

**T.C.**  
**FIRAT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ÖZOFAGUS ALKALİ YANIKLARINDA ANTİENFLAMATUAR**  
**AJANLARIN ETKİSİ**  
**(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Semih KOÇYİĞİT**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Akın Eraslan BALCI**

**ELAZIĞ**  
**2010**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.-----

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Akın Eraslan BALCI-----

**Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Akın Eraslan BALCI-----

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

-----

-----

-----

-----

-----

-----

-----

**Biricik oğluma...**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve becerileri ile üzerimde büyük emeği olan, deneyimlerinden faydalandığım ve tez çalışmalarımın her aşamasında destek ve yardımlarını gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız, değerli hocam, Prof. Dr. Akın Eraslan BALCI'ya teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve emeklerini esirgemeyen, bilgi ve becerilerinden faydalandığım ve asistanları olmaktan mutluluk duyduğum kıymetli hocam, Yrd. Doç. Dr.Mehmet Oğuzhan ÖZYURTKAN'a ayrıca teşekkür ederim.

Tezimin tamamlanması aşamasında emeği geçen Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. İbrahim Hanifi ÖZERCAN' a teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde olduğu gibi asistanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanması aşamasında büyük fedakârlığını ve desteğini esirgemeyen aileme ve sevgili eşime teşekkür ederim.

## ÖZET

Korozif özofagus yanıkları (KÖY), sülfirik asit ve hidroklorik asit gibi asitlerin ve çoğunlukla (% 75–90) potasyum hidroksit (KOH), sodyum hidroksit (NaOH) ve sodyum hipoklorit gibi kuvvetli alkaliler alınması ile oluşur. Ciddi yanığı olan hastalarda striktür oranının %50'nin üzerine çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Özofagus korozif yanıklarının tedavisi konusunda ilk ve en önemli adım etken maddenin belirlenmesidir. Hava yolunun açık tutulmasına dikkat edilmelidir. Günümüzde tedavinin temelini oluşturan antibiyotik ve steroid tedavisinin kökeni deneysel hayvan çalışmalarına dayanmaktadır. Yaptığımız bu deneysel çalışmada rat özofagus alkali yanık modelinde antiinflamatuvar ajanların etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmada vücut ağırlıkları 220–250 gr arasında değişen Wistar Albino türü 28 adet rat kullanıldı. Bütün gruplarda, Gehanno ve arkadaşlarının tarif ettiği korozif özofajitine benzer şekilde KÖY oluşturuldu, ratlar işlemiden 12 saat önce aç bırakıldı ve genel anestezi uygulandı. Daha sonra her grupta 7 rat olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Grup I'deki ratların 1 cm.'lik özofagus segmenti lümen içi 1ml serum fizyolojik ile yıkandı. Grup II ratlara KÖY oluşturulduktan sonra parenteral antibiyotik verildi. Grup III ratlara KÖY oluşturulduktan sonra antibiyotik ve deksametazon, grup IV ratlara ise prednizolon ve antibiyotik tedavisi verildi. Ratların tümü 21. günde sakrifiye edilerek abdominal özofagusları histopatolojik inceleme için çıkarıldı.

Submukoza kollojen artışı, muskularis mukoza hasarı ve tunika muskularis hasarı histopatolojik olarak belirlendi. Yapılan inceleme ile Grup I'de hasar olmadığı görüldü. Grup I ile Grup II, III, IV karşılaştırıldığında Grup II, III ve IV'de her üç parametrede hasar saptandı. Grup II, Grup III ile karşılaştırıldığında Grup III'de hasarın daha az olduğu saptandı. Grup II, Grup IV ile karşılaştırıldığında muskularis mukoza ve tunika muskularis hasarı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Sonuç olarak prednizolon muskularis mukozaya kadar ilerleyen yeni kollojen sentezini azaltabilir ancak darlık oluşumunu azaltıcı etkisi deksametazona göre belirgin değildir.

**Anahtar kelimeler:** Korozif özofagus yanığı, kollojen, prednizolon, deksametazon.

**ABSTRACT**  
**ANTI-INFLAMMATORY AGENTS' EFFECT IN ESOPHAGEAL ALKALI**  
**BURN (EXPERIMENTAL STUDY)**

Corrosive burns of the esophagus results from the ingestion of a strong acid such as sulphuric acid and hydrochloric acid, or most commonly (75-90%) a strong alkali such as potassium hydroxyde (KOH), sodium hydroxyde (NaOH) and sodium hypochlorite. There are some reports demonstrating that the stricture ratio exceeds 50% in the case of a severe burn. The identification of the chemical material is the first and the most important step in the management of the corrosive burns of the esophagus. One should pay attention to maintain the airway open. The treatment modalities concerning of the antibiotics and steroids, which are the main options used nowadays, are based on the previous animal researches. In this experimental animal study of rats, we aimed to investigate the effects of the anti-inflammatory agents in esophageal alkali burns.

Twenty-eight Wistar albino rats, weighing from 220 to 250 gr, were used in the study. Following a starving period of 12 hours, a corrosive burn just like the corrosive esophagitis as described by Gehanno et al. was obtained under general anesthesia. Thereafter, the rats were divided into four groups (7 rats for each). The intraluminal area of 1 cm in the esophagus of the rats of the first group was washed using serum physiologic (1 ml). Group II rats received parenteral antibiotic treatment. Group III rats received antibiotic and dexamethason regiment, while the Group IV rats received antibiotic and prednisolone regiment as therapy. Each animal was sacrificed on the 21th day, and their abdominal esophagus were resected for histopathological investigation.

The submucosal increase in the collagen, the damage to the muscularis mucosa and the damage to the tunica muscularis were three parameters demosntrating the injury histopathologically. There was no injury in the Group I. There was injury in each parameter in the Group II, III, and IV compared with Group I. In the comparison between Group II and III, there was less injury in the Group III. In comparison with Group II there was also significant injury in the muscularis mucosa and the tunica muscularis in the Group IV.

Prednisolon may decrease the new collagen synthesis that progresses up to muscularis mucosa, but the effect on the lowering the stricture formation is not better than dexamethasone.

**Key words:** Corrosive burns of the esophagus, Collagen, Prednisolon, Dexamethasone.

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iv</b>
<b>ÖZET</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRAT</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>viii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>RESİMLER LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b>	<b>xii</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xiii</b>
<b>1.GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. ÖZOFAGUS EMBRİYOLOJİSİ	1
1.2. ÖZOFAGUS ANATOMİSİ	1
1.2.1.Servikal özofagus	2
1.2.2.Torakal özofagus	2
1.2.3.Abdominal özofagus:	2
1.2.4.Özofagusun damar ve sinirleri	4
1.3. ÖZOFAGUSUN HİSTOLOJİSİ	4
1.3.1. Tunika Adventisya	4
1.3.2. Tunika Muskularis	4
1.3.3. Tela Submukoza	5
1.3.4. Tunika mukoza	5
1.4.ÖZOFAGUSUN FİZYOLOJİSİ	6
1.5.KOROZİF ÖZOFAJİT	6
1.6.KORTİKOSTEROİDLER	10
1.6.1. Adrenal Korteks Hormonları Ve Salınımlarında Rol Oynayan Faktörler	10
1.6.1.1.Kortikotropin Salıcı Hormon	11
1.6.1.2.Adrenokortikotropik Hormon:	11
1.6.2.Hipotalamo – Hipofizer- Adrenal Aks İle İmmün Sistem Arasındaki İlişkiler	11
1.6.3. Glikortikoidlerin Yapısal Özellikleri	12
1.6.4. Kortikosteroid Etkinliğinin Genel Mekanizması	12
1.6.5. Kortikosteroidlerin Fizyolojik İşlevleri ve Farmakolojik Etkileri	13



1.6.6. Glikokortikoid Tedavisinin Yan Etkileri	13
1.6.7. Prednizolon	13
1.6.8. Deksametazon	13
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	<b>14</b>
2.1. Deneklerin Hazırlanması	14
2.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması	14
2.3. Korozif Özofagus Yanığı Modeli	14
2.4. Histopatolojik İnceleme	17
2.5. İstatistiksel Analiz	18
<b>3. BULGULAR</b>	<b>19</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>31</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>39</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>45</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Histopatolojik değerlendirme	<b>17</b>
<b>Tablo 2.</b> Grup I ratların histopatolojik değerlendirilmesi	<b>19</b>
<b>Tablo 3.</b> Grup II ratların histopatolojik değerlendirilmesi	<b>20</b>
<b>Tablo 4.</b> Grup III ratların histopatolojik değerlendirilmesi	<b>22</b>
<b>Tablo 5.</b> Grup IV ratların histopatolojik değerlendirilmesi	<b>24</b>
<b>Tablo 6.</b> Grup II ve Grup I karşılaştırılması	<b>25</b>
<b>Tablo 7.</b> Grup III ve Grup I karşılaştırılması	<b>26</b>
<b>Tablo 8.</b> Grup III ve Grup II karşılaştırılması	<b>26</b>
<b>Tablo 9.</b> Grup IV ve Grup I karşılaştırılması	<b>26</b>
<b>Tablo 10.</b> Grup IV ve Grup II karşılaştırılması	<b>27</b>

## RESİMLER LİSTESİ

<b>Resim 1.</b> Özofagusun kalp, torasik aort ve diyaframa göre arkadan görünümü	<b>3</b>
<b>Resim 2.</b> Özofagusun histolojik yapısı	<b>5</b>
<b>Resim 3.</b> Abdominal özofagus proksimal ve distalinden 3/0 poliglaktin suturele asılması.	<b>16</b>
<b>Resim 4.</b> 22 gauge kanül ile mideden özofagusu ulaşılması	<b>16</b>
<b>Resim 5.</b> Deney solüsyonunun distal özofagus içine verilmesi.	<b>17</b>
<b>Resim 6.</b> Grup I ratlarda özofagusun normal histolojik görünümü (H-E X 200).	<b>20</b>
<b>Resim 7.</b> Grup II ratların özofagusunda kollajen artışı ve mukozal hasar görünümü (H-E X 200).	<b>21</b>
<b>Resim 8.</b> Grup III ratların özofagusunda (normale yakın) histolojik görünüm. Mukozal hasar ve kollajen oluşumunda azalma görünümü (H-E X 200).	<b>23</b>
<b>Resim 9.</b> Grup IV deneklerin özofagus hasarındaki hafif azalmanın histopatolojik görünümü (H-E X 200).	<b>24</b>

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Grafik 1.</b> Grup II deneklerin histopatolojik değerlendirme parametrelerinin grafik analizi.	<b>21</b>
<b>Grafik 2.</b> Grup II deneklerin histopatolojik değerlendirme parametreleri olarak hazırlanmış Tablo 3’de belirtilen değerlerin toplamı.	<b>22</b>
<b>Grafik 3.</b> Grup III deneklerin histopatolojik parametrelerin grafik analizi.	<b>23</b>
<b>Grafik 4.</b> Grup III deneklerin histopatolojik değerlendirme parametreleri olarak hazırlanmış Tablo 4’de belirtilen değerlerin toplamı.	<b>23</b>
<b>Grafik 5.</b> Grup IV deneklerin histopatolojik değerlendirme parametrelerin grafik analizi.	<b>25</b>
<b>Grafik 6.</b> Grup IV deneklerin histopatolojik değerlendirme parametreleri olarak hazırlanmış Tablo 5’de belirtilen değerlerin toplamı.	<b>25</b>
<b>Grafik 7.</b> Gruplar arası submukozal kollajen artışı miktar grafiği.	<b>27</b>
<b>Grafik 8.</b> Gruplardaki submukozal kollojen artışının yüzdeler dilimi.	<b>28</b>
<b>Grafik 9.</b> Gruplar arası muskularis mukoza hasar grafiği.	<b>28</b>
<b>Grafik 10.</b> Gruplardaki muskularis mukoza hasarının yüzdeler dilimi.	<b>29</b>
<b>Grafik 11.</b> Gruplar arası tunika muskularis hasar grafiği.	<b>29</b>
<b>Grafik 12.</b> Gruplardaki tunika muskularis hasarının yüzdeler dilimi.	<b>30</b>

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik Hormon.
<b>CRH</b>	: Kortikotropin Salıcı Hormon.
<b>FÜDAM</b>	: Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi.
<b>HCl</b>	: Hidrojen Klorür.
<b>KOH</b>	: Potasyum Hidroksit.
<b>KÖY</b>	: Korozif Özofagus Yanığı.
<b>MDA</b>	: Malondialdehid.
<b>NaOH</b>	: Sodyum Hidroksit.
<b>NaOCl</b>	: Sodyum Hipoklorit.
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit.
<b>H-E</b>	: Hematoksilen Eosin.

## 1. GİRİŞ

Korozif özofagus yanıklarından (KÖY) sonra özofagus striktürü gelişmesi ciddi bir problemdir. Teknolojinin gelişmesi ve 1900'lü yılların başında özofagoskopun keşfedilmesi ile KÖY'e bağlı striktürlerin önlenmesinde ve tedavisinde çok önemli adımlar atılmıştır. Buji ile dilatasyon yöntemi halen kullanılmaktadır. Hastaların bazıları dilatasyon yöntemine cevap vermektedir. Dilatasyon sırasında serozanın olmaması nedeniyle özofagus perferasyonu gelişme olasılığı yüksektir. Dilatasyon sırasında serozanın olmaması nedeniyle özofagus perferasyonu gelişme olasılığı yüksektir. Dilatasyona 1-2 yıl içinde cevap vermeyen hastalarda stent uygulanması ve cerrahi teknikler kullanılmaktadır (1,2).

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin 1950 yılından sonra kullanılmaya başlanması, parenteral beslenme, antegrad ve retrograd balon dilatasyonları ve uygulamaya giren stent yöntemi ile KÖY'e bağlı mortalite azalmıştır. Fakat korozif maddelerin alımı sonucu farengeal ve larengeal ödeme bağlı hava yolu obstrüksiyonu, yüksek konsantrasyonda ve fazla miktarda korozif madde içimine bağlı perferasyonuna bağlı mortalite ve morbitide oranları yüksektir (1,3,4).

### 1.1. ÖZOFAGUS EMBRİYOLOJİSİ

Orofarengeal membran ile kloakal membran arasında uzanan primitif barsak tüpü ön, orta ve son olarak üç kısma ayrılır. Embriyoda gelişiminin 4. haftasından sonra ön barsakta trakeo-özofageal kıvrımlar belirir. Bu yapılar daha sonra birleşerek trakeo-özofageal septumu oluşturur. Gelişimin 6-7. haftaları arasında septumun ventralinden trakeobronşial yapılar, dorsalinden ise özofagus meydana gelir.

Gelişim sırasında özofagusun endodermal katı hızlı bir şekilde proliferasyon olarak lümeni kapatır, daha sonra rekanalizasyon lümen açılır. Çok katlı yassı epitel, mukozal ve submukozal bezler endodermden; lamina propria, muskularis mukoza, submukoza, kas tabakası ve adventisya mezodermden gelişir. Özofagus başlangıçta kısadır ancak kalp ve akciğerlerin gelişmesi ile uzar (1,5).

### 1.2. ÖZOFAGUS ANATOMİSİ

Özofagus sindirim sisteminin farinksten sonra gelen bölümüdür. Serozası olmayan dar bir müsküler tüp olan özofagusun üst sınırı krikoid kıkırdağın alt sınırından geçen yatay düzlemden başlar. Bu plan altıncı servikal vertebra hizasına uymaktadır. Özofagusun alt sınırı mide ile birleştiği yerdir (11. torakal vertebra

hizası). Erkeklerde özofagusun toplam uzunluğu 23-30 cm, kadınlarda ise 20-26 cm'dir.

Özofagus; servikal, torakal ve abdominal olmak üzere üç kısma ayrılır (6).

### **1.2.1.Servikal özofagus**

Altıncı servikal vertebra hizasından ikinci torakal vertebra hizasına kadar uzanan kısımdır ve 0,5 cm sola deviye halde seyreder. Komşulukları önde trakea, arkada “ fascia prevertebralis”, yanlarda “n. Laryngeus recurrens”, “carotis” kılıfları ve sol yanda tiroid bezinin sol lobudur. Trakea ile yakın komşuluk nedeniyle özofagus perforasyonu durumunda trakeo-özofageal fistüller görülebilir (6).

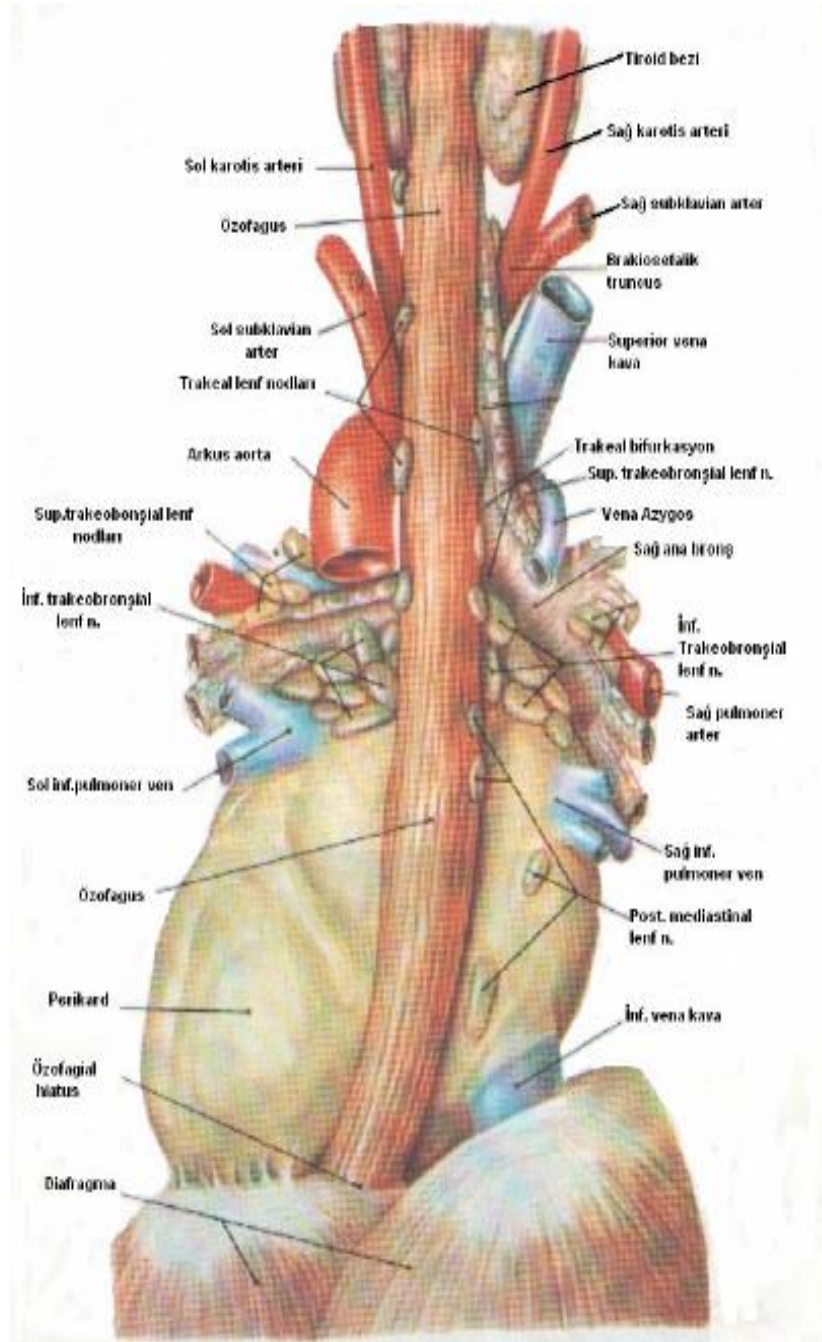
### **1.2.2.Torakal özofagus**

Üst sınırı sternumun “incisura jugularis” ‘inden geçirilen yatay bir plan ile gösterilebilen, 2.ve 10.torakal vertebralar arasında uzanır. Posterior, aynı zamanda superior mediastende yer alır. Bu kısım arkada; 5. torakal vertebra düzeyine kadar direkt olarak torakal vertebraların önünde bulunur, daha aşağıda “aorta thoracica”, “ductus thoracicus”, “v.azygos”, “v.hemiazygos”, sağ yanda “aa.intercostales”, sempatik sistemin “pars thoracica” ’sı, sol yanda “a.subclavia sinistra”, “a. Carotis communis sinistra” ile komşuluk yapar. Aort ile yakın komşuluğu nedeniyle korozif maddelere veya diğer nedenlere bağlı özofagus perforasyonu durumlarında aorta-özofageal fistüller görülebilir (6).

### **1.2.3.Abdominal özofagus:**

Özofagus diyaframın arka kısmında onuncu torasik vertebra hizasındaki “hiatus esophageus” adı verilen delikten geçerek karın boşluğuna girer. Bu parçanın üst sınırı hiatus esophagus’ tan geçirilen yatay bir plan; alt sınırı onbirinci torasik vertebra hizasından geçirilen yatay plandır. Abdominal özofagus, arkada aorta abdominalis ve “turuncus vagalis posterior”, sağda karaciğerin “lobus caudatus”u, solda midenin fundusu, önde karaciğerin “lobus hepatis sinister” ‘in arka yüzü ve “truncus vagalis anterior” ile komşuluk yapar. Abdominal özofagusun ön ve yan tarafları periton ile kaplıdır (6).

Özofagusun üç yerinde darlık vardır. Bu bölgelerde gıdalar bir süre bekler. Bu yüzden korozif maddeler özellikle bu bölgelerde daha fazla yanığa neden olur. Üst kısımdaki darlık krikofarengal kas tarafından oluşturulur. Ortalama lümen çapı 1,5 cm'dir ve özofagusun en dar yeridir.



**Resim 1.** Özofagusun kalp, torasik aort ve diyaframa göre arkadan görünümü

İkinci darlık, sol ana bronşun aortik arkı çaprazladığı kısımda bulunan komşu özofagusta bulunur. Ortalama lümen çapı 1,6 cm'dir. En alttaki darlık, diyafram hiatusundadır ve alt özofagus sfinkter mekanizması tarafından oluşturulur. Burada özofagusun lümen çapı değişkendir ve 1,6-1,9 cm arasındadır. Normal kasılmalarla yavaş geçiş sağlandığından, yiyeceklerin yutulması sırasında bu bölgelerde bekleme olabilir (6).



#### **1.2.4.Özofagusun damar ve sinirleri**

Özofagusun kendine ait arter, ven ve lenfatikleri yoktur. Damarları çevre organların arter, ven ve lenfatiklerinden kaynaklanır. Özofagusun servikal kısmının arterleri “a. thyroidea inferior”, torakal kısmının aort ve bronş arterlerinin özofagusa ait dallarından, abdominal kısmı ise “a. gastrica sinistra” ve “a. phrenica abdominalis sinistra” ‘dan beslenir.

Özofagusun venleri submukoza ve özofagusun dışında olmak üzere iki yerde ağ yapar. Bu ağlardan gelen venöz kan “ v. thyroidea inferior”, “v. azygos” ve “v. hemiazygos” aracılığı ile “v.cava superior” ‘a, özofagusun en alt kısmına ait venöz kan ise “v. gastrica sinistra” aracılığıyla “v.porta” ‘ya dökülür.

Özofagusun lenfatikleri kas tabakasını delip özofagus duvarı içerisinde uzunlamasına bir seyir gösterir. Özofagusun 1/3 üst kısmının lenfatikleri derin servikal, 1/3 orta kısmın lenfatikleri mediastinal, 1/3 alt kısmının lenfatikleri ise çölyak lenf düğümlerine akar.

Özofagusun sinirleri hem iki vagustan hem de sempatik zincirden gelir. ”n.larengeus recurrens”ler özofagusun 1/3 bölümündeki çizgili kasların inervasyonundan sorumludur. Bu üst bölüm aynı zamanda 9,10,11’inci kafa çiftlerinden ve sempatik zincirden dallar alır. Parasempatikleri “n. vagus”tan gelir ve özofagusta peristaltizmi ve bezlerin salgılarını arttırıcı etki yapar. Sempatikleri ise “truncus sympaticus”un “pars thracica”sından gelir. Sempatik uyarı gastrointestinal sistemde sekresyon ve motor aktivitede inhibisyona, sfinkterlerde ve kan damarlarında kontraksiyona neden olur (6).

### **1.3. ÖZOFAGUSUN HİSTOLOJİSİ**

#### **1.3.1. Tunika Adventisya**

Gevşek bağ dokusundan oluşan bu katman, özofagusu örter ve komşu yapılara bağlar. Paraözofageal doku, küçük damarları, lenfatik kanalları ve sinir liflerini içerir. Abdominal özofagusun dış kısmı periton ile kaplıdır. Özofagusun serozasının olmaması kolay delinme ve sonucunda mediastinit tehlikesini doğurmaktadır. Özellikle torasik özofagusta bu çok belirgindir (7).

#### **1.3.2. Tunika Muskularis**

Özofagusun kas tabakası dışta longitudinal, iç kısımda sirküler kaslardan oluşur. Üst 1/3 bölümü çizgili kas, 1/3 alt bölümü düz kas, 1/3 orta bölümü ise

karışık yapıdadır. Üst özofagus sfinkteri, özofagusun hemen giriş kısmında 2-4 cm uzunluğunda hipofarenks çevresinde halka yapan krikofarengeal kasların etkisi sonucu ortaya çıkar. Gerçek bir sfinkter değildir.

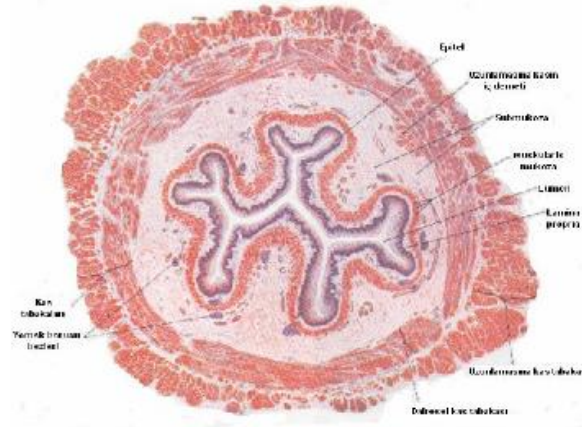
Alt özofagus sfinkteri, kardiyo-özofageal bileşkenin hemen üzerinde yer alan fonksiyonel bir sfinkterdir (7).

### 1.3.3. Tela Submukoza

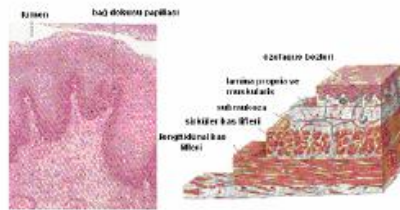
Gevşek bağ dokusundan oluşmuştur ve kolojen lifler, kan damarları, lenf kanalları, sinirler ve derin müköz bezleri içerir. Derin müköz bezler tubuloalveolar yapıdadır ve yaptıkları salgılar ile özofagus içeriğinin ısıtılmasını sağlarlar. Tela submukozada bezlerin ve düz kasların fonksiyonlarını idare eden “pleksus nervorum submukosus (Meissner pleksusu)” bulunur (7).

### 1.3.4. Tunika mukoza

Tunika propriya, muskularis mukoza ve keratinize olmayan çok katlı yassı epitelyumdan oluşmuştur. Özofagogastrik bileşke basit silendirik epitelyum ile örtülüdür. Muskularis mukoza kas tabakalarının devamıdır. Tunika propriya elastik ve kollajenöz liflerden meydana gelmiştir ve üst bölümde tubuloalveolar, kardiya yakın kısımda ise tubuler bezler içerir. Bu bezler mukus salgılar (7).



Resim 2a



Resim 2b

Resim 2c

**Resim 2.** Özofagusun histolojik yapısı

#### **1.4.ÖZOFAGUSUN FİZYOLOJİSİ**

Özofagus yutulan maddelerin ağızdan mideye taşınmasında kanal görevi görür. İstemli olarak başlayan yutma işlevi refleks olarak devam eder, böylece primer peristaltik hareketler de başlamış olur. Yutma işlevi günde 600 defa tekrarlanan karışık bir olay olup, orofarinks ve özofagustaki kasların koordinasyonlu bir şekilde kasılma ve gevşemelerini içerir. Yutma işleminin merkezi medulla oblongata ve ponsdur.

Gıdalar ağız içine alındıktan sonra istemli olarak ağız gerisine itilir. Böylece istemsiz hareketler başlar ve gıdalar farinksten özofagusa gelir. Bu sırada glottis kapanır ve solunum inhibe olur. Özofagusun üst ucunda 3 cm uzunluğunda istirahat basıncı 20-80 mmHg olan yüksek basınçlı bir bölge mevcuttur (üst özofagus sfinkteri). Yutma işlevi sırasında bu bölge gevşer, lokma yutulduktan sonra tekrar kasılarak 50-100 cmHg değerindeki basınç dalgasının 3-5 cm/sn hızla aşağıya doğru ilerlemesini sağlar. Tamamen vagal sinirlerin kontrolü altındaki bu bölge tamamen çizgili kaslardan oluşmuştur. Özofagus içerisindeki istirahat basıncı, negatif toraks basıncı nedeniyle atmosfer basıncından daha düşüktür. Özofagus alt ucunda, hiatus düzeyinde ikinci bir yüksek basınçlı bölge vardır. Burası alt özofagus sfinkteridir ve istirahat halinde 20-30 mmHg basınçla kapalı haldedir. Asıl işlevi mide içeriğinin özofagusa kaçmasını önlemektir ve enterik sinir nöronları ile kontrol edilir. Bu sfinkter asetil kolin ile kasılır, ATP, nitrik oksit ve vazoaktif intestinal peptid ile gevşer. Eğer primer peristaltik hareketler gıdaların mideye geçişinde yetersiz kalırsa ikincil peristaltik hareketler başlar. Bu hareketler özofagusun intrinsek nöronları ile kontrol edilir (4,8,9).

#### **1.5.KOROZİF ÖZOFAJİT**

Korozif özofagus yanıkları, sülfirik asit ve hidroklorik asit gibi asitlerin ve çoğunlukla (% 75-90) potasyum hidroksit (KOH), sodyum hidroksit (NaOH) ve sodyum hipoklorit gibi kuvvetli alkaliler çocuklar tarafından kazayla veya daha büyüklerde intihar amacıyla içilmesi sonucu oluşur. Olguların %80'ini 5 yaş altındaki çocuklar oluşturur. (2,3,10-16).

Korozif özofajit tablosunun %75-90'ından KOH, NaOH ve sodyum hipoklorit gibi kuvvetli alkaliler, %15'inden asitler sorumludur. Çocuklarda alkali madde içimi sonrası özofagus yanığı oluşma oranı %24'dür ve bunlarında %12-

35'inde striktür meydana gelmektedir. Ciddi yanığı olan hastalarda striktür oranının %50 'nin üzerine çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur (12,17).

Çocuklarda korozif madde içiminin yaklaşık %15'inden asitler sorumludur. Bu maddeler; pil, endüstriyel temizlik maddesi ve metal levha yapımında kullanılan sülfürik asit, tuvalet temizleyicisi olarak kullanılan hidroklorik asit, fosforik asit, boya inceltmede kullanılan oksalik asittir. Asit madde içimi sonrası %6-20 oranında yanık oluşmaktadır. Alkali maddelerle karşılaştırıldığında, bu düşük oranını nedeni özofagusun hafif alkelen pH'ya ve bu maddelerin hızlı geçiş zamanına sahip olmalarıdır.

Beyazlatıcılar korozif özofajit oluşturan diğer bir grup ajandır. İçeriğinde sodyum hipoklorit, hidrojen peroksit, kalsiyum hipoklorit, sodyum hidroksit vardır. Piyasada yaygın olarak bulunup kullanılmalarına rağmen düşük konsantrasyonları nedeniyle asit ve diğer alkalilere göre daha az mortalite ve morbitide oranına sahiptir. Termal olarak aktif maddeler ise (sıcak ve soğuk maddeler) karina seviyesinde dar bir alanda yanık oluşturlar (2,4,5,13).

Alkaliler likefaksiyon nekrozu yaptıkları için derine penetre olabilirler, bu nedenle hemoraji, perforasyon ve mediastinit gibi akut, ampiyem gibi geç komplikasyonlar sıklıdır. Bu hastalarda stenoz nedeniyle yutma güçlüğü, divertikülit, malnütrisyon ve ilerleyen yaşlarda kanser gelişimi tabloları da yüksek bir oranda görülmektedir (10,18).

Korozif maddelerin özofagusta yaptıkları hasar, içilen maddenin tipine, konsantrasyonuna, miktarına ve temas süresine bağlıdır. Korozif madde içimine bağlı özofagus yanıkları 3 grupta incelenir.

**1. Derece yanıklar:** Yüzeysel (mukozal) hiperemi ve ödem vardır.

**2. Derece yanıklar:** Yanık mukozayı aşmış ve tüm duvarı etkilemiştir. Mukoza yok olmuştur ve ülserasyon vardır.

**3. Derece yanıklar:** Yanık periözofageal dokuya ulaşmıştır, perforasyon ve diastinit bulguları mevcuttur (19,20).

Akut devrede (ilk 4 gün) özofagusta akut bir inflamasyon vardır. Yanığın derecesine göre inflamasyon tüm katları tutup perforasyona neden olabilir. Yanığın ikinci gününde submukozal kan damarlarındaki tromboz lokal nekroza yol açabilir.

Yanığı takip eden ilk 15 gün (subakut devre) sonuna doğru nekrotik dokular dökülür ve geride kalan ülserasyon sahalarında neovaskülarizasyon başlar.

Sikatrizasyon devresi; 3-4. haftalarda başlar. Bu dönemde inflamasyonun yerini bağ dokusu alır. Mukoza ve submukozanın yerini fibröz bir doku almıştır. Mukozal reepitelizasyon 6 haftada tamamlanır (2,4,15,20).

Korozif madde içimini takiben özofagus yanıkları en çok anatomik darlık bölgelerinde meydana gelir. En fazla yanık ikinci darlıkta oluşur. Ani spazm ve motilitenin bozulması, özofagus boşalmasında geçikme regürjitasyonla sonuçlanır. Ağız ve orofarinkste yanık olması veya olmaması özofagus yanıklarıyla paralellik göstermez.

Korozif madde içen hastalarda bulgular; orofarinkste eritem ve inflamasyon, salivasyon artışı, retrosternal ve epigastrik ağrı, karında hassasiyet, bulatı-kusma, hematemez, yutma güçlüğü, solunum sıkıntısı, lökositoz, ateş, taşikardi, daha nadir olarak üst solunum yolu tıkanıklığı ve mediastinitir (2,10,15,18,20).

Günümüzde özofagus hasarının değerlendirilmesinde en iyi yöntem özofagoskopidir. Bulgulara göre hasarın derecesi 3'e ayrılarak sınıflandırılmıştır:

- 1.Derece: hafif yanıklar: sadece eritem ve ödem mevcut,
2. Derece: orta derecede yanıklar: yüzeysel ülserasyonlar var,
- 3.Derece: şideetli yanıklar: sirküler ülserasyonlar ve beyaz plaklar mevcuttur.

Baryumlu özofagus grafisi erken dönemde anlamlı sonuç vermez. Bu görüntüleme yöntemi 3 hafta sonra striktür formasyonunu ortaya koymada anlamlıdır (2,18,19).

Özofagus korozif yanıklarının tedavisi konusunda ilk ve en önemli adım etken maddenin belirlenmesidir.Hava yolunun açık tutulmasına dikkat edilmelidir. Korozif madde içtiği belirlenen ama ağız ve orofarinks mukozasında yanık tespit edilemeyen çocuklar, özofagoskopi yapılmaya kadar özofagus yanığı varmış gibi değerlendirilmelidir ve 24-48 saat sonra ödem gerileyince özofagoskopi yapılmalıdır. Anamnez, fizik muayene ve özofagoskopi ile yanık olduğu saptanan hastalarda tedaviye başlanır.

Özofagus perforasyonu, mediastinit, peritonit, larengeal ödem gibi erken ciddi komplikasyonların tedavisi acil olarak yapılmalıdır. Korozif madde içimi ile gelen, ateş, taşikardi ve taşipnesi olan hastalara özofagus perforasyonu açısından

akciğer grafisi mutlaka çekilmelidir. Tedavide kusturma, nasogastrik takılarak mide lavajı yapılması serum fizyolojik ve zayıf asidik maddelerle nötralizasyonun yeri yoktur (2-4,13,15).

Erken dönem komplikasyonların atlatılmasından sonra korozif özofagus yanıklarında tedavide en önemli amaç striktür oluşumunun önüne geçmektir. Bu amaçla 1920'li yılların başında yapılan bir çalışmada bujilerle dilatasyon önerilmiş fakat erken dilatasyonun perforasyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (15,23).

Günümüzde tedavinin temelini oluşturan antibiyotik ve steroid tedavisinin kökeni deneysel hayvan çalışmalarına dayanmaktadır. Antibiyotik tedavisinin amacı zedelenen özofagusu bakteriyel invazyondan korumak, steroid kullanımının amacı ise yaranın gerileme gücünü, epitelyumizasyon hızını ve dolayısıyla yara kontraksiyonunu inhibe etmektir. Üçüncü derece yanıklarda bu tedavinin etkisiz olduğu bilinmektedir (3,12,19).

Klinik olarak yutma güçlüğü olan ve baryumlu pasaj grafisinde striktür saptanan hastalarda antegrad ve/veya retrograd dilatasyonlara başlanır. İlk üç ay 21 gün aralıklarla devam eden dilatasyonların sıklığı alınan cevaba göre azaltılır. 1-2 yıl içinde yanıt alınamayan hastalara myotomi ile özofagoplasti veya kolon, mide ve jejunum kullanarak özofagus replasmanı yapılır (19,22). Perforasyon ve mediastinitle komplike olmuş üçüncü derece özofagus yanıklarında ise önce hastanın hayati tehlikesi giderilmeye çalışılır. Bu hastalar ağız, farinks ve larinks yanıkları nedeniyle solunum güçlüğü içindedir. Perforasyon ve mediastinit nedeniyle şok tablosu olabilir. Bu hastalar çok iyi monitörize edilmeli, endotrakeal entübasyon veya trakeostomi ile solunum desteği sağlanmalı ve sıvı desteği yapılmalıdır. Özofagus perforasyonu gelişen olgularda çekinmeden servikal özofagostomi ve gastrostomi yapılmalıdır.

Korozif özofagus yanıklarının komplikasyonları erken ve geç olmak üzere ikiye ayrılır. Erken dönem komplikasyonlar;

- Mediastinit,
- Sepsis ve
- Perforasyon

Geç dönem komplikasyonlar;

- Trakeo-özofageal fistül,
- Psödodivertikül,

- Striktür ve
- Skuamoz hücreli kanserdir.

Çocukluk çağında korozif madde içmiş hastalarda özofagus kanseri gelişme riski normal popülasyona göre fazladır (15,22).

Yapılan deneysel çalışmalarda sodyum hidroksite maruz bırakılan özofagusta ilk haftada inflamatuvar süreçle birlikte özofagusta harabiyet olduğu ve bu nekrotik fazın onuncu güne kadar devam ettiği gözlenmiştir. Alkali maddeler likefaksiyon nekrozu sonucu mukoza, submukoza ve muskularis propriada yoğun inflamasyon ve sabunlaşma yapmaktadır. Komşu damarlardaki nekroz sonucu bakteriyel ve fungal kolonizasyonlar meydana gelmektedir. Sıvılar yaygın yüzeysel erozif özofajit oluştururken, granüler yapıdakiler ise daha derine penetre olup lokalize kalırlar (4,13,15,19,24).

Köpeklerde yapılan deneysel bir çalışmada %10 sodyum hidroksitle özofagus yanığı oluşturulmuş ve bir dakika sonra 0,1 hidrojen klorür (HCl) ile nötralizasyon işlemi yapılmış ve inflamasyonla birlikte submukozada ödem, yüzeysel tabakada ayrılma, müköler tabakada nekroz ve geçikmiş reepitelizasyon saptanmıştır(14,25). Korozif madde içenlerin ancak ¼'ünde korozif madde içimine bağlı objektif bulgular mevcuttur. Asitlerin yoğunlukları düşük olduğu için geçiş zamanı kısadır ve özofagus yanığı oluşturma riskleri daha azdır (15,22).

## **1.6.KORTİKOSTEROİDLER**

Kortikosteroidler; antienflamatuvar, antialerjik ve immünoşüpresif etkileri nedeniyle oldukça sık kullanılan, adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı hormonlardır ve sentezle alınan aynı yapıdaki analoglardır. Adrenal bezin klinik önemi ilk defa 1849 yılında Adisson tarafından ortaya konulmuştur. Kortizol 1930'lu yıllarda Mason ve ark. tarafından ilk defa adrenal bezde gösterilmiş, 1948'de ise Haris ve ark. tarafından hipotalamo-hipofizer kontrol bulunmuştur. Kısa bir süre sonra Hench ve ark. kortikosteroidlerin antienflamatuvar etkilerini bulmuşlardır (26).

### **1.6.1. Adrenal Korteks Hormonları ve Salınımlarında Rol Oynayan**

#### **Faktörler**

Adrenal kortekste fizyolojik etkinlik gösteren üç tür steroid hormon sentezlenir. Bunlar; bir glukortikoid hormon olan kortizol (hidrokortizon), minerokortikoid etkinlik gösteren aldesteron, periferde potent androjenlere etki

gösteren zayıf etkili androstenodion ve dehidroepiandrosterondur. Kortikosteroid sentez yolunda doğal olarak oluşan kortikosteron daha çok aldosteron benzeri etkinlik gösterir. Kortikosteron prekürsörü olan 11-dezoksikortikosteron ise mineralokortikoid etkinlik göstermektedir.

Adrenal korteks hormonlarının sentez ve salınımları hipotalamo-hipofizer-adrenal aks tarafından düzenlenir. Bu sistem insanın strese yanıtının ve sirkadiyen ritmin düzenlenmesi gibi yaşamsal işlevlerde merkezi sinir sistemi ile salgı bezlerinin uyumlu çalışması açısından önemlidir.

#### **1.6.1.1.Kortikotropin Salıcı Hormon**

Başlıca hipotalamusun paraventriküler nükleusundaki nöronlarda üretilir. Başta norepinefrin olmak üzere asetilkolin, serotonin, arjinin-vazopressin gibi lokal nörotransmitterler hipotalamik kortikotropin salıcı hormon (CRH ) sekresyonu ve biyosentezini uyarırlar. Gama aminobütirik asit ve opioid peptitler ise CRH biyosentezini ve sekresyonunu inhibe ederler. Bundan başka hipotalamik CRH 'nın kendisi de kısa feed-back yoluyla kendi üretimini inhibe eder (26).

#### **1.6.1.2.Adrenokortikotropik Hormon**

Santral bölgede lokalize ön hipofiz hücrelerinde sentezlenir. Adrenokortikotropik hormon ( ACTH) adrenal kortekste esas olarak zona fasikülata ve retikularisi uyararak glikokortikoid ve androjenlerin sentez ve salınımlarını artırır. CRH başta olmak üzere epinefrin, norepinefrin, arjinin-vazopressin, ayrıca opiat peptitler, somatostatinde hipofiz düzeyinde ACTH salınımını uyarır. Beta-endorfinler ve enkefalinler ise bu salınımı inhibe ederler. Plazma kortizol düzeyinin yükseldiği durumlarda hipotalamus ve hipofizden sırasıyla CRH ve ACTH salınımının inhibisyon mekanizması devreye girer.

#### **1.6.2.Hipotalamo – Hipofizer- Adrenal Aks İle İmmün Sistem Arasındaki İlişkiler**

Glikokortikoid hormonlar ile immün sistem arasındaki etkileşim iki yönlüdür. İnflamasyon etkeni olan sitokinler glikokortikoid hormonlar tarafından etkilenirken, sitokinlerin de glikokortikoidlerin salgılanmalarını arttırdıkları anlaşılmıştır. İnflamasyon sırasında makrofaj, monosit ve endotelden salgılanan başta IL-1 olmak üzere IL-2, IL-6 ve TNF-ALFA gibi sitokinler hipotalamus nöronlarını, hipofizer kortikotrop hücrelerini ve adrenal korteksin glikokortikoid sentezleyen hücrelerini



uyararak CRH, ACTH ve kortizolün sentez ve salınımını artırırlar. Böylece inflamasyona bağlı stres reaksiyonunu tetikler. Sonuçta immün sistem ile merkezi sinir sistemi arasındaki karşıt düzenleyici sistem, inflamatuvar ve immün sistem aktivasyonundan korunma ve sınırlamada kritik bir mekanizma olarak karşımıza çıkar. Hayvan deneyleri ve romatoid artritli hastalardan elde edilen kanıtlar bu karşıt düzenleyici sistemin defektif aktivasyonunun otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların gelişmesinde predispozan rol oynadığını ileri sürmektedir (26,27).

### **1.6.3. Glikortikoidlerin Yapısal Özellikleri**

İnsan adrenal korteksinde primer glikokortikoid hormon olan kortizol (hidrokortizon), kortizonun hidroksilasyonu ile oluşur. Kortizol ve kortizon gibi doğal glikortikoidler, antienflamatuar etkinliklerinin yanında belirgin mineralokortikoid etki de gösterirler. Yerine koyma tedavisi dışında kalan endikasyonlarda bu özellikleri önemli yan etki oluşturur. Bu nedenle mineralokortikoid etkinliği çok düşük veya hemen hemen hiç olmayan yeni glikortikoidler sentezlenmiştir. Kortizolun majör sentetik analogları prednizon, prednizolon, metilprednizolon, triamsinolon, deksametazon ve deflazakottur.

Kortizolun kimyasal yapısında oluşturulan değişikliklerle bu sentetik analogların kortikosteroid reseptörlerine affinitesi, emilim hızları, plazma proteinlerine bağlanma özellikleri, metabolizma ve atılım hızları ve dolayısıyla da plazma yarılanma ömürleri, membranlardan permeabilite özellikleri değişmiştir. Kortikosteroidler relatif sodyum tutucu potansiyelleri ve karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkileri temelinde gruplandırılırlar (28). Karbonhidrat metabolizması üzerindeki etki potansiyelleri antienflamatuar etkinlikleri ile paralellik gösterir. Bu etkinlik potansiyelleri temelinde kortikosteroidler geleneksel olarak mineralokortikoidler ve glikokortikoidler olmak üzere iki temel gruba ayrılırlar.

### **1.6.4. Kortikosteroid Etkinliğinin Genel Mekanizması**

Kortikosteroidlerin etkileri primer olarak kendilerine özgü reseptör proteinlerle etkileşimleri sonucu ortaya çıkar. Serbest formdaki kortikosteroid hormonlar ve ilaçlar, hedef hücrelerde hücre membranını aşır sitoplazmik kortikosteroid reseptöre bağlanırlar. Kortikosteroid–reseptör kompleksi konformasyonel değişikliğe uğrar ve stoplazmadan ayrılarak nükleusa doğru hareket eder. Nükleusta kromatinin spesifik bölgesine reversibl olarak bağlanır. Bu olay

çeşitli enzim veya proteinleri kodlayan mRNA üretimiyle sonuçlanır ve hormonal etkiler ortaya çıkar (28).

Glikokortikoidler hedef hücrelerde fonksiyonel önemi olan enzimleri ve proteinleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu genellikle attırırlar. Ancak glikokortikoidler az sayıdaki protein türlerini kodlayan genleri de inhibe edebilirler. Bu kural dışı inhibitör etkinin lipokortin gibi inhibitör proteinlerin sentezinin arttırılması ile oluşabileceği ileri sürülmüştür.

#### **1.6.5. Kortikosteroidlerin Fizyolojik İşlevleri ve Farmakolojik Etkileri**

Kortikosteroidlerin fizyolojik etkileri yaygın ve çok sayıdadır. Karbonhidrat, protein ve lipit metabolizması üzerine etkilidirler.

Sıvı-elektrolit dengesini düzenleyip kardiyovasküler, immün sistem, böbrek, kas-iskelet sistemi, endokrin ve sinir sisteminin normal fonksiyonlarını devam ettirirler. İmmüsupresif ve antienflamatuar etkileri ise bu grup ilaçların farmakolojik ajan olarak kullanımında en önemli neden olarak görülmektedir (27).

#### **1.6.6. Glikokortikoid Tedavisinin Yan Etkileri**

Fizyolojik konsantrasyonların üzerindeki glikokortikoid uygulamaları, uygulama süresi ve total doza bağlı olarak bir takım yan etkilere neden olur.

- Osteoporoz,
- Osteonekroz,
- Miyopati,
- Büyümenin inhibisyonu,
- Katarakt,
- Adrenal yetmezlik.

#### **1.6.7. Prednizolon**

Kimyasal yapısı delta-1 hidrokortizondur. Genellikle % 0,25 veya 0,5 oranında ilaç içeren lokal uygulamaya özgü krem, pomad ve losyon şeklinde preparatları vardır (27).

#### **1.6.8. Deksametazon**

Kimyaca 9 alfa-fluoro-16 alfa-metilprednizolon'dur. Ağız yoluyla tablet şeklinde kullanılır. Plazmadaki yarılanma ömrü üç saat kadardır. Plazma proteinlerine en az bağlanan glukokortikoiddir (27)

## 2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

### 2.1. Deneklerin Hazırlanması

Bu çalışma Lokal Etik Kurul onayının alınmasını takiben Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde (FÜDAM) gerçekleştirildi. Çalışmada vücut ağırlıkları 220–250 gr arasında değişen Wistar Albino türü 28 adet rat kullanıldı. Ratlar deney sonuna kadar beşerli gruplar halinde kafeslerde tutuldu ve ratların bakımında standart pellet yemi ve şehir içme suyu kullanıldı. Denekler sabit sıcaklık ve rutubet altında korundular. Denekler KÖY oluşturulmadan önce ve cerrahi öncesi 12 saat aç bırakıldı.

### 2.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması

Denekler her biri 7 rattan oluşan dört gruba ayrıldı.

**Grup I (Kontrol grubu) :** Bu gruptaki deneklere 1cm.'lik özofagus segmenti lümen içi 1ml serum fizyolojik ile yıkandı ( n=7).

**Grup II (Alkali özofagus yanığı oluşturulan grup) :** Bu gruptaki deneklere lümen içine 1 ml. %50'lik NaOH verildi, 180 saniye beklendi ve daha sonra NaOH geri alınarak 60 saniye süre ile bu boşluk distile su ile yıkandı. Alkali özofagus yanığı oluşturulan bu gruba paranteral antibiyotik (ampisilin 150 mg/kg gün) verildi ( n=7).

**Grup III (Alkali özofagus yanığı oluşturularak deksametazon verilen grup):** Bu gruptaki deneklere özofagus yanığını takiben deksametazon (1mg/kg gün) paranteral verildi. İkinci grupta uygulanan antibiyotik rejimi bu grubuda uygulandı ( n=7 ).

**Grup IV (Alkali özofagus yanığı oluşturularak prednizolon verilen grup):** Bu gruptaki deneklere özofagus yanığını takiben prednizolon (1 mg/kg gün ) paranteral verildi. İkinci grupta uygulanan antibiyotik rejimi bu grubuda uygulandı ( n=7).

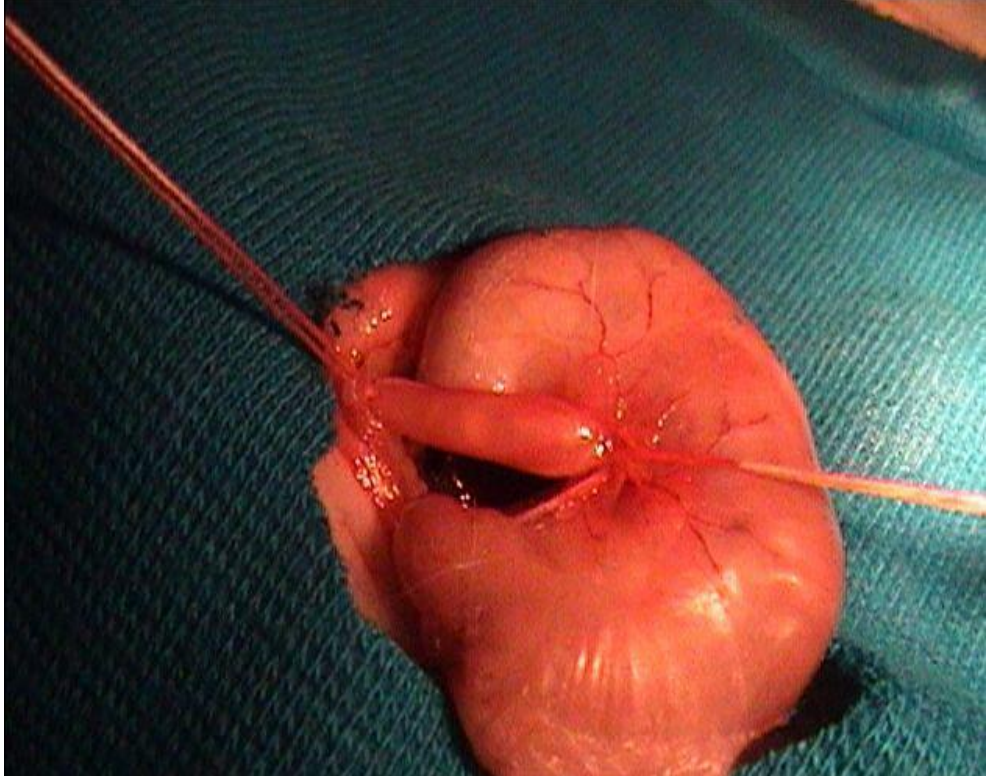
### 2.3. Korozif Özofagus Yanığı Modeli

Bu çalışmada Gehanno ve arkadaşlarının (10) tarif ettiği korozif özofajitine benzer şekilde KÖY oluşturuldu. Ratlar işlemden önce 12 saat aç bırakıldı ve tüm ratların işlem öncesi tartısı alındı. Anestezi ketamin HCL (90 mg/kg) ve Xylazine

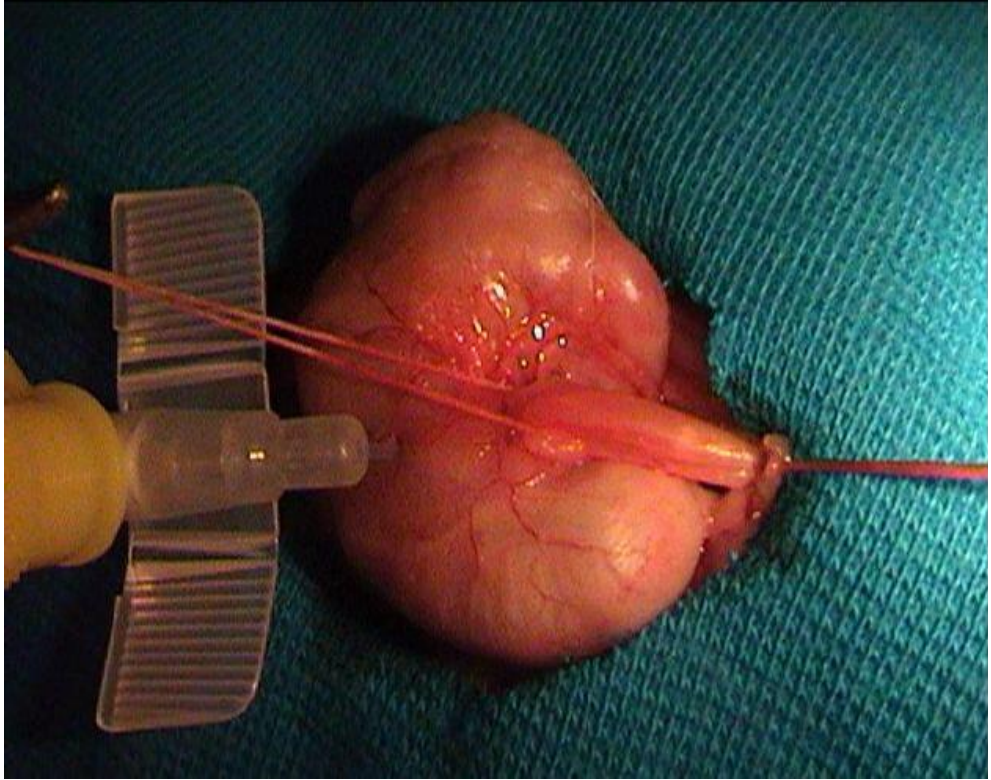
(10mg/kg) ile intramuskuler olarak sağlandı. Ratlar yatırılarak dört ekstremiteden bez flasterlerle tespit edildi. Karın cildi tıraşlandıktan sonra %10 alkol-iyot ile temizlendi. Göbek st median laparotomi ile batına girildi. Abdominal zofagus çevresindeki bantlardan serbestleştirilerek izole edildi. 1,5 cm'lik distal özofagus proksimalinden geçici olarak 3/0 poliglaktin sütürle bağlandı. Distal zofagus distalinden yine geçici olarak 3/0 poliglaktin sütürle bağlandıktan sonra Grup I'deki deneklere 1ml serum fizyolojik verildi. Grup II, III ve IV'deki deneklere 1 ml %50 NaOH verildi, 180 saniye beklendi ve KÖY oluşturuldu. Daha sonra NaOH geri alınarak 60 saniye süreyle distal zofagusları distile su ile yıkanan distal özofagusun proksimal ve distalini kapatan dgmler açıldı. Batın tam kat olarak devamlı 3/0 ipek sütürle kapatıldı. Tüm ratlar işlemiden 3 saat sonra eşme suyu ve pellet yemleri ile beslendi.

Tüm gruplara KÖY oluşturulduktan sonra parenteral antibiyotik (ampisilin 150 mg/kg/gün ) verildi. Grup II ratlara parenteral antibiyotik tedavisinden başka bir tedavi uygulanmadı. Grup III'deki ratlara KÖY oluşturulduktan sonra parenteral antibiyotik ve deksametazon (1mg/kg/gün) verildi. Grup IV'deki ratlara ise parenteral antibiyotik ve prednizolon (1mg/kg/gün) verildi.

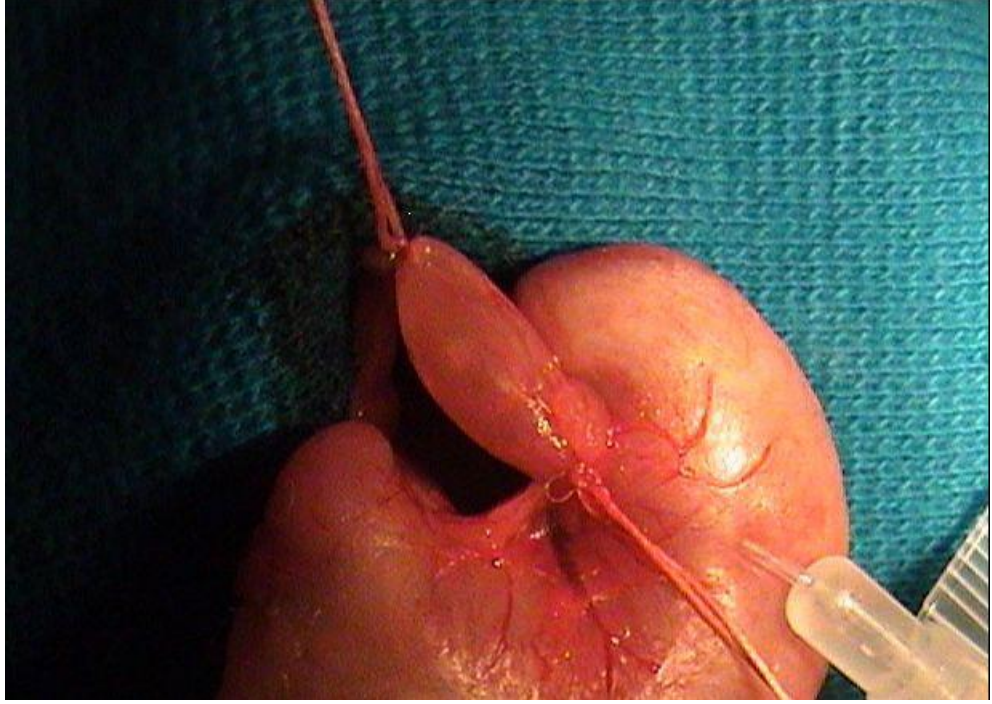
Toplam 28 rat çalışmaya alındı. Ratların tümü çalışmanın 21. gününde ketamin ve Xylazine ile genel anestezi uygulandıktan sonra batın cildi tıraşı yapıldı. Cilt temizliği alkol-iyot ile sağlandıktan sonra eski göbek üstü median açılarak karına girildi, abdominal yapışıklıklar ayrıldıktan sonra distal özofagus izole edildi. Yaklaşık 1,5 cm'lik abdominal özofagus dokusu histopatolojik inceleme için alınarak %10' luk tamponlu nötral formalinde 24 saat süre ile tespit edildi.



**Resim 3.** Abdominal özofagus proksimal ve distalinden 3/0 poliglaktin sütürle asılması.



**Resim 4.** 22 gauge kanül ile mideden özofagusa ulaşılması



**Resim 5.** Deney solüsyonunun distal özofagus içine verilmesi.

#### **2.4. Histopatolojik İnceleme**

Histopatolojik değerlendirme yapılacak her gruptaki ratların distal özofagus dokusu %10'luk tamponlu nötral formalinde tespit edilip parafinlenerek kesitleri alındı. Özofagus kesitleri Hematoksilen Eosin (HE) ile boyanarak incelendi. Her bir grup için submukoza kollojen artışı, muskularis mukoza hasarı ve tunika muskularis hasarı olmak üzere 3 kriter 0–2 puan verilerek değerlendirildi.

**Tablo 1.** Histopatolojik değerlendirme

Değerlendirme parametreleri	Skorlar
Submukoza kollojen artışı	
Yok	0
Muskularis mukoza kalınlığının 2 katına ulaşan artış	1
Muskularis mukoza kalınlığının 2 katından fazla artış	2
Muskularis mukoza hasarı	
Yok	0
Var	1
Tunica muskularis hasarı	
Yok	0
Tunica muskularise ilerleyen kollojen artışı	1
Tunica muskularisi ortadan kaldıran kollojen artışı	2

## **2.5. İstatistiksel Analiz**

Özofagusun histopatolojik değerlendirilmesi, grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney –U testi kullanılmıştır.  $p<0,0001$  değerleri anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

### 3.BULGULAR

Grup I ratlarda ölen olmadı. Grup II ratlardan birisi işlem sonrası ikinci günde, diğeri ise onuncu günde öldü. İkinci günde ölen ratın abdominal özofagusunda makroskopik ve mikroskopik incelemelerde tam tabaka nekroz geliştiği saptandı. Onuncu günde ölen ratta ise ileri derecede darlık geliştiği saptandı.

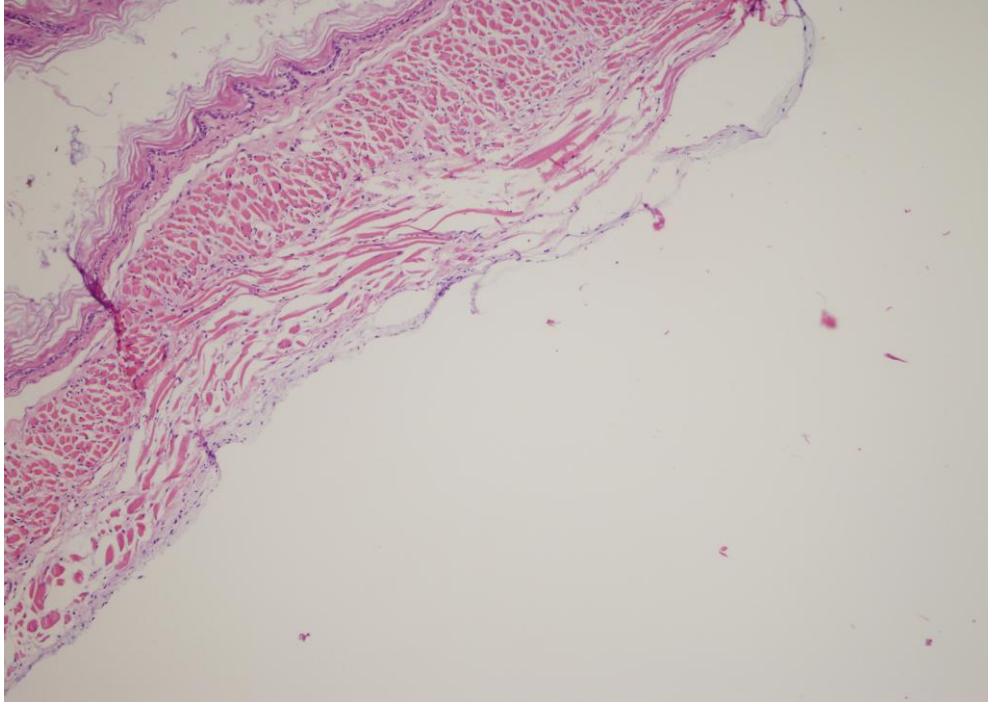
Grup III'de bir rat birinci günde öldü. Yapılan makroskopik ve mikroskopik incelemelerde ratın abdominal özofagusunda tam tabaka nekroz geliştiği görüldü. Grup IV'de ise bir rat ikinci günde öldü. Bu ratın abdominal özofagusunun makroskopik ve mikroskopik incelemesinde yine tam tabaka nekroz olduğu saptandı.

**Tablo 2.** Grup I ratların histopatolojik değerlendirilmesi

	<b>Submukoza Kollejen Artışı</b>	<b>Muskularis Mukoza Hasarı</b>	<b>Tunika Muskularis Hasarı</b>
<b>I</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>II</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>III</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>IV</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>V</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>VI</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>VII</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Histopatolojik inceleme sonucu, Grup I ratların hiçbirinde submukoza kollojen artışı, muskularis mukoza hasarı ve tunika muskularis hasarı gelişmediği görüldü.



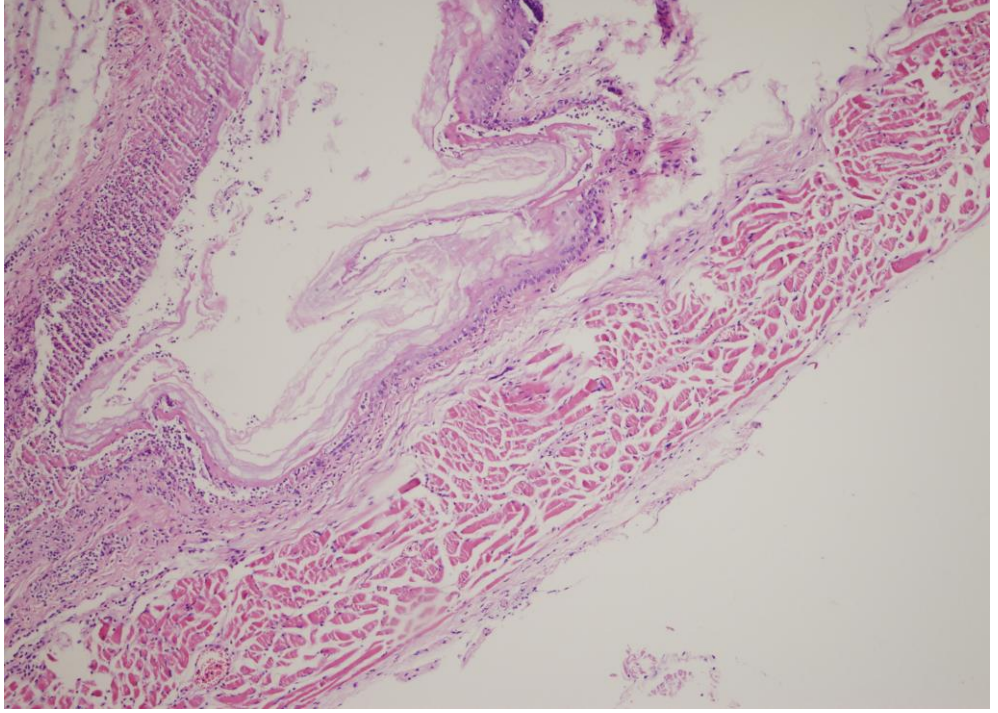


**Resim 6.** Grup I ratlarda özofagusun normal histolojik görünümü (H-E X 200).

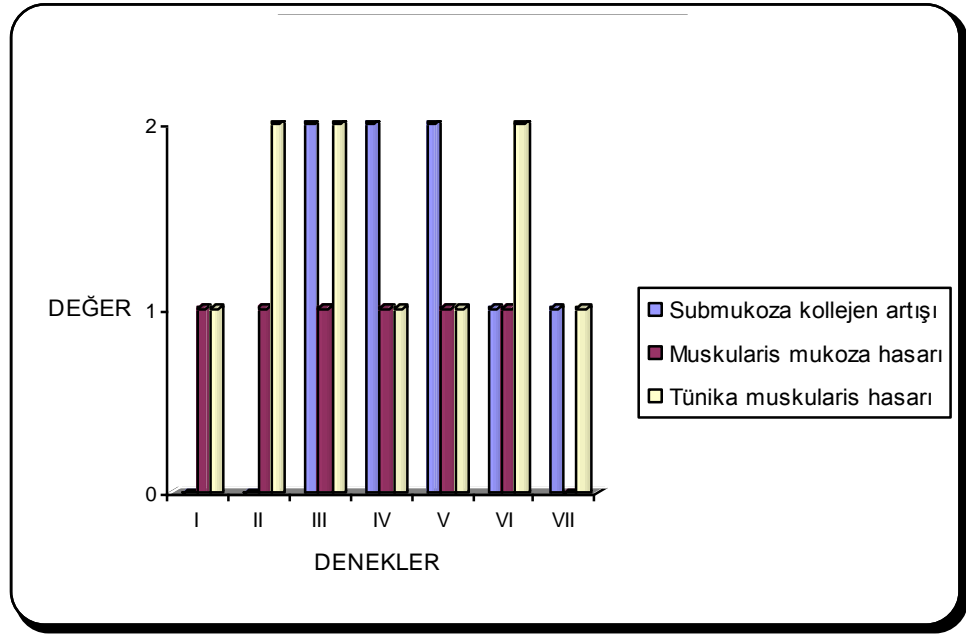
**Tablo 3.** Grup II ratların histopatolojik değerlendirilmesi

	<b>Submukoza Kollejen Artışı</b>	<b>Muskularis Mukoza Hasarı</b>	<b>Tunika Muskularis Hasarı</b>
<b>I</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>II</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>III</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>IV</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>V</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>VI</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>VII</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>

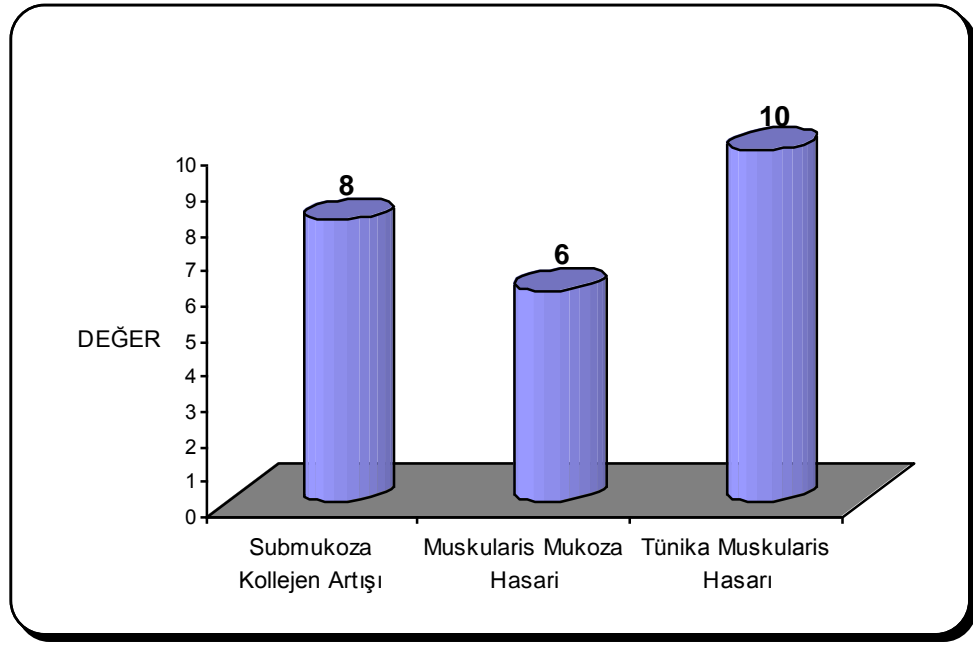
Grup II ratların histopatolojik incelenmesinde üç ratta submukozal kollojen artışının; muskularis mukoza kalınlığının 2 katından fazla olduğu, iki ratta muskularis mukoza kalınlığının 2 katına ulaşan artış olduğu, iki ratta ise submukozal kollojen artışının olmadığı saptandı. Altı ratta muskularis mukaza hasarının olduğu, bir ratta ise olmadığı görüldü. Üç ratta tunika muskularisi ortadan kaldıran kollojen artışı olduğu, dört ratta ise tunica muskularise ilerleyen kollojen artışı olduğu saptandı.



**Resim 7.** Grup II ratların özofagusunda kollajen artışı ve mukozal hasar görünümü (H-E X 200).



**Grafik 1.** Grup II deneklerin histopatolojik değerlendirme parametrelerinin grafik analizi.

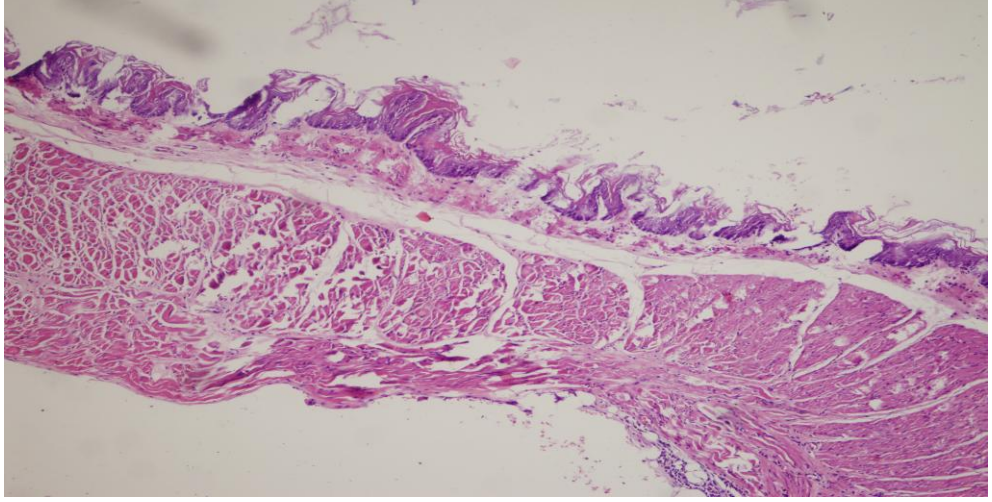


**Grafik 2.** Grup II deneklerin histopatolojik değerlendirme parametreleri olarak hazırlanmış Tablo 3’de belirtilen değerlerin toplamı.

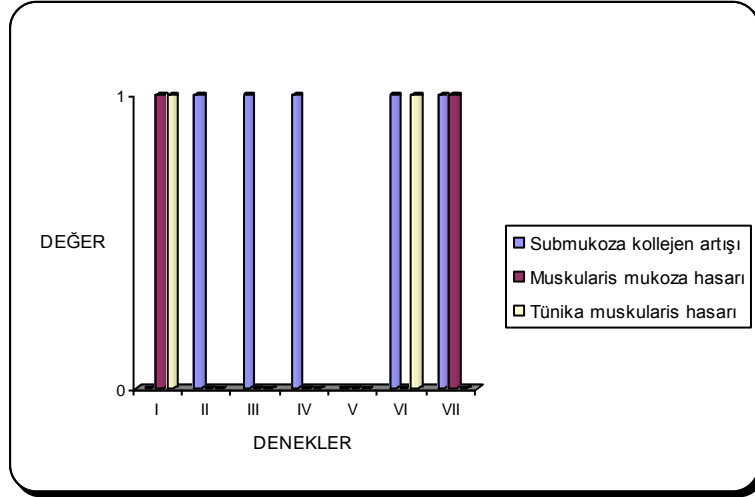
**Tablo 4.** Grup III ratların histopatolojik değerlendirilmesi

	Submukoza Kollajen Artışı	Muskularis Mukoza Hasarı	Tünika Muskularis Hasarı
<b>I</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>II</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>III</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>IV</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>V</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>VI</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>VII</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>

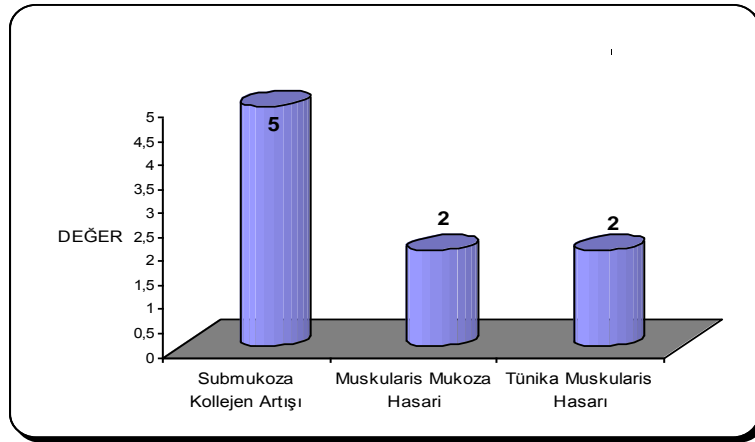
Grup III ratların histopatolojik incelenmesinde iki ratta submukoza kollojen artışının olmadığı, diğer ratlarda ise muskularis mukoza kalınlığının 2 katına ulaşan artış olduğu saptandı. Muskularis mukoza hasarının iki ratta olduğu, diğer ratlarda olmadığı saptandı. İki ratta tunika muskularise kadar ilerleyen kollojen artışı olduğu gözlemlendi.



**Resim 8.** Grup III ratların özofagusunda (normale yakın) histolojik görünüm. Mukozal hasar ve kollajen oluşumunda azalma görünümü (H-E X 200).



**Grafik 3.**Grup III deneklerin histopatolojik parametrelerin grafik analizi.

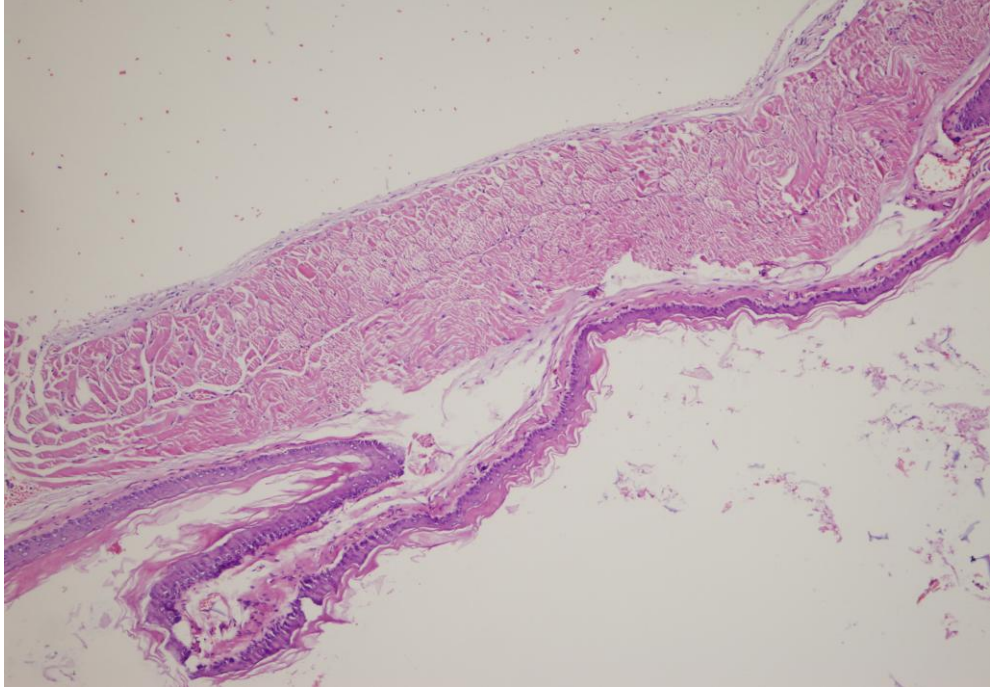


**Grafik 4.**Grup III deneklerin histopatolojik değerlendirme parametreleri olarak hazırlanmış Tablo 4’de belirtilen değerlerin toplamı.

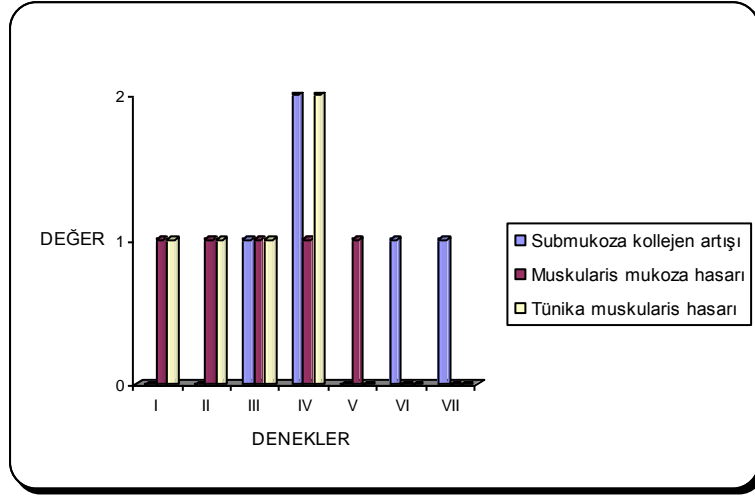
**Tablo 5.** Grup IV ratların histopatolojik değerlendirilmesi

	<b>Submukoza Kollejen Artışı</b>	<b>Muskularis Mukoza Hasarı</b>	<b>Tünika Muskularis Hasarı</b>
<b>I</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>II</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>III</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>IV</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>V</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>VI</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>VII</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

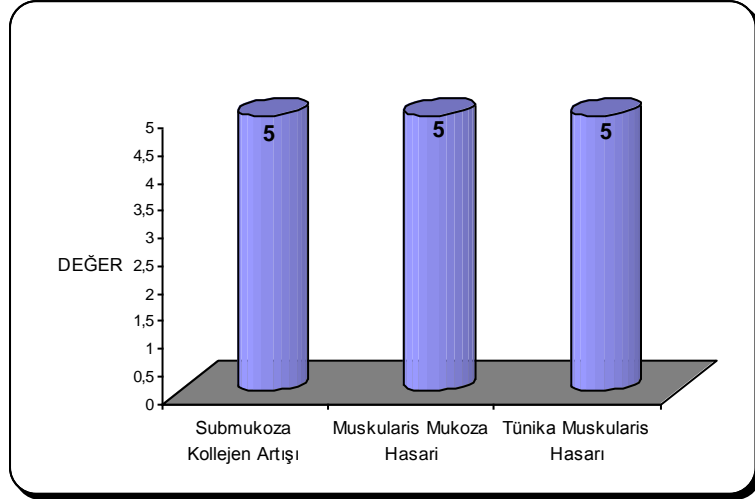
Histopatolojik incelemede Grup IV'e ait ratlardan; üç ratta muskularis mukoza kalınlığında 2 kata ulaşan artış olduğu, bir ratta ise muskularis mukoza kalınlığının 2 katından fazla arttığı saptandı. Üç ratta ise submukoza kollojen artışı saptanmadı. Beş ratta muskularis mukoza hasarı olduğu, iki ratta ise muskularis mukoza hasarı olmadığı saptandı. Üç ratta tunika muskularise ilerleyen kollojen artışı, bir ratta tunika muskularisi ortadan kaldıran kollojen artışı olduğu görülürken üç ratta ise tunika muskularis hasarı olmadığı görüldü.



**Resim 9.** Grup IV deneklerin özofagus hasarındaki hafif azalmanın histopatolojik görünümü (H-E X 200).



**Grafik 5.** Grup IV deneklerin histopatolojik değerlendirme parametrelerinin grafik analizi.



**Grafik 6.** Grup IV deneklerin histopatolojik değerlendirme parametreleri olarak hazırlanmış Tablo 5’de belirtilen değerlerin toplamı.

**Tablo 6.** Grup II ve Grup I karşılaştırılması

Grup II-I	<i>p</i>
Submukozal kollojen artışı	<0,0001
Muskularis mukoza hasarı	<0,0001
Tunika muskularis hasarı	<0,0001

Grup II ratlar, Grup I ratlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede submukozal kollojen artışı olduğu saptandı ( $p < 0,0001$ ). Muskularis mukoza hasarı Grup I ile karşılaştırıldığında Grup II’de istatistiksel olarak anlamlı derecede

fazlaydı ( $p<0,0001$ ). Grup II ratlar, Grup I ratlarla tunika muskularis hasarı ile karşılaştırıldığında Grup II 'de hasarın önemli derecede olduğu görüldü ( $p<0,0001$ ).

**Tablo 7.** Grup III ve Grup I karşılaştırılması

Grup III-I	<i>p</i>
Submukozal kollojen artışı	$<0,0001$
Muskularis mukoza hasarı	$<0,0001$
Tunika muskularis hasarı	$<0,0001$

Grup III ratların histopatolojik parametreleri Grup I ratların histopatolojik parametreleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Submukozal kollojen artışı Grup III ratlarda daha fazla olmuştu ( $p<0,0001$ ). Muskularis mukoza hasarı da yine Grup III ratlarda anlamlı derecede daha fazlaydı ( $p<0,0001$ ).Grup III Grup I ile karşılaştırıldığında tunika muskularis hasarının grup III'de daha fazla olduğu saptandı ( $p<0,0001$ ).

**Tablo 8.** Grup III ve Grup II karşılaştırılması

Grup III-II	<i>p</i>
Submukozal kollojen artışı	$<0,0001$
Muskularis mukoza hasarı	$<0,0001$
Tunika muskularis hasarı	$<0,0001$

Grup III, Grup II ratlarla her üç parametre açısından karşılaştırıldığında Grup III'de lezyonların daha az geliştiği fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p<0,0001$ ).

**Tablo 9.** Grup IV ve Grup I karşılaştırılması

Grup IV-I	<i>p</i>
Submukozal kollojen artışı	$<0,0001$
Muskularis mukoza hasarı	$<0,0001$
Tunika muskularis hasarı	$<0,0001$

Grup IV ratlar, Grup I ratlarla karşılaştırıldığında submukozal kollojen artışı, muskularis mukoza artışı ve tunika muskularis artışının Grup IV ratlarda daha fazla olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$ ).

**Tablo 10.** Grup IV ve Grup II karşılaştırılması

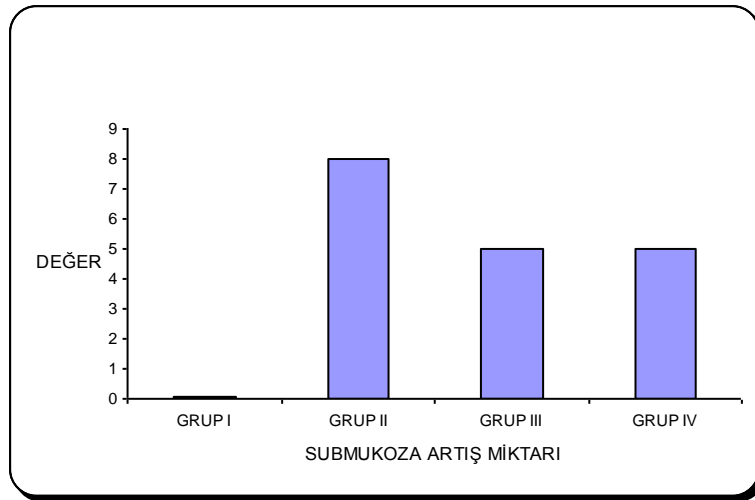
Grup IV-II	<i>p</i>
Submukozal kollojen artışı	>0,05
Muskularis mukoza hasarı	<0,0001
Tunika muskularis hasarı	<0,0001

Grup IV ratlarla Grup II ratların karşılaştırılmasında; muskularis mukoza artışı istatistiksel olarak Grup IV ratlarda daha fazla olmuştu ( $p < 0,0001$ ). Aynı şekilde tunika muskularis hasarı da Grup IV ratlarda daha fazla gerçekleşmişti ( $p < 0,0001$ ). Muskularis mukoza hasarı açısından her iki grup arasında fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 11.** Grup III ve Grup IV karşılaştırılması

Grup III-IV	<i>p</i>
Submukozal kollojen artışı	<0,0001
Muskularis mukoza hasarı	>0,05
Tunika muskularis hasarı	>0,05

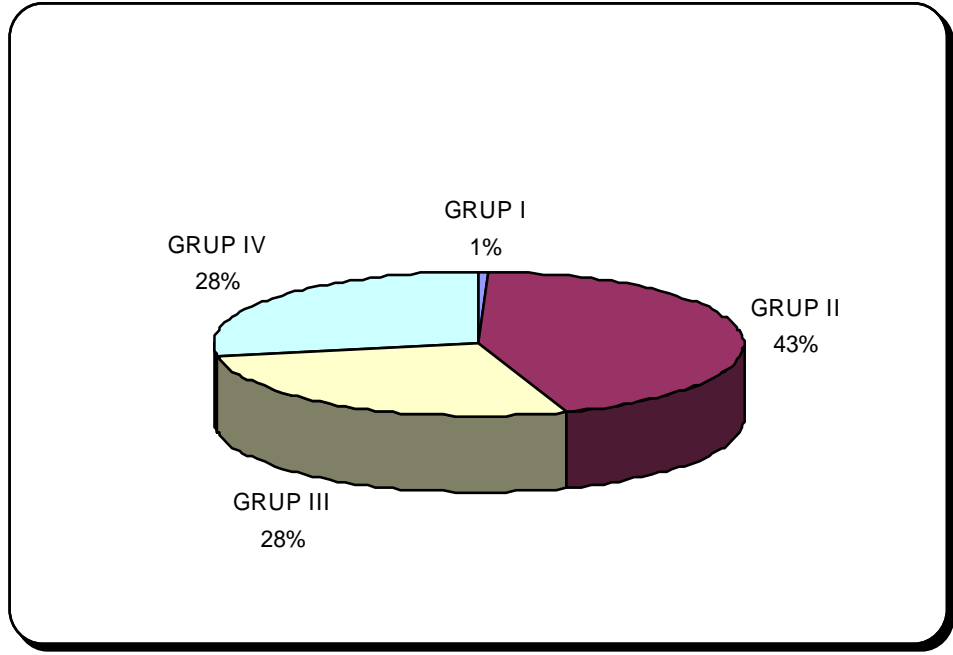
Grup III ile Grup IV arasında submukozal kollojen artış yönünden anlamlı fark olduğu, Grup III'de kollojen artışının daha az geliştiği saptandı. Muskularis mukoza artışı ve tunika muskularis artışı yönünden her iki grup arasında fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ,  $p > 0,05$ ).



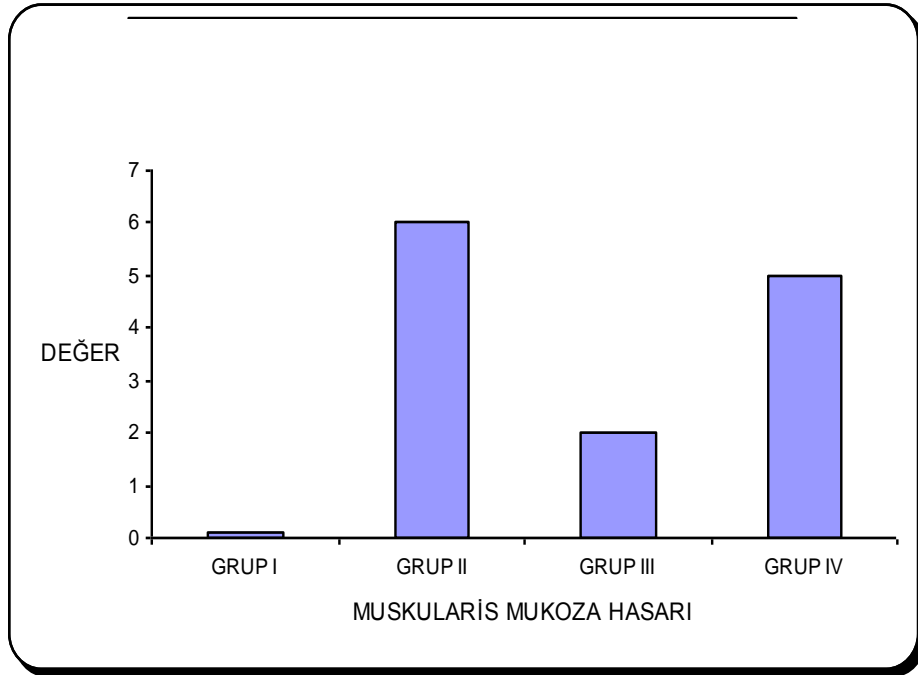
**Grafik 7.** Gruplar arası submukozal kollajen artışı miktar grafiği

Grup I'de submukozal kollojen artışının olmadığı, hasarın en fazla Grup II'de olduğu görülmektedir.

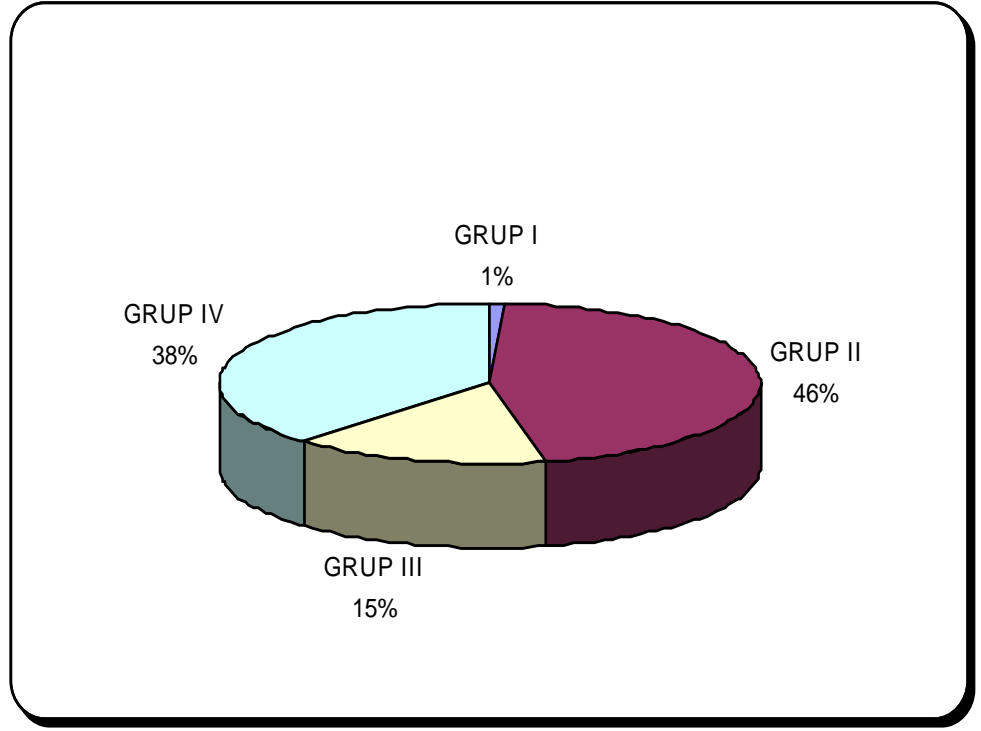




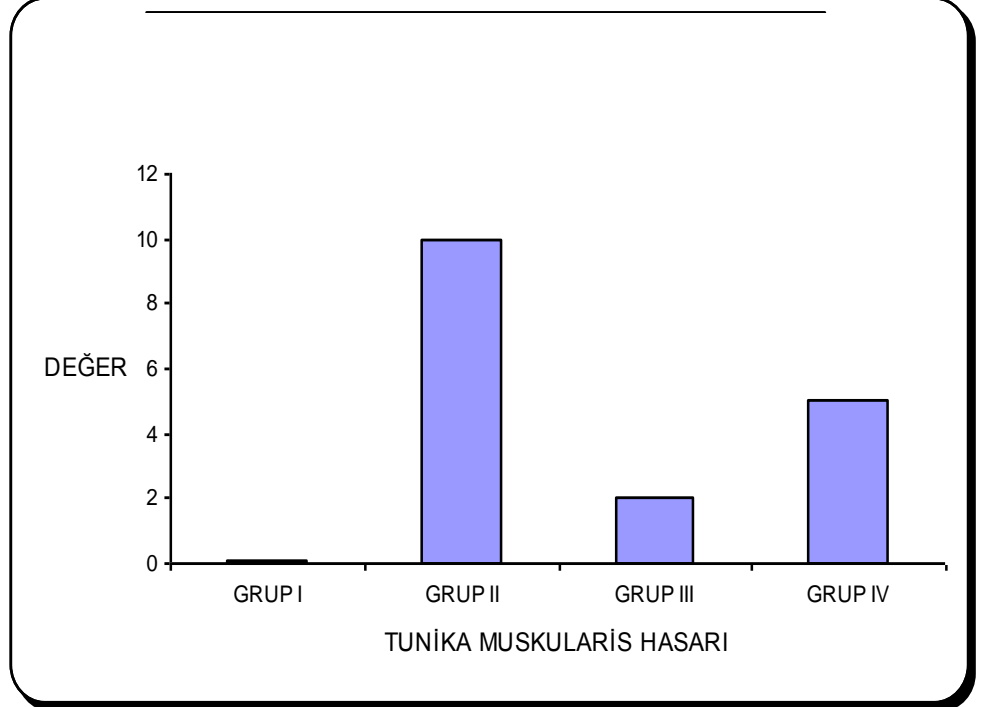
**Grafik 8.** Gruplardaki submukozal kollojen artışının yüzdelik dilimi  
Submukozal kollojen artışının Grup I’de %1, Grup II’de %43, Grup III ve IV’de ise bu oranın aynı olduğu görülmektedir.



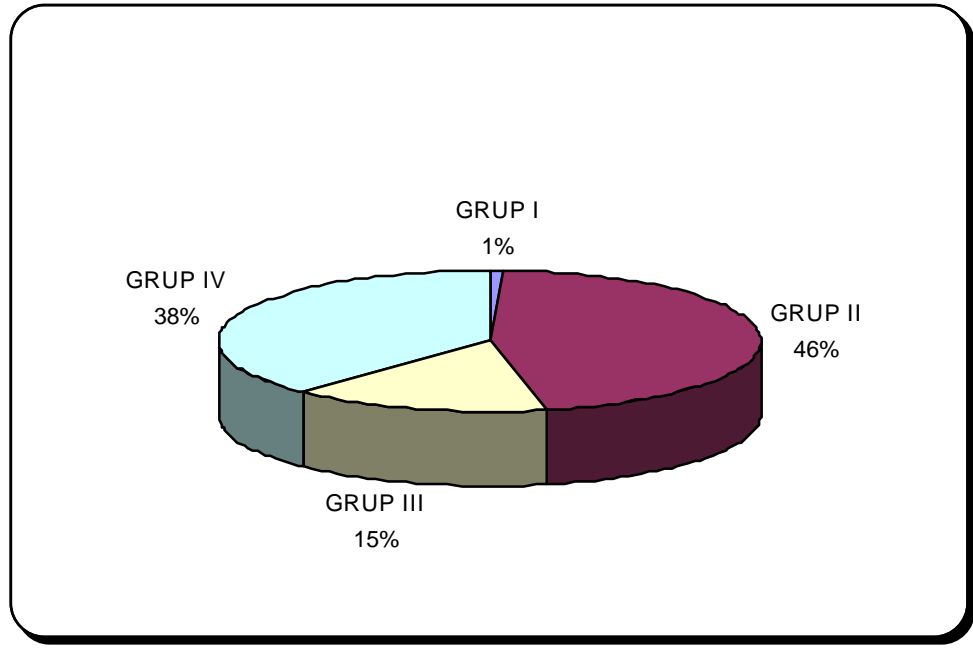
**Grafik 9.** Gruplar arası muskularis mukoza hasar grafiği  
Muskularis mukoza hasarının Grup I’de oluşmadığı, Grup II’de hasarın en fazla olduğu, Grup II’de ise Grup IV’e göre daha az geliştiği grafik 9’da görülmektedir.



**Grafik 10.** Gruplardaki muskularis mukoza hasarının yüzdeleri dilimi  
Muskularis mukoza hasarı en fazla Grup II'de oluşmuştur.



**Grafik 11.** Gruplar arası tunika muskularis hasar grafiği  
Tunika muskularis hasarının deksametazon tedavisi alan Grup III'de prednizolon tedavisi alan Grup IV'e oranla daha az geliştiği görülmektedir.



**Grafik 12.** Gruplardaki tunika muskularis hasarının yüzdelik dilimi.

Tunika muskularis hasarı en fazla Grup II’de gelişmiştir. Grup III’de hasar oranı %15 iken Grup IV’de ise bu oran %38’dir.

#### 4. TARTIŞMA

Korozif özofagus yanığı, %75 ile 90 arasında potasyum hidroksit ve sodyum hipoklorit gibi kuvvetli alkaliler ile ve daha az oranda sülfirik veya asetik asit gibi asitlerin özellikle 5 yaş altı çocukların yanlışlıkla ve daha büyüklerin intihar amacıyla içmeleri sonucu oluşur. Ülkemizde geniş bir korozif özefajit serisinde özellikle Ege bölgesinde görülen KÖY'lerin %94'ünde sodyum hidroksite bağlı geliştiği bildirilmiştir. Yaptığımız deney çalışmamızda Gehanno'nun tarif ettiği metoda uygun şekilde sodyum hidroksit kullanılarak KÖY oluşturduk (10).

Korozif madde içilmesinin ardından özofagusta meydana gelen yanığın derecesi yüzeysel mukozal hiperemi ve ödemden ülserasyon, tam tabaka nekroz ve hatta trakeoözofageal ve aortoenterik fistüllere neden olabilen derin ülserasyonlar meydana gelebilir. KÖY'de en önemli geç komplikasyon olguların %25-50'sinde ortaya çıkan striktüre bağlı darlıktır (20).

Günümüzde medikal tedavinin yararı tartışmalı olmakla birlikte tedavinin temeli, iltihabi reaksiyonun ve skatrizasyonun engellenmesidir (10).

Korozif özofajitlerde asıl tedavi striktür oluşumunun önlenmesidir. KÖY sonrası yara iyileşme sürecini doğrudan etkileyen ve striktür oluşumunu önlemeye yönelik birçok farmakolojik tedavi yöntemleri tanımlanmıştır. N-asetilsistein, pensilamin, heparin, kolşisin, östradiol, hidroksiprogesteron, metilprednisolon, E vitamini, ozon terapisi, interferon gama ve indometazinin inflamasyonu, tromboz oluşumunu, fibroblast profilerasyonunu, kollojen sentezini önlediklerini ve striktür oluşumunu azalttıkları deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (10, 30-33). Beta-aminopropionitritin KÖY'ler sonrası striktür oluşumunu önlediği tespit edilmiştir. Ancak bu madde insanlarda yüksek toksisitesi nedeniyle kullanılmamıştır (25).

Antikoagülan, antitrombotik ve endotel koruyucu etkisi olan heparinin alkali özofagus yanıklarında submukozal vasküler trombozu ve likefaksiyon nekrozunu önleyerek striktür formasyonunu azaltacağı gösterilmiştir. Ancak bu maddenin kanama zamanını arttırması kullanımını sınırlamıştır (32).

Sodyum hipoklorit ile özofagus yanığı oluşturulmuş tavşanlarda pensilin ve kortikosteroid kullanımı ile striktür oluşumu ve enfeksiyona bağlı komplikasyonların azaldığı belirtilmiştir. Fakat kortikosteroidlerin sıvı retansiyonu ve hipertansiyon yapıcı yan etkileri bildirilmiştir (21).

Ratlarda % 50 NaOH kullanılarak oluşturulan KÖY tedavisinde kafeik asit fenetil ester (caffeic acid phenetyl ester) ve epidermal growth faktör kullanılmış. Çalışmanın sonucunda her ikisinde tedavide faydalı olduğu sonucuna varılmıştır kafeik asit fenetil ester antienflamatuar immunomodülatör ve antioksidan etkileri ile, epidermal growth faktör ise özofagusta oluşturduğu proliferatif etkisi ile tedavide etkili olduğu sonucuna varılmıştır ( 1).

N- asetilsistein ve pensilamin gibi ilaçların striktür formasyonunu azaltmada steroidlere daha üstün olduğu gösterilmiştir. N-asetilsistein aşırı bronşiyal sekresyona sebep olurken, pensilamin ise bakır bağlayıcı etkisi ile serum bakır düzeyi düşüklüğüne ve lökopeniye sebep olmaktadır (23).

Ratlarda %15 NaOH kullanılarak KÖY oluşturulan bir diğer çalışmada ise 3-amino benzamidin etkisi araştırılmış. Bir polimeraz inhibitörü olan 3-amino benzamidin doku hasarını azaltarak ve antioksidan enzim aktivite artışını sağlayarak fibrozis gelişimini azalttığı görülmüştür (34).

Korozif özofajitlerde indometazin kullanılmış fakat trombosit agregasyonunu önleyici etkisi ile çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. Yüksek doz Evitamini kullanımı ise K vitamini fonksiyonlarını bozarak kanama bozukluklarına neden olması sebebiyle tercih edilmemektedir.

Dimetil sulfoksit (Dimethyl sulfoxide) ; serbest oksijen radikali bağlayıcı özelliği olan antienflamatuar bir maddedir. Septik şok ve endotoksemiye karşı koruyucu bir antioksidan ajan olduğu deneysel hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Kollojeni çözümlenerek bağ dokusunu azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (35-37).

Dimetil sulfoksit (Dimethyl sulfoxide) 1978'den itibaren interstisyel sistitin semptomatik tedavisinde kullanılır, mesane düz kas profilerasyonunu inhibe edici etkisi olduğu gösterilmiştir. KÖY tedavisinin temelini antibiyotik ve antienflamatuar birlikteliği oluşturmaktadır. Bu tedavinin amacı, yanığa karşı oluşan inflamasyonu antienflamatuar ajanlarla kontrol altına alarak striktür oluşumunu, antibiyotiklerle ise sekonder enfeksiyonları önlemektir. Bu kombinasyon günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.(1,34).

Özofagus yanığını takip eden dönemde striktür formasyonunun sıklığını bildiren çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Yağmurlu ve ark (38) yaptıkları çalışmada kontrol grubunda %80, sfingosilfosforilkolin tedavisi alan grupta ise %20

oranında striktür geliştiğini göstermişlerdir. Anderson ve ark.(39) alkali özofagus yanığı tespit edilen 60 çocuk hastayı içeren çalışmalarında 31 hastaya 3 hafta boyunca 2mg/kg/gün prednizolon verilmiş, 29 hastada ise medikal tedavi almamış. Steroid tedavisi alan grupta striktür gelişimi %32,3 olurken, tedavi almayan grupta bu oran %37,9 olarak saptanmış. Yaptığımız çalışmanın sonucunda prednizolon tedavisi alan ratlarda tunika muskularisi ortadan kaldıran kollojen artışının ve muskularis mukoza artışının %38, submukozal kollojen artışının ise %28 oranında olduğu gördük. Tedavi almayan grupta ise submukozal kollojen artışının % 43, muskularis mukoza hasarı ve tunika muskularis hasarı ise % 46 oranında olduğu sonucunu bulduk.

Keskin ve ark.(40) 124 hastayı içeren çalışmalarında ise özofagus yanığını takip eden 48 saat içinde steroid tedavisi alan 60 hastanın 24'ünde (%40) striktür geliştiğini, buna karşın 48 saatten sonra steroid tedavisi alan 64 çocuk hastanın 57'sinde (% 89) striktür geliştiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde alkali özofagus yanıkları üzerine prednizolon ve deksametazonun etkilerini karşılaştırmalı olarak inceleyen çalışmalar nadirdir ve bu konudaki tartışmalar devam etmektedir. Deksametazon ve prednizolon etkileri bakımından çok benzerlik gösterirler. Her ikisi de başlangıçta gelişen enflamatuvar cevabın ve geç dönemde gelişen skar oluşumunu inhibe ederler. Bununla birlikte deksametazon etkilerinin 5 mg prednizolon etkilerine eşdeğer olduğu bildirilmiştir. Yaptığımız deneysel çalışmada Grup II (alkali özofagus yanığı oluşturulan grup) ratlarda tunika muskularisi ortadan kaldıran kollojen artışının % 46 oranında olup en fazla bu grupta olduğunu gördük. Grup III (alkali özofagus yanığı oluşturularak deksametazon verilen grup) ratlarda ise kollojen artışının daha az geliştiği, muskularis mukoza ve tunika muskularis artışı yönünden her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı saptanmadı.

Bautista ve ark.(41) 2. ve 3. dereceden yanıklı 36 hastayı içeren çalışmalarında prednizolon tedavisi alan 18 hastanın 7'sinde (38,9) striktür geliştiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada ileri derecede striktür gelişen ve özofagus lümeni %50'den daha fazla daralan hasta sayısı prednizolon grubunda 10 (55,56), deksametazon grubunda ise 5 (27,8) olarak saptanmıştır. Her iki grubun karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak belirgin fark saptanmamıştır. Buna karşın tedaviden 21 gün sonra yapılan endoskopide yara iyileşmesinin deksametazon

grubunda daha iyi olduğu gözlenmiş ve ilk bir yılda dilatasyonların sayısı belirgin olarak daha az gerekmiş. Yaptığımız deneysel çalışmanın sonucunda prednizolon tedavisi alan grupta 5 ratta submukozal kollojen artışı, 2 ratta ise muskularis mukoza ve tunika muskularis hasarının olduğu saptandı.

Günel ve ark (42) yaptıkları çalışmada KÖY oluşturulan özofagus segmentleri 24, 48 ve 72 saat sonra incelemişler. Doku malondialdehid (MDA) ve glutasyon düzeyleri değerlendirmeye almışlar. Yapılan değerlendirme ile doku MDA düzeyinin 24, 48 ve 72. saatlerde yüksek olduğu, fakat doku glutasyon düzeyinin ise 48 ve 72. saatlerde daha düşük olduğunu görülmektedir. Reaktif oksijen radikallerinin erken dönemde doku hasarında rol oynadığı sonucuna varılmıştır.

Yükselen ve ark. (43) yaptıkları çalışmada ratlarda alkali özofagus yanığı oluşturup, tedavide kolşisin kullanılmasını araştırmışlar. Kolşisini 1mg/kg dozunda kullanmışlar fakat mortalite oranı %60 olmuştur.

Makay ve ark (44) kostik yanıklarda allopurinolün akut ve kronik fazda oksidatif stres üzerine etkisini araştırmışlar. Bu çalışmada %37,5 NaOH kullanılarak KÖY oluşturulmuş. Günlük 40 mg/kg allopurinol verilmiş. Akut fazda tedavinin etkinliği için doku MDA, nitrik oksit (NO) ve glutasyon düzeyleri üçüncü günde ölçülmüştür. Kronik fazda etkinliği için 28. günde hidrosiprolin ölçülmüş. Çalışmanın sonunda akut fazda ksantin oksit, MDA ve glutasyon düzeyinde artış, NO düzeyinde azalma saptanmış. Histopatolojik hasar skoru allopürinol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Ondört yasındaki bir kız hastada intihar amaçlı alkali solüsyonu alımından sonra yutma güçlüğü gelişmiştir. Muayenesinde oral kavitede erozyon olduğu görülmüştür. Parantral nutrisyon ve mukozal koruyucu ajan tedavisi başlanmış. Sekiz gün sonra endoskopi yapılmış ve alt özefagusta ülser tespit edilmiş. İki hafta sonra tekrarlanan endoskopide striktür saptanmış. Striktür özofageal bujin kullanılarak dilate edilmiş. Özofagus dilatasyon tedavisi striktür uzun ve ciddi boyutlarda ise önerilmektedir. Fakat birçok vaka cerrahi rezeksiyon ve rekonstruksiyon gerektirmektedir (45).

KÖY oluşturulan ratlarda, omeprazol ve vitamin E'nin histopatolojik ve biyokimyasal etkileri araştırılan çalışmada, omeprazol ve vitamin E'nin özellikle

erken fazda etkili olduğu, geç dönemde ise skar gelişimini azalttığı sonucuna varılmıştır (46).

Ratlarda 1 ml % 15 NaOH kullanılarak KÖY oluşturulan bir diğer çalışmada da prostosiklinin etkinliği araştırılmış. Doku MDA düzeyi ölçülerek tedavinin etkinliği belirlenmiş. Prostosiklin ile tedavi edilmeyen grupta MDA düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (47).

Deneysel özofagus yanığında resveratrol (3,4,5- trihydroxystillbene)'un antiinflamatuvar ve antifibrotik etkisi araştırılmıştır. Ratlarda özofagus yanığı %25 NaOH kullanılarak ve Gehanno ve Guedon metodu kullanılarak oluşturulmuş. MDA, NO ve glutasyon düzeyleri ölçülerek histopatolojik sınıflandırma yapılmış. MDA ve NO düzeyleri resveratrol ile tedavi edilen grupta daha düşük bulunmuş. Glutasyon düzeyi ise resveratrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ödem, inflamasyon ve nekroz resveratrol grubunda daha düşük olduğu görülmüştür. Yapılan bu çalışmanın sonucunda resveratrolün KÖY'de hem inflamasyonu hem de striktür gelişimini azalttığı görülmüştür (48).

KÖY'de fosfodiesteraz ve platalet growth faktör inhibitörü olan trapidilin tedavi edici etkisi araştırılmıştır. Ratlarda %10'luk NaOH kullanılarak KÖY oluşturulmuş ve bir gruba 40 mg/kg trapidil intraperitoneal olarak uygulanmış. MDA ve NO düzeyleri ölçülmüş. Trapidil kullanılan grupta MDA ve NO düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda trapidil kullanımının KÖY 'de faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır(49).

Bir çalışmada tavşanlarda sodyum hidroksit kullanılarak KÖY oluşturulmuştur. Tavşanlar; kontrol grubu, prednizolon ve deksametozon grubu olmak üzere üç gruba ayrılarak histopatolojik inceleme yapılmıştır. Üçüncü derece yanık kontrol grubunda %70, prednizolon grubunda %40, deksametazon grubunda ise %20 oranında görülmüştür (50).

Bizim alışmamızda ise submukoza kollojen artışı Grup I' de %1 Grup II'de %43, Grup III'de %38 Grup IV'de ise %28 oranında saptandı. Muskularis mukoza hasarı Grup I'de %1, Grup II'de %46, Grup III'de %15, Grup IV'de %38 olduğu sonucuna vardık. Tunika muskularis hasarının ise Grup I'de %1, Grup II'de %46, Grup III'de %15, Grup IV'de ise %38 oranında oluştuğunu saptadık.



Antioksidan etkili bir ajan olan trimetazidinin KÖY’de etkisi araştırılan çalışmanın sonucunda trimetazidinin fibrozisi azalttığı görülmüştür (51).

Bir çalışmada KÖY oluşturulan 30 adet rat üç gruba ayrılmıştır. Grup I kontrol grubu, Grup II antibiyotik tedavisi alanlar ve grup 3 L-Arginin metil ester 10 mg/kg ve antibiyotik alanlardan oluşturulmuştur. Çalışmanın sonucunda submukozal kollojen artışı, muskularis mukoza hasarı ve tunika muskularis hasarı Grup III’de Grup II’ye oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş. Bu sonuçlara bağlı olarak NO’un alkali özofagus yanığında submukozal kollojen sentezini, muskularis mukoza ve tunika muskularis hasarını azaltabileceği sonucuna varılmıştır (52).

Yirmidört adet Wistar albino rat üç gruba ayrılarak yapılan başka bir çalışmada fibroblast growth faktörün etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada tüm ratların abdominal özofagusundan 1cm’lik kısım rezekte edilmiş uç uca anastomoz yapılmıştır. Bu ratlar 3 gruba ayrılmış, Grup I kontrol, Grup II ratlarda rezeksiyon sonrası uç uca anastomozda sadece jelatin film kullanılmış, Grup III ise jelatin film ile birlikte fibroblast growth faktör kullanılmıştır. Postoperatif 7. günde anastomoz kaçağı, histopatolojik kollojen artışı ve anastomoz hattında hidroksprolin konsantrasyonu incelenmiştir. Grup III’de anastomoz kaçağının anlamlı derecede yüksek olduğu, histopatolojik incelemedeyse epitelyumyal rejenerasyonun ve kollojen birikiminin hem submukoza hem de muskuler tabakada yeterli olduğu sonucuna varılmıştır (53).

Bir diğer çalışmada KÖY’de Ebselen etkisi araştırılmış. Otuz wistar albino rat üç gruba ayrılmıştır; Grup A kontrol grubu olup sağlıklı ratlardan oluşturulmuş. Grup B %37,5 NaOH kullanılarak KÖY oluşturulmuş ve tedavi uygulanmamış. Grup C KÖY oluşturulan ve 10 mg/kg/gün dozunda Ebselen ile tedavi edilen ratlardan oluşturulmuştur. Hidroksprolin düzeyi, özofagusta hasar skoru ve stenoz indeksi üç grup arasında karşılaştırılmıştır. Ebselen ile tedavi edilen grupta hidroksprolin düzeyi anlamlı oranda azalmış olup hasar skoru ve stenoz indeksinin anlamlı derecede düştüğü gözlenmiştir (54).

Nitrik oksit KÖY tedavisindeki etkinliği araştırılmış. Yapılan bu deneysel çalışmada 30 adet rat 3 gruba ayrılmıştır. Grup I kontrol grubu, Grup II’de %50 NaOH kullanılarak KÖY oluşturulmuş ve tedavi uygulanmamış. Grup III’de ise %50

NaOH kullanılarak KÖY oluşturulmuş. Bu grup ratlarda tedavide 10 mg/kg L-Arjinin metil ester kullanılmış. Submukozal kollojen artışı, muskularis mukoza ve tunika muskularis hasarı incelenmiştir. Her 3 parametre Grup II ratlarda Grup III ratlarla karşılaştırıldığında Grup II'de istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla olduğu saptanmış. Çalışmanın sonucunda; NO submukozal kollojen sentezini, muskularis mukoza ve tunika mukozada hasarı azalttığı gözlenmiş, fakat striktür geliştiğinde etkisinin ne olacağı bilinmemektedir (55).

Sukralfatın KÖY'de etkinliğini araştıran bir diğer çalışmada 64 adet Swiss Albino erkek rat 3 gruba ayrılmış. Grup A kontrol, grup B deneysel KÖY oluşturulup tedavi edilmeyen grup C deneysel KÖY oluşturulup sukralfat ile tedavi edilen ratlardan teşkil edilmiştir. Grup C'deki ratlara 50 mg/ 100mg günde iki kez olmak üzere sukralfat uygulanmıştı. Doku hidroksiprolin düzeyi ve submukozal kollojen artışı, tunika muskularis ve muskularis mukoza artışı histopatolojik olarak incelenmiş. Doku hidroksiprolin düzeyi, submukozada kollojen artışı, tunika muskularis ve muskularis mukozada artış Grup C'de anlamlı olarak düşük bulunurken, stenoz indeksi açısından Grup B ve Grup C arasında anlamlı fark bulunamamış (56).

Klinik retrospektif bir çalışmada Nisan 1976 ile Ekim 2003 yılları arasındaki KÖY'ü olan 149 hastada uygulanan cerrahi tedaviler analiz edilmiştir. Yirmisekiz hastaya intraluminal stent , 71 hastaya kolon interpozisyonu, 25 hastaya gastrik transpozisyon, 17 hastaya platisma myokutenoz flep uygulanmak suretiyle servikal striktürler tedavi edilmiştir. Oniki hastada ise çeşitli operasyonlar yapılmış. Yapılan değerlendirmenin sonucunda intraluminal stent ile tedavinin daha başarılı olduğu, platisma myokutenoz flep ile onarımın ise alternatif tedavi yaklaşımı olduğu görülmüştür (57).

KÖY 'de tedavinin etkin olabilmesi için erken tanı oldukça önemlidir. Rafeey ve ark (58) yaşları 2 ile 12 arasında değişen 51 KÖY hastasını değerlendirmişler. Bu hastaların 8'inde KÖY asidik, 43'ünde ise alkali madde alınmasına bağlıymış. Endoskopik incelemede %38 oranında grade I ,%62 oranında ise grade II ve üstü olarak değerlendirilmişti.

Hastaların 5'inde özefagus striktürü gelişmiş olup, bu hastaların birinde mide çıkış darlığı gelişmiş. Beş hastanın 2'sine endoskopik dilatasyon 3'üne ise kolon

transpozisyonu uygulanmıştı. Çalışmada erken endoskopik bulgular ile komplikasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı olduğu sonucuna varılmış. Erken endoskopinin bu tip hastalarda güvenilir ve prognozu belirlemede yardımcı olduğu bilinmektedir.

Özefagusun NaOH (%10, %5 ve %2,5), KOH (%10, %5 ve %2,5), NaOCL (5,25) ve HCL ( %10, pH: 2)'ye cevabı videomikroskopi ve histopatolojik olarak incelenmiş. İntravital mikroskop kullanılarak arteriyol ve venüllerin diameterindeki değişiklikler, venüllerde lökosit hareketleri ve özefagustaki kan akımı değerlendirmeye alınmış. Değerlendirmenin sonucunda NaOH ve KOH'un konsantrasyonları arttıkça arteriyol ve venüllerde eliptik hızlı stazın arttığı, arteriyoller konstriksiyon ve trombozun daha fazla olduğu görülmüş. Farklı konsantrasyonlardaki alkali madeelerin hiçbirinin venüllerdeki lökosit hareketlerinde değişiklik yapmadığı görülmüştür. Histopatolojik değerlendirmede mukozada intertisyel ödem olduğu, HCL ve NaOCL'nin epitelyal bariyeri incelletiği görülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda özofagus mukozasında akut korozif hasarda iskemi ve trombozun en önemli hasar olduğu inflamasyonun ise daha az önemli olduğu ortaya çıkmıştır(59).

Sonuç olarak, alkali maddeler özofagusta KÖY oluşturarak özofagus striktürüne neden olabilirler. Medikal ve cerrahi tedavi edilen KÖY'de erken müdahale ile yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır. Birçok medikal tedavi protokülü bulunan KÖY için yaptığımız deneysel çalışmada steroid tedavisinin etkinliğini araştırdık ve deksametazon ve prednizolonun tedavide etkin olduğunu saptadık. Striktür gelişiminde rol oynayan kollojenizasyonun ise deksametazonda daha az olduğunu gördük.

## 5.KAYNAKLAR

1. Koltuksuz U, Mutus HM, Kutlu R, Ozyurt H, Cetin S, Karaman A et all. Effects of caffeic acid phenethyl ester and epidermal growth factor on the development of caustic esophageal stricture in rats. J Pediatr Surg 2001; 36: 1504-1509.
2. Ocakcı A, Kanter M, Cabuk M, Büyükbas S. Role of caffeic acid phenethyl ester, an active component of propolis, against NAOH- induced esophageal burns in rats. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006; 70: 1731-1739.
3. Adam JS, Brick HG: Pediatric caustic ingestion. Ann Otorhinolaryngol 1982; 91: 656-658.
4. Ashcraft KW: Pediatric Surgery, The esophagus. Chapter 26, third edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia: 2000, 325-347.
5. Sadler TW: Özofagus, Langman's Medikal Embriyoloji, 6. baskı, Ankara: Palme Yayınları, 1993, 224-226.
6. Yıldırım M: Topografik Anatomi, Özofagus. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000, 204-208.
7. William K.O, Patrick C.N. Üst sindirim sistemi. Temel Histoloji. Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P (çeviren), İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi, 2009, 263-285.
8. Guyton and Hall. Gastrointestinal fizyoloji. Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H, Yeğen B. (çeviri editörleri), 11.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007, 771-779.
9. Yiğit R: Sindirim Sistemi, Kontrol Sistemler, Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2001, 347-408.
10. Gehanno P, Guedon C. Inhibition of experimental esophageal lye strictures by pensilamin. Arch Otolaryngol 1981; 107:145-147.

11. Türkyılmaz Z, Sönmez K, Karabulut R, Gülbahar Ö, Poyraz A, Sancak B et al. Mitomycin C decreases the rate of stricture formation in caustic esophageal burns in rats. *Surgery* 2009; 145: 219-225.
12. Günel E, Çağlayan O, Canbilen A, Tosun M: Effect of antioxidant therapy on collagen synthesis in corrosive esophageal burns. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 24-27.
13. Moore WR: Caustic ingestions. *Clin Pediatr* 1986; 25: 192-196.
14. Postlethwait RW: Chemical burns of esophagus. *Surg Clin North Am* 1983; 63: 915-924.
15. Sentürk E, Sen S, Pabucu E, Unsal C, Meteoglu I. New experimental corrosive esophagitis model in rats. *Pediatr Surg Int* 2010; 26: 257-261.
16. Basaran U, Eskiocak S, Altaner S, Ture M, Yapar S. Inhibition of iNOS with S-methylisothiurea was impaired in wound healing in caustic esophageal burn. *Int. J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005; 69: 471-477.
17. Berthet B, Costanzo J, Arnaud C, Choux R, Assadourian R: Influence of epidermal growth factor and interferon gama on healing of esophageal burns in the rat. *Br J Surg* 1994; 81: 395-398.
18. Symbas PN, Vlasis SE, Hatcer BS, And CR: Esophagitis secondary to ingestion of caustic material. *Ann Thor Surg* 1983; 36: 73-77
19. Ashcraft KW, Padula RT: The effect of dilute corrosives on esophagus. *Pediatrics* 1974; 53: 226-232.
20. Kasap E, Ozütemiz A. Pet şişedeki tehlike. *Korozif özefajit. Güncel Gastroenteroloji* 2006; 10: 29-35.

21. Naharcı I, Tüzün A. Kostik özefagus yaralanmaları. *Güncel Gastroenteroloji* 2005; 9: 226-233.
22. Hugh TB, Kelly MD: Corrosive ingestion and the surgeon. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 508-524.
23. Greiner C, Wolfer J, Hulsmann S, Vanhalato S, Kohling R, Pannek HW et all: Bioelectrical behavior of hipoxic human neocortical tissue under the influence of nimodipine and dimethyl sulfoxide. *Brain Research* 2003; 959: 199-205.
24. Lui AJ, Richardson MA: Effects of N-Asetylcystein on experimentally induced esophageal lye injury. *Ann Otorhinolaryngol* 1985; 94: 477-482.
25. Thompson JN: Corrosive esophageal injuries. An investigation of treatment methods and histochemical analysis of esophageal strictures in a new animal model. *Laryngoscope* 1987; 97: 1191-1201
26. Samancı N, Balcı N: Kortikosteroidler ve klinikte kullanımları. *T Klin Med Sci* 2001; 21: 131-140.
27. Kayaalp O: Tıbbi Farmakoloji. Kortikosteroidler, Kortikosteroid Antagonistleri ve ACTH. 12. Baskı, Ankara: Pelikan yayınları 2009: 1079-1107.
28. Şendur Ö, Aydeniz A. Romatoid artrit ve kortikosteroidler. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 4: 33-39.
29. Krane S. Some molecular mechanisms of glucocorticoid action. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 3-5.
30. Güven A, Gündogdu G, Sadir S, Topal T, Erdogan E, Korkmaz A, et all. The efficacy of ozone therapy in experimental caustic esophageal burn. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 1679-1684.

31. Shaked GM, Engelstein R, Avraham I, Kahana E, Gabizon R: Dimethyl sulfoxide delays PrP accumulation and disease symptoms in prion-infected hamsters. *Brain Research* 2003; 983: 137-143.
32. Bingöl M, Tanyel FC, Müftüoğlu S, Renda N, Cakar N, Büyükpamukçu N, et al. The preventive effect of heparin on stricture formation after caustic esophageal burns. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 291-294.
33. Schreck R, Rieber P, Baeuerle PA. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF- $\kappa$ B transcription factor and HIV-1. *The Embo Journal* 1991; 10: 2247-2258.
34. Güven A, Demirbağ S, Uysal B, Topal T, Erdoğan E, Korkmaz A et al. Effect of 3-amino benzamide, a poly (adenosine diphosphate- ribose) polymerase inhibitor, in experimental caustic esophageal burn. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 1474-1479.
35. Chang CK, Lanes S, Schumer W. Inhibitory effect of dimethyl sulfoxide on nuclear factor  $\kappa$ B activation and intercellular adhesion molecule 1 gene expression in septic rats. *J Surg Res* 1999; 82: 294-299.
36. Chang CK, Albarillo MV, Shumer W: Therapeutic effect of dimethyl sulfoxide on ICAM-1 gene expression and activation of NF- $\kappa$ B and AP-1 in septic rats. *J Surg Res* 2001; 95: 181-187.
37. Jacob SW, Herschler R: Pharmacology of DMSO. *Cryobiology* 1986; 23: 14-27.
38. Yagmurlu A, Aksu B, Koloğlu M, Renda N, Altınok G, Fitoz S et al. A novel approach for preventing esophageal stricture formation: sphingosylphosphorylcholine-enhanced tissue remodeling. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 778-782.
39. 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.

40. Keskin E, Okur H, Koltuksuz Y: Effect of steroid treatment on corrosive esophageal burns in children. *Eur J Pediatr Surg* 1991; 1: 335-338.
41. Bautista A, Tojo R, Varela R: Effects of prednisolone and dexamethasone on alkali burns of the esophagus in children. *Eur J Pediatr Surg* 1996; 6: 198-203.
42. Günel E, Çağlayan F, Çağlayan O, Akıllıoğlu İ: Reactive oxygen radical levels in caustic esophageal burns. *J Pediatr. Surg* 1999; 34: 405-407.
43. Yükselen V, Vardar E, Yükselen Ö, Karaoğlu A.Ö, Yenisey C, Ozütemiz O: Colchicine in experimental alkaline burns of the rat esophagus: an old drug, a new indication. *Pediatr Surg Int* 2006; 22: 363-368.
44. Makay O, Yükselen V, Vardar E, Yenisey Ç, Bıçakçı T, Ersin S, et. all: Role of allopurinol on oxidative stress in caustic burn: cure for stricture. *Pediatr Surg Int* 2007; 23: 1105-1112.
45. Matsuyama T, Aiko S, Yoshizumi Y, Sugiura Y, Maehara T: A case of esophageal stricture after corrosive esophagitis successfully treated by frequent endoscopic balloon dilation. *Esophagus* 2004; 1: 193-197.
46. Topaloğlu B, Bıçakçı U, Tander B, Arıtürk E, Kılıçoğlu B, Aydın O et. all: Biochemical and histopathologic effects of omeprazole and vitamin E in rats with corrosive esophageal burns. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 555-560.
47. Ekingen G, Ozden M, Sözübir S, Maral H, Müezzinoğlu B, Kahraman H et. all. Effect of the prostacyclin derivative iloprost in experimental caustic esophageal burn. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 441-444.
48. Uguralp S, İrsi C, Aksoy T, Karabulut A, Kirimlioğlu H, Mizrak B: Resveratrol attenuates inflammation and stricture formation in experimental caustic esophageal burns. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 425-430.



49. Somuncu S, Cakmak M, Erdoğan S, Çağlayan O, Akman H, 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.
50. Baurista A, Tojo R, Varela R, Estevez E, Villanueva A, Cadrenel S: Effects of prednisolone and dexamethasone on alkali burns of the esophagus in rabbit. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 1996; 22: 275-283.
51. Yükselen V, Karaoğlu A, Yenisey C, Tunçyürek M, Özütemiz O: Trimetazidine reduces the degree of fibrosis in alkali burns of the esophagus. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 505-509.
52. Yusuf Y, Oztürk H, Kara I, Kiraz M: The effects of nitric oxide on esophageal alkali burns. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 1999; 10: 185-189.
53. Senyücel M, Koloğlu M, Vargun R, Akbay C, Sarac N, Renda N et al. The effects of local and sustained release of fibroblast growth factor on wound healing in esophageal anastomoses. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 290-295.
54. Ocakcı A, Coşkun O, Tumkaya L, Kanter M, Gürel A, Hostuner M et al. Beneficial effects of Ebselen on corrosive esophageal burns of rats. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 45-52.
55. Ozel K, Dağlı T, Yüksel M, Kiyani G, Kotioğlu E. The roles of free oxygen radicals, nitric oxide, and endothelin in caustic injury of rat esophagus. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1381-1385.
56. Temir Z, Karkiner A, Karaca I, Ortaç R, Ozdamar A. The effectiveness of sucralfate against stricture formation experimental corrosive esophageal burns. *Surg Today* 2005; 35: 617-622.

57. Zhou J-H, Jiang Y-G, Wang R-W, Lin Y-D, Gong T-Q, Zhao Y-P et al. Management of corrosive esophageal burns in 149 cases. *J Thorac Cardiovascular Surg* 2005; 130: 449-455.
58. Rafeey M, Shoaran M. Clinical characteristics in oral caustic ingestion in children. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 2008; 11: 2351-2355.
59. Osman M, Russel J, Shukla D, Moghadamfalahi M, Granger D. Responses of the murine esophageal microcirculation to acute exposure to alkali, acid, or hypochlorite. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 1672-1678.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Ankara'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Ankara 'da tamamladım. 1996 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim ve 2002 yılında mezun oldum. Aksaray ili Sarıyahşi ilçesinde mecburi hizmeti yerine getirdim. 2006 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahi Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen görevime devam etmekteyim. Evliyim bir çocuk babasıyım.