken. The rats were sacrificed the same day. The burn created segment was extracted and divided into two equal parts for biochemical and histopathologic examination. In the tissue samples; biochemically hydroxyprolin (HP), malondialdehyde (MDA) and histopathologically connective tissue score (CTS) and stenosis indexes (SI) were evaluated.

At the end of the study, there was weight gain in sham and ibuprofen groups and weight loss in burn group. In the esaphagogram no stenosis was seen in esophagus in sham group, and stenosis in distal esophagus was observed in burn group. In the ibuprofen group a slight narrowness which didn't affect the passage was observed. Hydroxyprolin levels assessed from esophagus wall in the ibuprofen group ($3,28 \pm 0,27$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ wet tissue) was higher than the sham group ($1,54 \pm 0,08$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ wet tissue) but it was significantly lower than the burn group ($4,82 \pm 0,60$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ wet tissue). Malondialdehyde levels were; 14.78 ± 1.43 , 28.75 ± 3.81 , $23.97 \pm 4,80$ nmol/g wet tissue in the sham, burn and ibuprofen groups, respectively. Although MDA levels were significantly increased in burn group against sham group, in the ibuprofen group no important difference was seen between sham and

burn group. In histopathologic examination the connective tissue score in sham, burn and ibufen groups were 0.00 ± 0.00 , 2.62 ± 0.37 , 1.50 ± 0.26 , respectively. In connective tissue score there was a significant increase in burn group compared with the sham group ($p < 0.01$). Although an increase in ibuprofen group compared with sham group was determined, there was a significant decrease in connective tissue score in ibuprofen group compared with the burn group. (respectively $p < 0.01$ and $p < 0.01$). Stenosis index (SI) was found as 0.37 ± 0.02 in sham group, 0.84 ± 0.02 in burn group and 0.67 ± 0.03 in ibuprofen group. In the burn group the SI was significantly high while it was significantly decreased in the ibuprofen treated group compared with burn group.

In conclusion; with the usage of ibuprofen treatment for experimental esophagus burn model, there were statistically significant decrease in HP, CTS and SI compared with burn group and as a clinical reflection of this the rats in this group there was weight gain and in their esophagogram there was no stenosis blocking the lumen. According to the data obtained from this study it was accessed that; even treatment with ibufen doesn't provide full improvement it gives significant amelioration compared with untreated group, so it can be used simply to prevent/decrease the stenosis in acute-subacute esophagus burns' treatment and to decrease fibrosis after dilatation on the patients taking dilatation therapy and it can be used to provide healing in short term.

KAYNAKLAR

1. Kayaalp L, Odabaşı G, Doğangün B. Endoskopik izlem gerektiren korozif yanıkları olan çocuk ve ergenlerde kazanın meydana geliş şekli ve aile özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2006; 41:24-30.
2. Baskin D, Urganci N, Abbasoglu L, Alkim C, Yalcin M, Karadag C, Sever N. A standardised protocol for the acute management of corrosive ingestion in children. *Pediatr Surg Int* 2004 ; 20:824-828.
3. Mutaf O. Kostik Özofagus Yanıkları. En iyi özofagus hastanın kendi özofagusudur ve korunması için herşey yapılmalıdır. 1st World Conference on the Prevention and Treatment of Caustic Esophageal Burns in Children April 3-5 1996; Çeşme, İzmir.
4. Yukselen V, Karaoglu A O, Ozutemiz O, Yenisey C, Tuncyurek M. Ketotifen ameliorates development of fibrosis in alkali burns of the esophagus. *Pediatr Surg Int* 2004; 20:429-433.
5. Türkyılmaz Z, Sönmez K, Demirtola A, Karabulut R, Poyraz Aylar, Basaklar A C, and Kale N. Mitomycin C Prevents Strictures in Caustic Esophageal Burns in Rats. *Journal of Surgical Research* 2005; 123:182-187.
6. Yukselen V, Karaoglu A O, Ozutemiz O, Yenisey C, Tuncyurek M. Trimetazidine reduces the degree of fibrosis in alkali burns of the esophagus. *Journal of Pediatric Surgery* 2005; 40:505-509.
7. Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG. A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med* 1990; 323:637-640.
8. Keith L. Moore. Klinik yönleri ile insan embriyolojisi. Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul, 2002; 272.
9. Kayalı H: İnsan Embriyolojisi. Evrim Basım Yayın Dağıtım, İstanbul, 1989; 175.

10. Skandalakis John E: Surgical anatomy and technique. Springer-Verlag New York, Inc. 2000; 233-256.
11. Odar İ. V. Anatomi ders kitabı. Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara, 1986; 68-73.
12. Skandalakis John E: Cerrahi Anatomi. Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri. Palme Yayıncılık, Ankara, 2008; 656-660.
13. Histology-World. <http://www.histology-world.com/photoalbum/> adresinden 25 Mart 2008 tarihinde ulaşılmıştır.
14. Erbenği T, Clara M. Histoloji Atlası. 3. baskı, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını, Sanal Matbaacılık, İstanbul 1984; 131-152.
15. L. Carlos Junqueira. Temel histoloji 7. baskı, Barış Kitapevi, İstanbul, 1993; 336-346.
16. Guyton Arthur C. Tıbbi fizyoloji, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 1986; 1093-1096.
17. Sodeman William A. Sodeman's fizyopatoloji, Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, 1991; 850.-861
18. Haller JA Jr, Andrews HG, White JJ, Tamer MA, Cleveland WW. Pathophysiology and management of acute corrosive burns of the esophagus: results of treatment in 285 children. J Pediatr Surg 1971; 6:578-584.
19. Haller JA, Bachman K. The comparative effect of current therapy on experimental caustic burns of the esophagus. Pediatrics 1964; 34:236-245.
20. Friedman EM. Caustic ingestions and foreign bodies in the aerodigestive tract of children. Pediatr Clin North Am 1989; 36:1403-1410.

21. Kasap E. Pet Şişedeki Tehlike: Koroziif özofajit. Güncel gastroenteroloji Mart 2006; 2935.
22. Litovitz T, Butterfield A, Holloway R, et al. Button battery ingestion: Assessment of therapeutic modalities and battery discharge state. J Pediatr 1984; 105:868-870.
23. Millar AJW, Cywes S: Caustic strictures of the esophagus, in O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, et al (eds): Pediatric Surgery. St Louis, MO, Mosby, 1998; 969-979.
24. Robbins S, Cotan RS, Kumar V. Pathologic basis of disease. Tokyo, Japan, Igaku-Shoin/Saunders 1984; 797-806.
25. Mutaf O. Çocuklarda kostik özofagus yaralanmaları: Başaklar A.C. Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Palme yayıncılık Ankara 2006; 395-409.
26. Kutlu T. Çocuklarda koroziif özofajitler. Gastrointestinal sistem hastalıkları sempozyumu. 11-12 Ocak 2001, İstanbul.
27. Bautista A, Varela R, Villanueva A, et al. Effects of prednisolone and dexamethasone in children with alkali burns of the esophagus. Eur J Pediatr Surg 1996; 6:198-203.
28. Spitz L, Lakhoo K. Caustic ingestion. Arch Dis Child 1993; 68:157-158.
29. Ashcraft KW: The esophagus, in Ashcraft KW, Murphy JP, Sharp RJ, et al: Pediatric Surgery. Philadelphia, PA, Saunders, 2000; 325-347.
30. Zargar SA, Kochhar R, Mehta S, Mehta SK. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. Gastrointest Endosc 1991; 37:165-169.

31. Gundogdu HZ, Tanyel FC, Buyukpamukcu N, Hicsonmez A. Conservative treatment of caustic esophageal strictures in children. *J Pediatr Surg* 1992; 27:767-770.
32. Hawkins DB. Dilatation of esophageal strictures: Comparative morbidity of antegrade and retrograde methods. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988; 97: 460-465.
33. Lamireau T, Lianas B, Deprez C et al. Gravite des ingestions des produits caustiques chez l'enfant. *Arch Pediatr* 1997; 4:529-534.
34. Yoshito Kamijo M.D, Ichiei Kondo M.D, Mikio Kokuto M.D, Yuichi Kataoka M.D, Kazui Soma M.D Miniprobe ultrasonography for determining prognosis in corrosive esophagitis. *The American Journal of Gastroenterology* 2004; 99:851-854.
35. Ziegler MM, Azizkhan RG: Caustic esophageal injury and perforation, in Miller KA, Dudgeon DL: *Operative Pediatric Surgery*. McGraw-Hill Companies 2003; 341-347.
36. Ferry GD. Caustic ingestion. Wyllie R, Hyams JS (Eds). In: *Pediatric Gastrointestinal Diseases Philadelphia*; W.B. Saunders Company, 1993; 337-341.
37. Cleveland WW, Thornton N, Chesney JG et al. The effect of prednisone in the prevention of esophageal stricture following the ingestion of lye. *South Med J* 1958; 51:861-864.
38. Keskin E, Okur H, Koltuksuz U, et al: The effect of steroid treatment on corrosive oesophageal burns in children. *Eur J Pediatr Surg* 1991; 1:335-338.
39. Ulman I, Mutaf O. A critique of systemic steroids in the management of caustic esophageal burns in children. *Eur J Pediatr Surg* 1998; 8:71-74.
40. Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG. A. controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med* 1990; 323:637-640.

41. Reyes HM, Hill JL. Modification of the experimental stent technique for esophageal burns. *J Surg Res.* 1976; 20:65-70.
42. JL Hill, HP Norberg, MD Smith, JA Young, HM Reyes. Clinical technique and success of the esophageal stent to prevent corrosive strictures *J Pediatr Surg* 1976; 11:443-450.
43. Aksu B, İnan M. Çocuklarda koroziv özofagus yanıkları. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 19:183-188.
44. London RL, Trotman BW, DiMarino AJ Jr, Oleaga JA, Freiman DB, Ring EJ, et al. Dilatation of severe esophageal strictures by an inflatable balloon catheter. *Gastroenterology* 1981; 80:173-175.
45. Huang YC, Chen SJ, Hsu WM, Li YW, Ni YH. Balloon dilation of double strictures after corrosive esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32:496.
46. Ashcraft KW, Holder TM. The experimental treatment of esophageal strictures by intralesional steroid injection. *J. Thor Cardiovasc Surg.* 1969; 58:685-693.
47. Mutaf O, Özok G, Mevsim A. Özofagusun kostik ve anastomotik darlıklarının tedavisinde lokal steroid enjeksiyonu. *Pediyatrik Cerrahi Dergisi* 1992; 6:78-80.
48. Gandhi RP, Cooper A and Barlow BA. Successful management of esophageal strictures without resection or replacement. *J Pediatr Surg* 1989; 24:745-750.
49. Mutaf O. Treatment of corrosive esophageal strictures by long-term stenting. *J Pediatr Surg* 1996; 31:681-685.
50. Özcan C, Ergün O, Şen T, and Mutaf O. Gastric Outlet Obstruction Secondary to Acid Ingestion in Children. *Journal of Pediatric Surgery* 2004; 39 :1651-1653.

51. Ciftci A O, Şenocak ME, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Gastric outlet obstruction due to corrosive ingestion: incidence and outcome *Pediatr Surg Int* 1999; 15:88-91.
52. Kayaalp S. Oğuz. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Feryal matbaacılık, Ankara, 1992; 2069-2070.
53. Gehanno P, Guedon C. Inhibition of experimental lye stricture by penicillamine. *Arch Otolaryngol* 1981; 107:145-150.
54. Reddy G.K, Enwemeka CS. A simplified method for the analysis of hydroxyproline in Biological tissues. *Clinical Biochemistry* 1996; 29:225-229.
55. Ohkawa, H., Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem* 1979; 95:351-358.
56. Ekingen G, Özden M., Sözübir S, Maral H., Müezzinoğlu B, Kahraman H, Güvenç BH. Effect of the prostacyclin derivate iloprost in experimental caustic esophageal burn. *Pediatr Surg Int* 2005; 21:441-444.
57. Howell JM. Alkaline ingestions. *Ann Emerg Med* 1986; 15:820-825.
58. Sarioglu-Buke A, Çorduk N, Ateşci F, Karabul M, Koltuksuz. U. A different aspect of corrosive ingestion in children: Socio-demographic characteristics and effect of family functioning. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2006; 70:1791-1798.
59. Hawkins DB, Demeter MJ, Barnett TE. Caustic ingestion: Controversies in management: A review of 214 cases. *Laryngoscope* 1980; 90:98-100.
60. Kirsh MM, Ritter F. Caustic ingestion and subsequent damage to the oropharyngeal and digestive passages. *Ann Thorac Surg* 1976; 21:74-82.

61. Jelenko C 3rd, Story J, Ellison RG Jr. Ingestion of mineral acid. *Am Surg* 1974; 40:97-104.
62. Adam JS, Birck HG. Pediatric caustic ingestion. *Ann Otol Rhinol Laringol* 1982; 91:656-658.
63. Kutlu T, Çullu F, Erkan T, Aji D, Tümay GT. Korozif madde için çocukların endoskopik olarak değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 1998; 33:92-98.
64. Gaudreault P, Parent M, McGuigan MA et al. Predictability of esophageal injury from signs and symptoms. A study of caustic ingestion in 378 children. *Pediatrics* 1983; 71:767-770.
65. J. Broto M, Asensio C, Soler Jorro C, Marhuenda J. M, Gil Vernet D, Acosta J, Boix Ochoa. Conservative treatment of caustic esophageal injuries in children: 20 years of experience. *Pediatr Surg Int* 1999; 15:323-325.
66. By L.C.L. Lan, K.K.Y. Wong, S.C.L. Lin, A. Sprigg, S. Clarke, P.R.V. Johnson, and P.K.H. Tam. Endoscopic Balloon Dilatation of Esophageal Strictures in Infants and Children: 17 Years' Experience and a Literature Review. *Journal of Pediatric Surgery* 2003; 38:1712-1715.
67. Aldemir H, Ozcan C, Mutaf O. Koroziv özofagus darlıklarının uzun dönem kalıplama yöntemi ile tedavisi. Gastroözofageal reflü hastalığı ve özofagus striktürlerinin tedavisi. Workshop 18-19 Nisan 2003 İzmir.
68. Mutaf O, Genç A, Herek O, Demircan M, Ozcan C, Arikan A. Gastroesophageal reflux: a determinant in the outcome of caustic esophageal burns. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1494-1495.
69. Hawkins DB, Demeter MJ, Barnett TE. Caustic ingestion: Controversies in management: A review of 214 cases. *Laryngoscope* 1980; 90:98-100.

70. Mamede RCM, De Mello FV. Treatment of caustic ingestion: an analysis of 239 cases. *Diseases of the Esophagus* 2002; 15:210-213.
71. Günaydın M, Yıldız L, Rızalar R, et al. Deneysel korozif özofagus yanıklarında intralezyonel uzun etkili kortikosteroid uygulamasının etkisi. *Pediatric Çocuk Cerrahisi* 1997; 11:15-19.
72. Mc Neill RA, Welbourn RB. Prevention of corrosive stricture of the oesophagus in the rat. *J Laryngol Otol* 1966; 80:346-358.
73. Madden JW, Davis WM, Butler C, Peacock EE Jr. Experimental esophageal lye burns. II. Correcting established strictures with beta-aminopropionitrile and bougienage. *Ann Surg* 1973; 178:277-284.
74. Liu AJ, Richardson MA. Effects of N-acetylcysteine on experimentally induced esophageal lye injury. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985; 94:477-482.
75. Pul N, Yılmaz N, Deger O, Gurses N. Indomethacin for prevention of stricture formation due to alkali-induced corrosive esophageal burns in the rat. *Pediatr Surg Int* 1990; 5:416-417.
76. Berthet B, di Costanzo J, Arnaud C, Choux R, Assadourian R. Influence of epidermal growth factor and interferon gamma on healing of oesophageal corrosive burns in the rat. *Br J Surg* 1994; 81:395-398.
77. Demirbilek S, Bernay F, Rızalar R, Sancar B and Gürses N. Effects of Estradiol and Progesterone on the Synthesis of Collagen in Corrosive Esophageal Burns in Rats. *J Pediatr Surg* 1994; 29:1425-1428.
78. Bingöl-Koloğlu M, Tanyel FC, Müftüoğlu S, Renda N, Çakar N, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. The Preventive Effect of Heparin on Stricture Formation After Caustic Esophageal Burns. *Journal of Pediatric Surgery* 1999; 34:291-294.

79. Günel E, Caglayan F, Caglayan O, and Akıllıoğlu İ. Reactive Oxygen Radical Levels in Caustic Esophageal Burns. *Journal of Pediatric Surgery* 1999; 34:405-407.
80. Günel E, Caglayan F, Caglayan O, Canbilen A. Effect of antioxidant therapy on collagen synthesis in corrosive esophageal burns. *Pediatr Surg Int* 2002; 18:24-27.
81. Koltuksuz U, Mutuş H. M, Kutlu R, Özyurt H, Çetin S, Karaman A, Gürbüz N, Akyol Ö, and Aydın N. E. Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester and Epidermal Growth Factor on the Development of Caustic Esophageal Stricture in Rats. *Journal of Pediatric Surgery* 2001; 36:1504-1509.
82. Ocakci A, Coskun O, Tumkaya L, Kanter M, Gurel A, Hosnuter M, Uzun L. Beneficial effects of Ebselen on corrosive esophageal burns of rats. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2006; 70:45-52.
83. Somuncu S, Cakmak M, Erdogan S, Caglayan O, Akman H and Kaya M. Trepidil, an Inhibitor for Phosphodiesterase and Platelet-Derived-Growth Factor, Ameliorates Corrosive Esophageal Burn in Rats. *Tohoku J. Exp. Med.* 2005; 207:203-208.
84. Kiyani G, Aktas S, Ozel K, İsbilen E, Kotiloglu E, and Dagli T. Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Caustic Esophageal Injury in Rats. *Journal of Pediatric Surgery* 2004; 39:1188-1193.
85. Çördük N, Koltuksuz U, Çallı N-Demirkan, Rota S, Aban G, Büke A. Retioik asit ve çinkonun kostik özofagus darlığına etkileri. *Türkiye Çocuk Cerrahisi Ulusal Kongresi* 2006; Sözlü bildiri 16.
86. Brown EJ Jr, Kloner RA, et al: Scar thinning due to ibuprofen administration after experimental myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983; 51:877-883.
87. Huang A, Palmer LS, et al. Ibuprofen combined with antibiotics suppresses renal scarring due to ascending pyelonehritis in rat. *J Urol* 1999; 162 :1396-1398.

88. Mutuş M, Koroziv özofagus yanıklarında caffeic acid phenethyl ester ve epidermal growth factor'ün darlık oluşumu üzerine etkilerinin deneysel olarak araştırılması, Uzmanlık tezi, Malatya, 2000.

89. Mastboom WJ, Hendriks T, van Elteren P, de Boer HH. The influence of NSAIDs on experimental intestinal anastomoses. Dis Colon Rectum; 1991 34:236-243.

90. Ocakci A, Kanter M, Cabuk M, Buyukbas S. Role of caffeic acid phenethyl ester, an active component of propolis, against NAOH-induced esophageal burns in rats. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2006; 70:1731-1739.