

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KOROZİV ÖZOFAGUS YANIK TEDAVİSİNDE KANTARON YAĞININ  
ETKİNLİĞİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Rezzan SÜMELİ**

**TRABZON - 2018**

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KOROZİV ÖZOFAGUS YANIK TEDAVİSİNDE KANTARON YAĞININ  
ETKİNLİĞİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Rezzan SÜMELİ**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Haluk SARIHAN**

**TRABZON - 2018**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve becerileri ve her türlü konuda üzerimde büyük emeği olan, deneyimlerinden faydalandığım, her zaman kendisini örnek aldığım ve tez çalışmalarımın her aşamasında destek ve yardımlarını esirgemeyen, Anabilim Dalı Başkanımız, değerli hocam; Prof. Dr. Haluk SARIHAN'a sonsuz teşekkürler.

Çocuk Cerrahi eğitimim boyunca bilgilerini, klinik ve tecrübelerini benimle paylaştıkları için kliniğimizin değerli öğretim üyelerinden Prof. Dr. Mustafa İMAMOĞLU hocama, Çocuk Cerrahi kliniğimize öğretim üyesi olarak başladığından bu yana bilgilerini, klinik ve tecrübelerini ve ayrıca her konuda yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Hatice Sonay YALÇIN CÖMERT 'e,

Tez çalışmamın histopatolojik değerlendirmesinde yardım ve desteklerini sunan Patoloji Anabilim Dalı öğretim görevlisi Uzm. Dr. İsmail SAYGIN ve Uzm. Dr. Mustafa Emre ERÇİN 'e, istatistik değerlendirmesinde Halk Sağlığı bölümünden Dr. Serdar KARAKULLUKÇU 'ya çok teşekkür ederim.

KTÜ Çocuk cerrahisi klinik, poliklinik ve ameliyathanesinde şimdiye kadar birlikte çalıştığım doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde yanımda olan, yetişmemde ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan sevgili annem Nevra SÜMELİ ve babam Muhsin SÜMELİ 'ye, ayrıca sevgi ve destekleriyle bana her zaman güç veren canım kardeşlerim Didem, Serhat ve Sinan 'a çok çok teşekkür ederim.

Rezzan SÜMELİ  
Trabzon, 2018

## ÖZET

Çalışmamızın amacı koroziv özofagus yanıklarında Hypericum perforatum ekstresinin tedavide etkinliğinin belirlenmesi ve yeni tedavi arayışlarına ışık tutmasıdır.

Araştırmada 8'er adet, 4 grup olacak şekilde toplam 32 adet 250-350 gr arasında değişen sprague dawley cinsi, cinsiyet ayrımı olmayan ratlarla çalışıldı. Deney süresi 3 hafta olarak belirlendi. Deneyde 3 fr fogerti sonda özofagustan geçirilip mideye indirilerek midede balonu şişirildi, daha sonra 4 fr nelaton sonda yardımıyla özofagusa 0,5 cc %12.5 NaOH verilip 60 saniye beklendikten sonra aspire edilip izotonik serum ile yıkandı, sonrasında sondalar çıkarıldı. Ratlar 12 saat aç bırakıldıktan sonra doğal beslenmesi sağlandı. Grup 1 'e herhangi bir işlem veya tedavi uygulanmadı ve SHAM grubu olarak belirlendi. Grup 2 ' ye yanık oluşturulup sonrasında herhangi bir tedavi uygulanmadı. Grup 3 'e yanık oluşturulup daha sonra 21 gün boyunca 2 cc/gün Hypericum Perforatum ekstresi verildi. Grup 4 'e herhangi bir işlem yapılmayıp 21 gün boyunca 2 cc/gün Hypericum Perforatum ekstresi verildi. 21. Günün sonunda denekler sakrifiye edilerek biyopsi örnekleri patoloji laboratuvarına gönderildi.

Histopatolojik incelemede hasarlanmanın derecesi; inflamasyon, fibroz ve nekroz varlığı incelenerek derecelendirildi. Tüm gruplar arasında yapılan ortalama ve standart sapmalarına göre p değeri hepsinde 0,05 ten küçük bulunmuştur yani gruplar arasında inflamasyon, fibroz ve nekroz açısından anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca gruplar arası yapılan ikili karşılaştırmalarda 2. grupta (kontrol grubu) 3. grup (yakılarak kantaron yağı verilen grup) arasında ( $p < 0,008$ ) inflamasyon ve fibroz açısından anlamlı, nekroz açısından anlamsız fark bulunmuştur.

Sonuç olarak koroziv özofagus yanık tedavisinde hypericum perforatum ekstresinin inflamasyon, fibroz ve nekroz oluşumu üzerinde etkili olabileceği görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Koroziv Özofagus, Hypericum Perforatum, İnflamasyon, Fibroz, Nekroz.

## SUMMARY

The aim of our study is to determine the effectiveness of Hypericum perforatum extract in corrosive esophageal burns and to shed light on the search for new treatments.

A total of 32 sprague dawley rats ranging in size from 250-350 g were studied with them without sex distinction. We separated 4 groups as 8 rats. The test duration was defined as 3 weeks. In the experiment firstly the esophagus was passed through with the 3-f fogerty catheter, and the balloon was inflated in the enterence of stomach, after then the esophagus was burnt with 0,5 cc %12.5 NaOH (sodium hydroxide) using 4 fr nelaton catheter and then waited for 60 seconds and then aspirated and washed with isotonic serum. The rats were provided with natural food after being fasted for 12 hours. Group 1 was not applied to any process or treatment, and was identified as the SHAM group.

Group 2 was burned and no treatment was performed afterwards. Group 3 was burned and then 2 cc / day Hypericum perforatum extract was given for 21 days.

Group 4 was not applied any process and 2 cc / day Hypericum perforatum extract was given for 21 days. At the end of the 21th. day, the rats were sacrificed and biopsy specimens were sent to the pathology laboratory.

The degree of damage in the histopathological examination was graded by examining the presence of inflammation, fibrosis, and necrosis. According to mean and standard deviations between all groups, p value was found less than 0.05 in all groups and so that means there was a significant difference between groups in terms of inflammation, fibrosis and necrosis. Furthermore, in the bilateral comparisons between the groups, there was a meaningful difference in terms of inflammation and fibrosis between the 2nd group (control group) and 3rd group (burned and treated by the hypericum perforatum extract), ( $p < 0,008$ ) and there wasnt any meaningful difference between the same groups in terms of necrosis.

In conclusion, hypericum perforatum extract may be effective and treater on the formation of inflammation, fibrosis and necrosis in corrosive esophageal burns.

**Key Words:** Corrosive Esophagus, Hypericum Perforatum, Inflammation, Fibrosis, Necrosis.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
SUMMARY .....	III
İÇİNDEKİLER .....	IV
TABLolar DİZİNİ .....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Özofagus Embriyolojisi .....	4
2.2. Özofagus Histolojisi .....	5
2.2.1. Tunica Mucosa.....	5
2.2.2. Tunica Muscularis.....	7
2.2.3. Tunika Adventisya.....	7
2.3. Özofagusun Anatomisi.....	8
2.3.1. Özofagusun Bölümleri.....	9
2.3.2. Özofagusun Damar ve Sınırları .....	9
2.3.3. Özofagus Sfinkterleri.....	10
2.4. Özofagusun Fizyolojisi .....	10
2.5. Özofagusun Koroziv Madde Yanıkları.....	11
2.5.1. Koroziv Özofagusta Klinik ve Yaklaşım.....	14
2.6. Yara İyileşmesi .....	16
2.7. Hypericum Perforatum (Sarı Kantaron) .....	17
2.8. Saf Zeytinyağı.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	21
3.1 Araştırma Yeri ve Ortamı .....	21
3.2. Deney Hazırlığı ve Yapılışı .....	21
3.3. Deney Grupları .....	21
3.4. Deney Sonrası Bakım ve İnceleme .....	24
3.5. Histopatolojik inceleme .....	24
3.6. İstatistik Hesaplamalar.....	25
4. BULGULAR.....	26

5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	32
7. KAYNAKLAR .....	38



## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. Başlıca Koroziv Maddeler ve Elde Edilebilir Ticari Formları, Kullanım Alanları.....	13
Tablo 2. Koroziv Özofagus Hasarının Endoskopik Derecelendirilmesi .....	15
Tablo 3. Çalışma Gruplarının Şematik Gösterimi .....	22
Tablo 4. Histolojik İnceleme Parametreleri.....	25
Tablo 5. 2. Grup ve 3. Grubun Histopatolojik İnceleme Sonuçları.....	26
Tablo 6. İnflamasyon Derecesinin Gruplar Arasında Yüzdellik Dağılımı .....	28
Tablo 7. Fibroz Derecesinin Gruplar Arasında Yüzdellik Dağılımı.....	29
Tablo 8. Nekroz Derecesinin Gruplar Arasında Yüzdellik Dağılımı .....	29
Tablo 9. Grupların Toplam İnflamasyon Derecelerinin Ortalama ve Standart Sapmaları .....	29
Tablo 10. Grupların Toplam Fibroz Derecelerinin Ortalama ve Standart Sapmaları.....	30
Tablo 11. Grupların Nekroz Derecelerinin Ortalama ve Standart Sapmaları.....	30
Tablo 12. İnflamasyon Açısından Gruplar Arası İkili Karşılaştırma .....	30
Tablo 13. Fibroz Açısından Gruplar Arası İkili Karşılaştırma .....	31
Tablo 14. Nekroz Açısından Gruplar Arası İkili Karşılaştırma.....	31



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 1. Özofagusun Embriyolojik Gelişimi .....	5
Şekil 2. Özofagus Histolojik Yapısı.....	8
Şekil 3. H. Perforatum L. Bitkisinin Genel Görüntüsü.....	19
Şekil 4. Ratların Gruplara Ayrılması .....	23
Şekil 5. Koroziv Özofagus Oluşturma Yöntemi .....	23
Şekil 6. 1. ve 2. Grup Özofagusun Histolojik Görünümü (H-E X 200).....	27
Şekil 7. Grup 3-C Özofagusun Histolojik Görünümü (H-E X 400) .....	28



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Teknolojinin ilerlemesiyle evlerde kullanılan bir takım temizlik malzemeleri ciddi sorun oluşturmaktadır. Bunların, çocuklar tarafından yanlışlıkla ya da kasti içilmesi, ne kadar dikkat edilirse edilsin önlenemez kostik intoksikasyonlara yol açmaktadır. Birleşik Devletler’de yılda yaklaşık on binin üzerinde yeni vaka kaydedilmektedir. Ülkemizde belirlenmiş bir rakam olmamasına rağmen yılda yaklaşık üç-beş bin civarındadır.

Koroziv özofagus hasarı, oluşumu ve sonuçlarına bakıldığında gelişmekte olan ülkelerin şartlarıyla beraber, önlenebilir morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Bu gelişmiş ülkelerde, ailelere yazılı ve görsel eğitim programlarının uygulanması, saklamada koruyucu önlemlerin alınması ve güçlü koroziv maddelerin serbestçe satılmasına çeşitli yasal kısıtlamaların getirilmesiyle koroziv özofagus yanığı sıklığının %75 oranında azaldığı bildirilmektedir (1,2).

Koroziv özofajit, sıklıkla alkali türde maddelerle oluşmaktadır. Asit veya alkali de olsa bu koroziv maddeler, içilme miktarı ve cinsiyle alakalı olarak hiç hasar oluşturmayabildikleri gibi, çoğunlukla ağızda ve özofagusta gözlenen ağır yanıklar ve ölümlerle sonuçlanabilecek ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Hidroklorik asit dışında tüm asitler koagülasyon nekrozuna neden olurken, alkali ajanlar likefaksiyon nekrozuna neden olurlar. Alkalilerin oluşturdukları hasar, doku derinliklerine ulaşabilirken, asit ajanlar genellikle yüzeysel hasara neden olmaktadır (3,4). Yani yanığın ciddiyeti koroziv maddenin cinsine, içilen miktarına, konsantrasyonuna ve içilme süresine göre değişir. Yalnızca mukozada yanık meydana geldiğinde, yüzeysel bir özofajit sonucu üst epitel doku harabiyeti olur ve kısa bir zamanda iyileşir. Submukoza ve kas tabakası harabiyetinde iltahaplı nekroz, nekroz yerinde nedbe dokusu ve striktür oluşabilir. Bazen de bu süreci perforasyon izler. Ayrıca perforasyon sonrası mediyastinit, plörit, perikardit ve de özofagotrakeal-bronşiyal fistüller meydana gelebilir (5,6).

İlerleyen teknoloji ile birlikte 1900 ’lü yılların başında özofagoskopun icat edilmesiyle koroziv özofajite bağlı striktürlerin önlenmesinde ve tedavisinde çok önemli aşamalar katedilmiştir. Striktür tedavisinde buji ile dilatasyon yöntemi günümüzde kullanılmaktadır. Bazı hastalar dilatasyon tedavisine cevap vermektedir.

Özofagusun serozasının olmaması nedeniyle dilatasyon tedavisi sırasında özofagus perforasyonu meydana gelme olasılığı yüksektir. Ortalama 1-2 yıl süre ile uygulanan dilatasyon tedavisine cevap alınamazsa stent uygulaması ve cerrahi teknikler kullanılmaktadır (5,6,7) .

Günümüzde çocuk cerrahisinde deneysel çalışmaların büyükçe bir kısmının konusunu özofagus daralmasını önleyebilecek ajanların araştırılması oluşturmaktadır. Pek çok ajan ile ilgili etkin olduğuna dair deneysel sonuçlar alınmış ancak halen klinik uygulamaya girmiş yeni bir tedavi protokolü geliştirilememiştir.

Halk arasında “sarı kantaron, binbirdelik otu” olarak da bilinen Hypericum perforatum bitkisi, Türkiye’de ve Avrupa’da yaygın yetişen yabani bir bitkidir. Bu bitkinin çeşitli ülkelerde halk arasında zihinsel hastalıklar, hidrofobi, tetani, paralizi, spastik paralizi, spinal konvülsiyon, spinal irritasyon, nevralji, koksajji, menopozal nevroz, hipokondriyazis, aşırı duyarlılık, baş ağrısı, boyun tutulması gibi bazı rahatsızlıklarda da kullanıldığı bildirilmektedir (8). Ülkemizde de halk arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. İştah açıcı, kas gevşetici, balgam ve idrar söktürücü, kurt düşürücü, gastrit ve ülser tedavisi, idrar yolu enfeksiyonlarında kullanıldığı bildirilmiştir. Ayrıca bitkiye saf zeytinyağı eklenerek hazırlanan yağ ise haricen antiseptik ve özellikle yanık yaraları başta olmak üzere yara iyileştirici olarak kullanılmaktadır (9).

Tedavi protokollerinin halen tartışmalı olduğu ve belirli bir standarta oturtulamamış olan koroziv özofagus ve buna sekonder gelişen özofagus darlıklarının önlemesine yönelik yaptığımız çalışmada koroziv özofagus tedavisinde kantaron yağının etkinliğini göstererek, yanığın ilerlemesi ve striktür gelişimini engellemeyi amaçladık. Hedefimiz koroziv madde içimine maruz kalmış olguların tedavisinde cerrahi müdahale gereksinimini azaltarak, günlük aktivitelerini ve yaşam kalitesini bozmayacak bir tedavi protokolü oluşturmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Çocukluk yaşlarında kaza ile ya da erişkin yaşlarda intihar amacıyla yoğun asit ve alkali sıvıların içilmesi sonucu özofagus yanıkları meydana gelir. Koroziv maddelerin çoğu evlerde temizlik amacıyla bulundurulur ve çoğunlukla dikkatsizlik sonucu çocuklar tarafından içilir. Özofagus ile birlikte dudaklar, ağız ve farinkste de yanıklar olur. Yanığın ciddiyeti koroziv maddenin cinsine, içilen miktarına, konsantrasyonuna ve içilme süresine göre değişir. Yalnızca mukozada yanık meydana geldiğinde, yüzeysel bir özofajit sonucu üst epitel doku harabiyeti olur. Submukoza ve kas tabakası harabiyetinde iltahaplı nekroz, nekroz yerinde nedbe dokusu ve striktür (daralma) oluşur. Bazen bu süreci perforasyon izler. Ayrıca perforasyon sonrası mediastinit, plörit, perikardit ve fistüller (özofagotrakeo-bronşiyal) meydana gelebilir (5,6).

Üç yaşının altında koroziv madde içilmesi daha çok önlenebilir sınıfa girmektedir. Beş yaş üstü grup şüpheli kostik madde içimine girmekle beraber adölesanlarda ise kasıtlı oluşmaktadır ve alınan miktar da oldukça yüksektir. Üç yaş altı grupta daha çok erkek çocuklarda olmasına karşın, adölesanlarda ise kız çocuklarında daha çok görülmektedir. Kostik madde alımlarının yaklaşık %20'si özofagusta herhangi bir derecede yanık hasarına neden olmaktadır (10).

Koroziv özofagus hasarı, oluşumu ve sonuçlarına bakıldığında gelişmekte olan ülkelerin şartlarından kaynaklanan, önlenebilir morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Önlenebilir olmasına rağmen etkilenmiş olgular ve ailelerinin hayatı üzerinde meydana getirdiği etkiler çoğu zaman yıkıcı olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl binlerce çocuk özofagus yanıkları ve komplikasyonlarına maruz kalmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ailelere yazılı ve görsel eğitim programlarının uygulanması, paketlemede ve saklamada koruyucu önlemlerin alınması ve güçlü koroziv maddelerin serbestçe satılmasına çeşitli yasal kısıtlamaların getirilmesi ile koroziv özofagus yanığı sıklığının %75 oranında azaldığı bildirilmektedir (1,2,11).

Koroziv özofagus yanığı sebebiyle oluşan darlıkların tedavisi 1700'lü yıllarda başlamıştır. O yıllarda antegrad özofagus dilatasyonu amacıyla yağlanmış balina kemiği gibi ilkel enstrumanlar kullanıldığına dair bilgiler mevcuttur. 1837 yılında

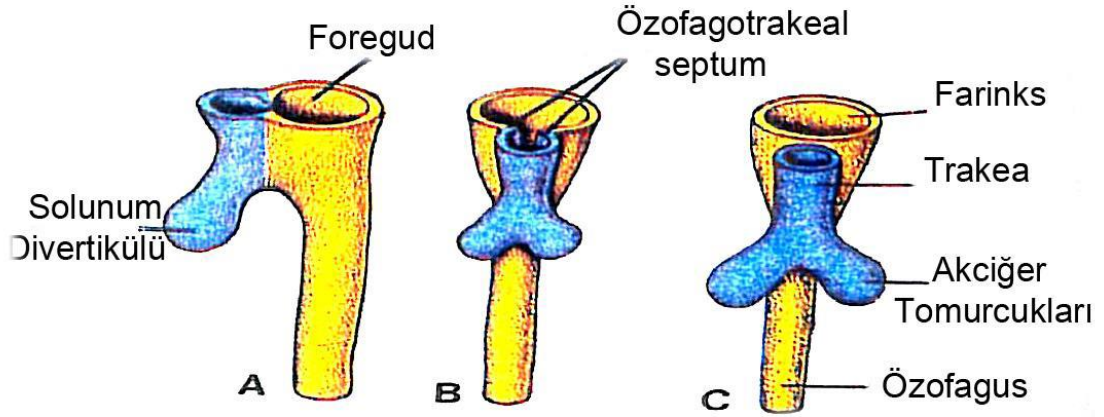
kauçuğun sertleştirilmesi şeklinde ilk kauçuk dilatatörler üretilmiştir. 1895 yılında bizmut macununun bulunması ile kontrastlı radyolojik çalışmalar yapılmış ve 1902 yılında Chevalier Jackson'un distalden aydınlatmalı özofagoskopu icat etmesi sonucunda koroziv özofagus yanıklarında yeni bir dönem başlamıştır. Böylece özofagus yaralanması ile başvuran hastalarda erken dönemde tanı konulup tedavilerinde yeni yöntemler uygulanabilir olmuştur. Antibiyotiklerin 1940'larda, steroidlerin de 1950'lerde tedaviye eklenmesi ve yaralanmanın erken dönemlerinde profilaktik dilatasyon yapılmaya başlanması ile darlık olgularının insidansında belirgin azalma görülmüştür (12,13,14). Günümüzde fiber-optik endoskopik incelemeler ile erken müdahale olanağı olmasına rağmen, halen kostik yanıklarda antibiyotik tedavisi, steroid tedavisi, özofagus stenti kullanımı, endoskop zamanı veya sıklığı, özofagus dilatasyonu metodu ve de özofagus replasmanı gerekliliği ile ilgili tam bir tedavi veya korunma yaklaşımı sağlanabilmiş değildir (10).

## **2.1. Özofagus Embriyolojisi**

Embriyo 3 haftalıkken faringeal barsak ile ön barsağın birleşim yerinin ventral duvarında trakeobronşiyal divertikül oluşur. Bu sırada embriyo 3 mm boyutundadır ve 10 adet somit görülmektedir. Özofagotrakeal septum özofagusun dorsal kesiminde endodermal hücrelerin birleşmesi ile oluşur.

Böylece ön barsağın proksimal kısmının ventralinden primordiyal hava yolları ile dorsalinden özofagus gelişmeye başlar (Şekil-1). İki ayrı kanal haline gelen ancak hala birbiriyle devamlılık gösteren tek bir tüp halindeki özofagus ve trakea bir yandan boyca uzarken bir yandan da birbirlerinden ayrılır.

Ayrılma süreci gestasyonun 36. gününde tamamlanır (15).



**Şekil 1. Özofagusun Embriyolojik Gelişimi**

Bu gelişim sırasında özofagusun endodermal katı hızlı bir şekilde proliferasyon olarak lümeni kapatır, daha sonra rekanalizasyon olur 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 (5,16). Epitel hızla proliferasyon olurken 4. hafta sonrasında lümen tamamen kapanmakta ancak 8. hafta sonunda içi boş organ haline almaktadır (17). Çevre mezenter dokusundan meydana gelen dıştaki kas tabakasının üst 2/3 kısmı çizgilidir ve vagus siniri ile inerve edilir. Alt 1/3 özofagus ise düz kastan oluşmuştur ve splanik pleksustan inerve olur (5,16,18).

## **2.2. Özofagus Histolojisi**

Özofagusun yapısı diğer gastrointestinal yapılardan serozasının olmaması ile ayrılır. Bunun dışında duvar yapısı ve yapıyı oluşturan katmanların düzeni diğer lümenli organlardan farklı değildir. Mukoza tabakası, submukoza, musküler tabaka ve adventisya tabakası olmak üzere 4 tabakadan oluşmuştur (15,17,19).

### **2.2.1. Tunica Mucosa**

Özofagusun lümeni mukozayla ve bu mukoza, çok katlı ve non-keratinize yassı epitel ile döşelidir. Mukozada özofagokardiyak bez olarak adlandırılan alveolar

seröz bezlere krikoid kıkırdak ile 5. trakeal halka arasında rastlanır. Hipofarinks ve özofagus arasındaki geçiş kolayca fark edilmez. Özofagus mukozasının düzgün yüzeyi, daha koyu renkli ve kabarık mide mukozasından rahatlıkla ayrılabilir. Özofagusun yassı epiteliyle midenin kolumnar epiteli arasındaki geçiş, objektif olarak tanınabilen referans noktasıdır ki buraya Z hattı denir. Normalde bireylerde Z hattı alt özofagus sfinkterinin bulunduğu seviyededir. Mukoza tabakası; lamina propria, lamina muscularis ve tela submucosadan oluşur (19).

**Lamina Propria:** Midenin lamina propriasına benzer şekilde, özofagus mukozasının lamina propriası da gözenekli, elastik ve kollajen lif ağından oluşan esnekliği az, hücreden fakir gevşek bağ dokusundan meydana gelir. Farinkste ince bir tabaka halinde olan lamina propria özofagusta daha hacimlidir ve küçük kan damarlarını, terminal lenfatikleri, folikülleri, müköz tip özofageal bezleri ve terminal özofagusta da kardiyal bezlerini andıran bezleri içerir.

**Lamina Muscularis:** Özofagusun 1/3 üst bölümünde bulunmaz. Mukozanın lamina muscularis tabakası kısa düz kas liflerinden oluşmuş ince bir tabakadır ve faringoözofageal bileşkenin 6-8 mm aşağısından başlar. Bu kas demetleri özofagus duvarı boyunca transvers doğrultuda yerleşmişlerdir. Mukozal katlantılar hipofarinkste oblik bir düzende bulunur. Faringoözofageal bileşkenin hemen altında bu düzende bir değişiklik meydana gelir ve lamina muscularis mukozal katlantıları lümenine doğru 3 ya da 4 adet geniş, longitudinal katlantı oluşturur. Özofagusun alt ucunda da yapısal değişiklikler meydana gelir. Burada büyük boyutlara ulaşan lamina muscularis, kasıldığında dalga şeklini alan çok sayıda küçük transvers katlantı oluşturur (19,20).

**Tela Submucosa:** Tela submucosa tabakası, mukozayla kas tabakası arasında yer alır. Farinksteki tela submucosa, aponevroz işlevi gören sağlam bir kılıftır ve mide ile özofagus duvarındaki daha gevşek yapıdaki tabakadan farklıdır. Bu yerleşimdeki tela submucosanın yapısını elastik ve kollajen lifler içeren bağ dokusu, kapiller damarlar, lenfatik kanal ağı, submukozal sinir ağı ve derin müköz bezler oluşturur (19,20). Tela submucosada bezlerin ve düz kasların fonksiyonlarını idare eden plexus nervorum submucosus (Meissner plexusu) bulunur (21).

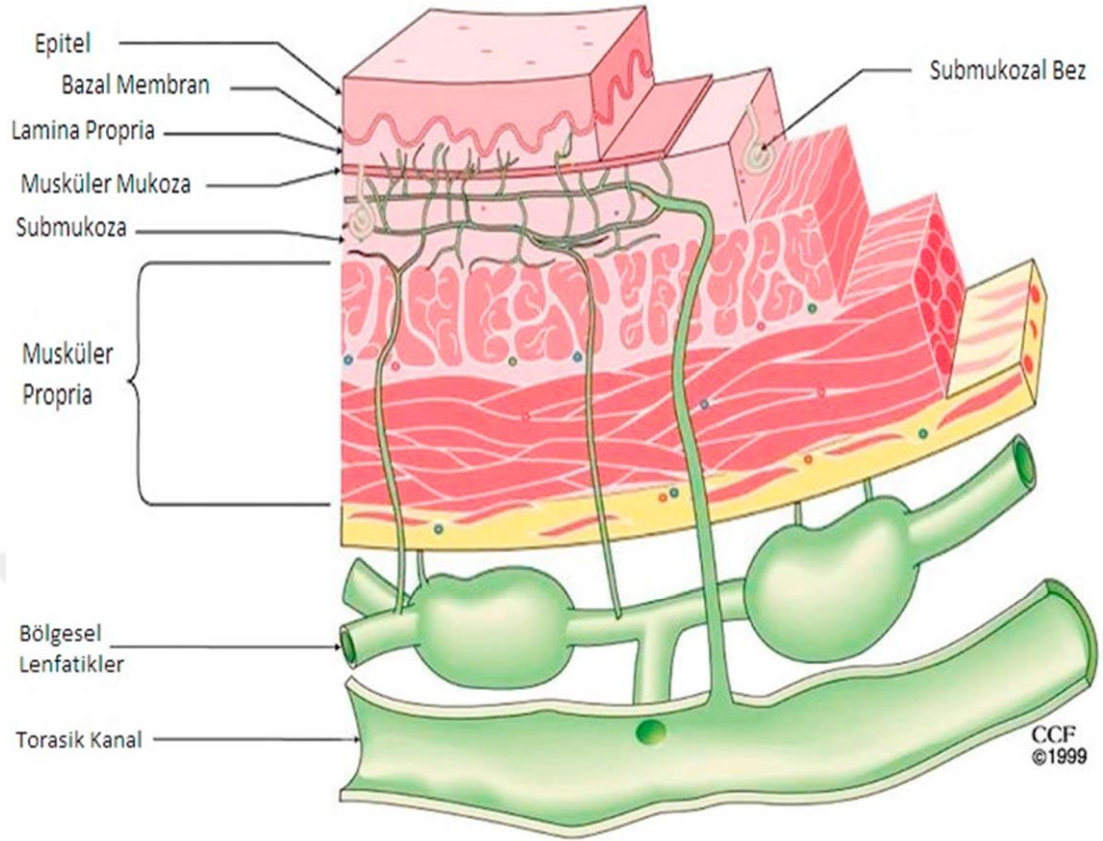
### **2.2.2. Tunica Muscularis**

Özofagus duvarında içte sirküler, dışta longitudinal olmak üzere iki farklı kas tabakası bulunur. Longitudinal kas tabakası krikoid kıkırdağın üst kenarından ve aritenoit kası örten sağlam bir submukoza dokusu olan özofagusdan kaynaklanır. Longitudinal kaslar, özofagus duvarını kesintisiz olarak saran çok sayıda, yassı, ince kas demetlerinden oluşmuştur. Kas lifleri özofagustan aşağıya doğru mide girişine kadar uzun bir mesafe kat eder. Bu kas lifleri midenin ön ve arka duvarlarında kısmen transvers şekilde seyrederek. Longitudinal kaslar özofagogastrik bileşken sonra mide duvarındaki kaslarla devam eder. Sirküler kaslar, farinks kaslarının en aşağıdaki parçası ve yutmanın istemli kontrolünün en alt noktası olan krikofaringeal kasın devamıdır. Krikoid kıkırdağın seviyesinden başlar ve özofagusu tümüyle sararak aşağı doğru devam eder. Bu kaslar özofagusun hiçbir yerinde kapalı halka şeklinde değildir ve uçları üst üste binmiş halkalar halindedir. Özofagusun alt ucuna doğru sirküler tabakanın iç yüzünde, mukoza ve submukoza kaldırıldıktan sonra bunların altında görülebilecek olan biraz daha farklı, iplik benzeri kas lifleri vardır. Bunlar; kısa, ince, seyrek ve düzensizce dağılmış, X veya Y şeklinde sonlanan liflerdir. Fakat bu lifler hiçbir zaman devamlılık gösteren bir tabaka ve fasiküler bir ağ oluşturmaz (20,21). Sirküler ve longitudinal seyirli kas katmanları arasında plexus nervorum myentericus (Auerbach plexusu) yer almaktadır. (21)

### **2.2.3. Tunika Adventisya**

Gevşek bağ dokusundan oluşan bu katman, özofagusu örter ve komşu yapılara bağlar. Paraözofageal doku, küçük damarları, lenfatik kanalları ve sinir liflerini içerir. Özofagusun serozasının olmaması kolay delinme ve sonucunda mediastinit tehlikesini doğurmaktadır. Özellikle torasik özofagusta bu çok belirgindir (21).





Şekil 2. Özofagus Histolojik Yapısı (22).

### 2.3. Özofagusun Anatomisi

Özofagus sindirim sisteminin farinksten sonra gelen mediasten ve diyaframı geçtikten sonra kardiya bölgesinde mideyle birleşen dinamik, musküler ve tübüler bir organdır. Özofagusun üst sınırı krikoid kıkırdağın alt sınırından geçip, 6. servikal vertebra hizasından başlayıp 11. torakal vertebra hizasında mideyle birleşir. Özofagus; servikal, torakal ve abdominal olmak üzere üç kısma ayrılır (19,20,23). Özofagusun üç yerinde darlık vardır. Üst kısımdaki darlık krikofaringeal kas tarafından oluşturulur ve özofagusun en dar yeridir. İkinci darlık, sol ana bronşun aortik arkı çaprazladığı bölgeye komşu özofagus kısmındadır. En alttaki darlık, diyafram hiatusundadır ve alt özofagus sfinkter mekanizması tarafından oluşturulur (19,20,23).

### 2.3.1. Özofagusun Bölümleri

Özofagus anatomik olarak faringo-özofageal, servikal, torasik ve abdominal kısımlardan oluşur.

**Pars Cervicalis:** 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 “nervus Laryngeus recurrens”, “carotis” kılıfları ve sol yanda tiroid bezinin sol lobudur (24).

**Pars Thoracica:** Üst sınırı sternumun “incisura jugularis” inden geçirilen yatay bir çizgi ile gösterilip, 2. ve 10.torakal vertebralar arasında uzanır. Bu kısım arkada; 5. torakal vertebra düzeyine kadar direkt olarak torakal vertebraların önünde bulunur, daha aşağıda “aorta thoracica”, “ductus thoracicus”, “vena azygos”, “vena hemiazygos”, sağ yanda “arteriola intercostales”, sempatik sistemin “pars thoracica” sı, sol yanda “arteria subclavia sinistra”, “arteria carotis communis sinistra” ile komşuluk yapar (24).

**Pars Abdominalis:** Özofagus diyaframın arka kısmında onuncu torasik vertebra hizasındaki “hiatus esophageus” adı verilen boşluktan 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 “truncus 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 (24).

### 2.3.2. Özofagusun Damar ve Sinirleri

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

Özofagusun venleri submukoza ve özofagusun dışında olmak üzere iki yerde ağ yapar. Bu ağlardan gelen venöz kan 'vena thyroidea inferior', 'vena azygos' ve 'vena hemiazygos' aracılığı ile 'vena cava superior'a, özofagusun en alt kısmına ait venöz kan ise 'vena gastrica sinistra' aracılığı ile 'vena porta'ya dökülür. Özofagusun arter ve veninde olduğu gibi özofagusun kendine ait bir lenf sistemi de yoktur. Özofagusun lenfatikleri kas tabakasını delip özofagus duvarı içerisinde uzunlamasına bir seyir gösterir. Özofagusun 1/3 üst kısmının lenfatikleri derin servikal, 1/3 orta kısmının lenfatikleri mediastinal, 1/3 alt kısmının lenfatikleri ise çölyak lenf düğümlerine akar.

Özofagusun sinirleri vagustan ve sempatik zincirden gelir. 'nervus larengeus recurrens'ler Özofagusun 1/3 üst bölümündeki çizgili kasların inervasyonundan sorumludur. Bu üst bölüm aynı zamanda 9, 10, 11. kafa çiftlerinden ve sempatik zincirden dallar alır. Parasempatikleri 'nervus 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 aktivitedeki inhibisyona, sfinkterlerde ve kan damarlarında da kontraksiyona neden olur (24).

### **2.3.3. Özofagus Sfinkterleri**

Üst özofagus sfinkteri, krikoid kıkırdak seviyesinde krikofaringeal kasın özofagus etrafında bir halka yaparak aynı kıkırdağa tutunması ile oluşmuştur. Üst özofageal sfinkterin başlıca görevi lümen içindeki maddelerin oral kavite ve larinkse regürjitasyonunu engelleyerek boğulma ve aspirasyondan korumaktır (25).

Alt özofagus sfinkteri gerçek bir sfinkter yapısında değildir. Mide ve özofagus arasında yüksek bir basınç zonu oluşturan bu sfinkter, mide içeriğinin özofagusa reflüsünü önleyen en önemli oluşumdur (25).

### **2.4. Özofagusun Fizyolojisi**

Özofagus, besinleri ağız boşluğundan mideye ulaştırmakla görevli bir organdır. Bu işlevi koordineli peristaltik kasılmalar sayesinde yerine getirmektedir.

Yutma işlemleri orofarinkste başlatılıp pons ve medulla oblongata tarafından yönetilen özofagusun peristaltik kasılmaları ile başlar. Kasılma başlamasıyla glottis kapanır ve solunum inhibe olur. Üst özofageal sfinkter gevşer ve besin özofagusa geçer. Bu iletiyi sağlayan peristaltik kasılmalar ve yer çekimidir. Primer peristaltik hareket yutma merkezinden kaynaklanan vagal lifler tarafından kontrol edilir. İstirahat halinde 10-20 mmHg basınçla kapalı halde bulunan alt özofageal sfinkter peristaltik dalga ile açılır. Primer peristaltik hareketlerle besinlerin tamamı mideye ulaştırılmazsa lümen içi gerginlik tarafından uyarılan özofagus duysal liflerinden kaynaklanan sekonder peristaltik dalgalar başlar. Bu hareketler özofagusun intrinsek nöronları ile kontrol edilir. 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 geri kaçmasını engelleyen bir yapıdadır. Peristaltizm belli bir noktaya geldiğinde alt özofageal sfinkter gevşemekte, böylece besinler bir engelle karşılaşmadan mideye ulaşmaktadır (26,27).

## **2.5. Özofagusun Koroziv Madde Yanıkları**

Koroziv maddeler, temas halinde hem histolojik, hem de fonksiyonel olarak zarar veren maddelerdir. Ülkemizin önemli halk sağlığı sorunlarından birisi, asit ya da alkali özellikteki maddelerin içilmesiyle oluşan koroziv özofajittir (28). Koroziv maddelere bağlı gelişen özofagus yanıkları, sıvı ve granül formlardaki güçlü alkali veya asit maddelere bağlı gelişmektedir (29).

Sülfirik asit ve hidroklorik asit gibi asitler ve çoğunlukla (%75-90) potasyum hidroksit (KOH), sodyum hidroksit (NaOH) ve sodyum hipoklorit gibi kuvvetli alkaliler bu yanıkların oluşmasına sebep olur. Vakaların büyük çoğunluğu (%80) 5 yaş altındaki çocuklardır (6,30,31,32). Asit maddenin içimi sonrası %6-20 oranında yanık oluşmaktadır. Alkali maddelerle karşılaştırıldığında, bu düşük oranın sebebi özofagusun hafif alkelen pH'ya ve bu maddelerin hızlı geçiş zamanına sahip olmalarıdır.

Son yıllarda evlerde temizlik amacıyla yaygın olarak kullanılan yağ çözücü, kireç çözücü, lavabo açıcı, tuz ruhu, bulaşık deterjanı ve parlaticısı, çamaşır suyu gibi maddelerin ortada bırakılması çocuklar için büyük tehlikeler oluşturmaktadır.

Bulaşık makinelerinde kullanılan deterjanlar; sodyum karbonat, sodyum silikat ve sodyum tripolifosfat gibi maddelerin ilavesiyle daha alkali hale getirilmiş deterjanlardır. Bu maddelerin pH'ları 10.5-13 arasındadır, bu nedenle bulaşık makinesi deterjanları oral alımı takiben özofagus yanıklarına neden olabilirler (33). Bulaşık makinesi parlaticıları gibi parlaticılar sitrik asit ve beraberinde koku maddeleri içeren pH'sı 2,5 olan iritan maddeler olup özofagusta ciddi hasara neden olmazlar (34). Yumuşatıcılar kuaterner amonyum yapısında bileşikler olup katyonik deterjanlardır ve %5-15 oranlarında katyonik aktif madde içermektedir. Katyonik deterjanlar anyonik ve noniyoniklere nazaran daha toksik maddelerdir ayrıca % 7,5'un üzerindeki konsantrasyonlarda ağız, farinks ve özofagusta yanıklarına neden olabilirler (35). Subkostikler; kireç çözücüler, yağ çözücüler, tuvalet-banyo temizleyicileri, lavabo açıcılarıdır (34). NaOH doğada yaygın olarak bulunması ve ucuz yolla elde edilebilmesi nedeniyle, temizlik maddelerinde yaygın olarak kullanılmakta ve özofagus yanıklarına neden olan kimyasalların başında gelmektedir (33). Sodyum hipoklorit yani çamaşır suyu % 3-6 (genellikle % 5,4) arası değişen konsantrasyonlarda evlerde yaygın olarak kullanılan bir temizlik maddesidir. Konsantrasyonuna ve temas süresine göre hafif iritan ya da yakıcı etkili olabilir (34).

Yakıcı maddeye bağlı 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 yakıcı madde bile ağır yanıklar oluşturabilmektedir. Kristal haldeki alkaliler mukozaya yapışarak derin ağız içi ve üst özofagus yanıklarına neden olabilmektedir (34,35).

Asidik ajanlar koagülasyon nekrozu oluşturur. Koagülasyon nekrozu sonrasında skar dokusu oluşur ve bu da hasarı geciktirip penetrasyonu kısıtlar. Skar dokusundan dolayı asidik ajanların alkali ajanlara göre daha az hasar oluşturduğu

bilinmektedir. Orofarinks ve özofagusun alkali Ph'da olması ve asidik maddenin hızlı transiti özofagus ve farinksin asit bileşiklerle hasarlanmasını kısıtlar. Bundan dolayı asidik maddelerin özofagustan ziyade mideye hasar verdiği düşünülür ancak çok konsantre sülfirik asit ya da hidroklorik asit özofagus mukozasını penetre eder ve vakaların % 50 sinde ciddi hasara yol açar (34,35).

**Tablo 1. Başlıca Koroziv Maddeler ve Elde Edilebilir Ticari Formları, Kullanım Alanları\***

<b>Koroziv Madde</b>	<b>Elde Edilebilir Ticari Form, Kullanım Alanları</b>
Sülfirik asit	Piller, endüstriyel temizlik maddeleri, metal kaplama maddeleri
Oksalik asit	Tiner, boya çıkarıcılar, metal temizleyicileri
Hidroklorik asit	Çözücüler, metal temizleyicileri, antipas bileşikler
Fosforik asit	Tuvalet temizleyicileri
Sodyum hidroksit	Lavabo açıcılar, sabun üretim hammaddesi
Potasyum hidroksit	Ocak temizleyicileri, çamaşır deterjanları
Sodyum karbonat	Sabun üretimi, çiftliklerde meyve kurutma
Amonyak, amonyum hidroksit	Ev temizlik maddeleri
Sodyum hipoklorit	Çamaşır suyu, beyazlatıcı, ev temizlik maddeleri
Sodyum polifosfat	Endüstriyel deterjanlar
Potasyum permanganat	Dezenfektanlar, saç boyaları

\* Grossfeld JL, O'Neill JA, Jr, Fonkalsrud EW, et al. Pediatric Surgery, 6th edition. Mosby Inc. 2006: s.1083

Gastrointestinal sistemdeki hasarın derecesi içilen maddenin konsantrasyonuna, miktarına, tipine ve mukozayla temas süresine bağlıdır. Kristal haldeki koroziv maddeler muköz membranlara yapışmaya meyillidir ve genellikle orofarinks ve üst özofagusta yanıklara neden olurlar (33). Asit solüsyonlar, kötü tatlarından ve temas sonrası yakıcı etkilerinden dolayı, intihar girişimleri dışında, hemen çıkarılmaya çalışılırlar. Alkali solüsyonlar ise, tatsız ve kokusuz oldukları için koruyucu refleks uyarılmadan yutulurlar. Özofagusun faringeal ve servikal parçalarının güçlü kas yapıları nedeniyle sıvı buradan hızla geçer ve genellikle ilk derin yanık torakal özofagusun başında sternal çentik hizasında görülür. İkinci derin yanık da bronkoortik darlıktan geçerken oluşabilir. Ancak çocuklarda bu olay

genelde kazayla olduğundan dolayı yutulan miktar sınırlıdır ve özofagus dokusu ile birleşerek orta özofagus seviyesinde sınırlanır (38,39,40).

### **2.5.1. Koroziv Özofagusta Klinik ve Yaklaşım**

Kostik madde içilmesi sonrası çocuklarda çok az semptom ve belirti oluşur. Sadece dörtte birinde belirgin belirtiler oluşur. Sıklıkla bulantı, kusma, yutma güçlüğü, mukozal kanamalar ve solunum yollarını da etkilediği takdirde solunum sıkıntısı bulguları ile başvururlar (41,42,43). Hasarın ciddiyeti içilen maddenin çeşidine ve konsantrasyonuna bağlı olarak değişir. Orofarengeal bulgu olmaksızın oluşan özofageal yanıklar sadece %5 civarında meydana gelmekte ve tedavi gerektirmemektedir. Belirti ve semptomlar orofarenkste meydana gelen inflamasyonla mukozal ödemin neden olduğu ağız ve retrosternumda ağrıdır. Yutma güçlüğü ve tükürüğünü yutamama farinksin posteriorunda veya özofagusun proksimal kısmında çok ciddi hasar oluştuğunu gösterir. Çok nadir de olsa özofagus perforasyonu ve buna bağlı mediastinit, peritonit ve şok tablosu gelişebilir (10,44,45,46).

Kostik madde içimi sonrası öncelikle diğer acil durumlarda da olduğu gibi havayolu açıklığını sağladıktan sonra oksijenizasyonun ve kardiyovasküler sisteminin stabil olmasını sağlamak esastır. Daha sonra alınan kostik maddenin içeriği ve konsantrasyonu belirlenmeli ve zehir danışma merkezleri aranarak onaylanmalıdırlar. Alınan hikâye ve yapılan fiziksel inceleme eğer şüpheli ise üst gastrointestinal endoskopik inceleme yapılmalıdır. İlk 24-48 saate fiber-optik endoskopi tercih edilmelidir (10,47,48).

Özofagusun teknesyum işaretli sukralfat radyonükleik incelemesi de yapılabilir ve sukralfat adezyonunun olmaması belirgin hasarın meydana gelmediği anlamına gelmektedir (49).

Yapılan endoskopi ile meydana gelen hasarın derecesi belirlenmektedir. Endoskopik bulgulara göre koroziv özofagusun derecelendirilmesi tablo 2' de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Koroziif Özofagus Hasarının Endoskopik Derecelendirilmesi\***

Derece	Endoskopik bulgular
0	Normal
I	Mukozal ödem ve hiperemi
IIa	Doku kırılmalığı: kanama; eroziv veziküler lezyonlar, eksuda veya beyaz membranlar; yüzeysel ülserler
IIb	IIa'ya ek olarak; derin, aralıklı veya çevresel ülserasyon
IIIa	Yer yer küçük nekroz alanları; kahverengi, siyah veya gri renk değişikliği alanları
IIIb	Yaygın nekroz

\* Grossfeld JL, O'Neill JA, Jr, Fonkalsrud EW, et al. Pediatric Surgery, 6th edition. Mosby Inc. 2006: s.1084

Endoskopi esnasında üçüncü derece yanık veya çepeçevre bir hasar görüldüğü takdirde endoskopi hemen sonlandırılmalı ve tedaviye hemen başlanmalıdır. Stridorun eşlik ettiği faringeal yanıklarda havayolu obstrüksiyonuna neden olabileceğinden endoskopi kontraendikedir. Boyun, göğüs ve karın direk grafileri çekilmelidir. Ateş, sepsis ve akut karın bulguları varsa perforasyonu gösterebilmek için suda çözünür opak madde ile özofagogram çekilmelidir. Perforasyonun düşünülmediği diğer durumlarda ise tedavi protokolünün belirlemesi amacıyla özofagogram 10–14 gün sonra çekilmelidir (10).

Birinci derece yanığı olan hastalar için özel bir tedavi gerekli değildir. Oral beslemeye sıvılarla başlanır. Orta dereceli (IIa) veya ağır (IIb ve IIIa) hasar, striktür oluşumunu engellemeye yönelik ek tedavi gerektirir (50). Derecesi IIIb olan hasar çocukluk çağında ender görülüp, genelde intihar girişiminde bulunmuş adölesanlarda görülür. Yaygın nekroz ve perforasyon halinde, özellikle mide de hasarlı ise, acil cerrahiye ihtiyaç duyulabilir (51).

Hastaya 14 gün içinde yapılan kontrastlı özofagogramda striktür oluştuğu görülürse hasta dilatasyon programına alınmalıdır. Dilatasyon için; civalı bujiler, fleksible bujiler, rehber telli metal bujiler veya çeşitli balonlu dilatatörler kullanılmaktadır. Dilatasyonlar mutlaka çok dikkatli yapılması gerektiği gibi ilk dilatasyon körleme yapılmamalıdır. Dilatasyon yapılan hastalarda kötü prognostik faktörler; 3.derece özofagus yanıkları, özofagusta ülser oluşmuş hastalar, fibrotik striktürlü hastalar, 5cm'den daha uzun segmentte striktür oluşmuş hastalar ve 9–12 ay boyunca dilatasyona rağmen cevap alınamayan hastalardır.



Dilatasyona cevap vermeyen olgularda cerrahi yapılmalıdır. İzole veya lokal striktür gelişen hastalara cerrahi rezeksiyon ve uç-uca anastomoz yapılabilir. Son yıllarda silikon veya politetrafloroetilen içeren özofagus stentleri kullanılabilir. En az altı hafta boyunca özofagusta tutulması gereken stentler özofagusta aşırı inflamasyon veya gastroözofageal reflüye neden olabilmektedir. Uzun dönemde akalazya, karsinom veya Barrett's özofagus gibi hastalıkların 15 ile 40 yıl içinde gelişebileceği bildirilmiştir (52).

Diğer cerrahi teknikler ise; kolon interpozisyonu, gastrik pull up transpozisyonu ve jejunal interpozisyonudur. Bu tür ameliyatların morbidite ve mortalite riskleri olmakla birlikte uzun dönmedeki karsinom riski ile kıyaslandığında daha düşük kabul edilmektedir(10).

## 2.6. Yara İyileşmesi

Doku üzerinde meydana gelen travma ile başlayan, düzenli hücresel ve biyokimyasal olaylar sonucu dokuyu eski konumuna getirmeye çalışan doku cevabıdır. Yara iyileşmesi sürecinde inflamasyon, proliferasyon ve remodeling fazları meydana gelmektedir.

**İnflamasyon Fazı:** İnflamasyon fazı, yara iyileşmesinin ilk aşamasıdır. Yaralanma akabinde yara bölgesindeki yıkıma uğramış damarlar daralır. Bu daralmadan 10-15 dk sonra başta histamin olmak üzere lökotrienler, prostoglandinlerin etkisi ve kininlerin de katkısıyla vazodilatasyon gözlenir. Kapiller kaçak ve permeabilitede artış olur. Kompleman faktörleri olan 3a ve 5a kapiller kaçağı artırır ve aynı zamanda nötrofiller ve monositler için kemoatraktan olarak görev alır. Yara oluşur oluşmaz trombositlerde degranulasyon oluşur, kompleman ve pıhtılaşma kaskadı aktive olup hemostaz için fibrin pıhtısını oluşturur (53). Yara bölgesine ilk gelen inflamatuvar hücreler arasında nötrofiller çoğunluktadır. Lökositler, endotel hücre membranlarındaki intraselüler adezyon molekülleri ve kendi hücre yüzeylerindeki integrinlerin etkileşimiyle yara alanına yaklaşır. Kanda dolaşan monositler yara bölgesine göç edip makrofajlara dönüşür. Makrofajların ürettiği sitokinler ve immunomodulatorler anjiogenezis, fibroblast migrasyonu ve proliferasyonu, kollajen üretimi ve yara kontraksiyonu ile ilişkilidir. Makrofaj ve

lenfositler yaklaşık 7 gün kalır ve inflamasyonun uzamasına dair bir stimulan olmadıkça giderek azalır. Lenfositler makrofajlar gibi hem inflamatuvar hem de proliferatif fazda bulunur. İnflamasyon, koruyucu ve tamir mekanizmaları ile ortadan kaldırılamazsa doku hasarına sebep olur. Sonuçta fibrozis ve doku harabiyeti oluşur (54,55,56,57).

**Proliferasyon Fazı:** Travmadan 48-72 saat sonra başlayıp ortalama 3-6 hafta kadar devam edebilir (58). Proliferasyon fazı kapiller yatak, fibroblast, kollajen, makrofaj, fibronektin ve hyaluronik asitten oluşan granülasyon dokusu ile karakterizedir. Bu fazda kompleks sitokin ağı tarafından düzenlenen anjiogenezis, fibroplazi ve epitelizasyon hakimiyeti bulunur. Bu fazdaki olayların temel hücresi fibroblasttır (59).

**Maturasyon Fazı:** Yara iyileşmesinin en uzun aşamasıdır. Yaranın granülasyon dokusuyla dolup keratinosit migrasyonu ile reepitelizasyon sağlanmasından sonra başlar. Kollajen üretimi yaralanmadan sonra ortalama 21. güne kadar sürekli artar. Yara iyileşmesinin erken döneminde kollajen fibrilleri düzensiz bir şekilde dizilmişlerdir. Bu, iyileşmenin erken döneminde yüksek kollajen miktarına rağmen yara kuvvetindeki zayıflığın nedenidir. 21. gün ile 6. hafta arasında yara kuvvetinin arttığı dönemde gerçekleşen asıl olay, kollajenin yıkımı ve yeniden düzenlenmesidir. Skarın yeniden düzenlenmesi ve olgunlaşması yaklaşık 12 aya kadar devam etmekle beraber, skar hiçbir zaman yaralanmamış normal doku gücüne kavuşamaz (60,61,62).

## 2.7. Hypericum Perforatum (Sarı Kantaron)

Halk arasında “sarı kantaron, binbirdelik otu” olarak da bilinen Hypericum perforatum bitkisi, Türkiye’de ve Avrupa’da yaygın yetişen yabancı bir bitkidir. H.perforatum, Hypericaceae (Guttiferae) familyasından olup bu familyanın Türkiye’de 89 türü yetişir. Bunların 43’ü ise endemiktir (63). Hypericum, „huper“ ve „eikon“ sözcüklerinin birleşiminden oluşan ve doğa-üstü anlamına gelen yunanca bir kelimedir. Bu bitkinin, çiçeklenme dönemi yaklaşık olarak Saint John gününe (24 Haziran) denk geldiği için hristiyanlar bitkiye “Saint John“un otu” (St. John“s wort) ismini vermişlerdir (64). MÖ 1540 yıllarında Paracelsus tarafından, bitkinin zihinsel

bozuklukları tedavi etmeke kullanıldığı bildirilmiştir. Culpeper tarafından da 1652 yılında ilk kez melankoli tedavisinde kullanıldığı rapor edilmiştir. Bitki çeşitli ülkelerde halk arasında zihinsel hastalıklar, hidrofobi, tetani, paralizi, spastik paralizi, spinal konvülsiyon, spinal irritasyon, nevralsji, koksalsji, menopozal nevroz, hipokondriyazis, aşırı duyarlılık, baş ağrısı, boyun tutulması gibi bazı rahatsızlıklarda da kullanıldığı bildirilmektedir (8). Ülkemizde de halk arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. İştah açıcı, kas gevşetici, balgam ve idrar söktürücü, kurt düşürücü, gastrit ve ülser tedavisi, idrar yolu enfeksiyonlarında kullanıldığı bildirilmiştir. Ayrıca bitkiden saf zeytinyağıyla beraber hazırlanan yağ ise haricen antiseptik ve özellikle yanık yaraları başta olmak üzere yara iyileştirici olarak kullanılmaktadır (9).

Bitkinin çiçeklenme döneminde çiçek ve tomurcukları veya toprak üstü kısımlarından hazırlanan 'Hypericiherba' adı ile Avrupa Farmakopesi'nde yerini almıştır. Bitki, %2-5 oranında flavonoller-biflavonlar, %0.05-1 oranında uçucu yağ, %0.05-0.15 oranında naftodiantron türevleri (bunların %80-90'ı hiperisin ve psödohiperisin), floroglusinoller, fenolik asitler, steroller, A ve C vitaminleri, antrakinonlar, proantosiyanidinler, karotenoidler, karbolik asitler, ksantonlar, kumarin, bazı aminoasitler ve reçine içermektedir (65).

Hypericum Perforatum'un yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla birçok araştırma yayınlanmıştır. Yara üzerinde hidrasyonu sağlayarak jelatinimsi nemli bir ortam oluşturur. Böylece re-epitelizasyonu destekler, nekrozu azaltır ve bakterilere karşı bir bariyer oluşturur (66,67). Yara bölgesinde TGF- $\beta$  seviyelerini azalttığı, bu sayede de ülserasyon ve nekrozda gerileme olduğu saptanmıştır (68). Mitotik aktiviteyi arttırmadan fibroblast migrasyonunu ve stimölasyonunu arttırarak kollajen sentezini arttırmaktadır (69).Bitkinin genel görüntüsü Şekil 3'te sunulmuştur.



**Şekil 3. H. Perforatum L. Bitkisinin Genel Görüntüsü**

### **2.8. Saf Zeytinyağı**

Zeytinyağı içerdiği antiinflamatuvar ve antioksidan özellikteki maddeler ve vitaminler nedeniyle tıpta kullanılagelmiş bir üründür. Fenolik bileşenlerinin; antiinflamatuvar, antimikrobial, antioksidan, cilt koruyucu ve endotel fonksiyonunu iyileştirici etkileri vardır. Antiinflamatuvar etkisi, major bileşenleri olan eritrodil, beta sitosterol ve squalene, minör bileşenlerinden fenolik bileşenlerine bağlıdır (70,71,72).

Cicerale ve arkadaşları fenolik bileşenlerinin antiinflamatuvar etkisini tromboksanB2, lökotrienB4 ve araşidonik asit salınımını azaltıp ve COX1, COX2 aktivitesini de inhibe ederek gösterdiğini belirtmişlerdir (70).

Saf zeytinyağının antiinflamatuvar ve doku rejenerasyonunu artırıcı özellikleri sayesinde yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri mevcuttur. Saf zeytinyağı yara

iyileşmesini hızlandırır, internal (örneğin peptik) ve eksternal (örneğin deri) ülserlerde iyileşmeyi hızlandırır (73,74).

Deneyimizde kullandığımız kantaron yağı, 'Hypericum Perfoatum' bitkisinin saf zeytinyağında belli koşullarda bekletilmesiyle elde edilmektedir. Dolayısıyla kantaron yağının yara iyileşmesi üzerindeki etkileri içerdiği saf zeytinyağından da kaynaklanmaktadır.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Araştırma Yeri ve Ortamı

Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulunun

16/01/2018 tarih ve 7 karar nolu onayı ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezinde gerçekleştirildi. Çalışmamızda 8 er adet ağırlıkları 250-350 gr arasında değişen Sprague dawley cinsi, cinsiyet ayrımı olmayan ratlarla 4 grup şeklinde çalışıldı. Deney hayvanlarının histopatolojik incelemeleri ise Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. % 12,5 NaOH çözeltisi de KTÜ Biyokimya Anabilim Dalı'nda hazırlatıldı.

#### 3.2. Deney Hazırlığı ve Yapılışı

Araştırmada 8'er adet ağırlıkları 250-350 gr arasında değişen Sprague dawley cinsi, cinsiyet ayrımı olmayan ratlardan oluşan 4 grup kullanıldı. Deney süresi 3 hafta olarak belirlendi. Ratlar koroziv özofagus yanığı oluşturulmadan önce 12 saat aç bırakıldı. Oda ısısı +22 + - 2 °C 'de sabit tutuldu. Ratlar kafeslerde 4'erli ve altlarında talaş olacak şekilde barındırıldı. Deney sürecinde, gelişimleri için ihtiyaç duydukları iyonları alabilmeleri için çeşme suyu ve standart yapay fare yemi ile beslendi. Kontrol ve bakımları aralıksız ve düzenli yapıldı. Anestezi için 50 mg/kg ketamin hidrojen klorür ve 10 mg/kg xylazin HCl intraperitoneal olarak uygulandı. Özofagus yanık modeli oluşturmak için % 12,5 NaOH kullanıldı. Yanık oluşturmak için de 3 fr fogarti sonda ile 4.0 fr nelaton sonda kullanıldı.

#### 3.3. Deney Grupları

Deney hayvanları her grup 8 hayvandan oluşacak şekilde 4 grup oluşturuldu. Çalışma gruplarının şematik gösterimi tablo 3 te sunulmuştur.

1. grup sham grubu,
2. grup kontrol grubu, yalnızca koroziv özofagus oluşturulan grup,

3. grup koroziv özofagus oluşturulup kantaron yağı verilen grup,
4. grup yalnızca kantaron yağı verilen grup olarak belirlendi.

**Tablo 3. Çalışma Gruplarının Şematik Gösterimi**

<b>Deney ve Kontrol Grupları</b>	<b>Grup Başına Hayvan Adedi</b>
Grup 1 Sham Grubu	8
Grup 2 Kontrol grubu Özofagusta korozyon oluşturulan grup	8
Grup 3 Özofagusta korozyon oluşturulan+kantaron yağı verilen grup	8
Grup 4 Kantaron yağı verilen grup	8

Koroziv özofagus yanık modeli oluşturulacak olan gruplarda ratlara intraperitoneal olarak uygulanan anestezinin akabinde 3 fr fogarti sonda

özofagustan geçirilip mideye indirilerek midede balonu şişirildi, daha sonra 4fr nelaton sonda yardımıyla özofagusa 0.5 cc %12.5 NAOH verilip 60 sn beklendikten sonra aspire edilip izotonik seum (%0,9 NaCL) ile yıkandı, fogarti sondanın balonu indirilerek çıkarıldı ve 12 saat aç bırakıldıktan sonra doğal beslenmesi sağlandı. Ratların gruplara ayrılması ve koroziv özofagus oluşturma yöntemi şekil 4 ve 5 te sunulmuştur.



**Şekil 4. Ratların Gruplara Ayrılması**



**Şekil 5. Koroziv Özofagus Oluşturma Yöntemi**



### **3.4. Deney Sonrası Bakım ve İnceleme**

Bütün deneklere girişimden sonraki üç gün oral 200 mg dozunda parasetamol verildi. Deney yapıldıktan sonraki günden itibaren 21 gün boyunca grup 3 ve grup 4'e gavaj yoluyla özofagusu 2 cc sarı kantaron yağı verilerek, hayvanların beslenmesine çalışma süresince standart yem ve su ile devam edildi. Sakrifikasyon üçüncü haftanın sonunda kuyruk veninden verilen 150 mg/kg pentobarbitürat ile sağlandı. Distal özofagus inceleme amacı ile eksize edilerek histopatolojik işlemler uygulandı. Histopatolojik inceleme için Hemotoksilen-Eosin ile hazırlanan preparatlarda hasarlanma; enflamasyon, fibroz ve nekroz derecelendirilmesi yapılarak değerlendirildi.

### **3.5. Histopatolojik inceleme**

Alınan distal özofagus biyopsi örnekleri %10'luk formalin solüsyonu içerisinde fikse edilerek patoloji laboratuvarına gönderildi. Materyallerin tamamına enine kesit yapıldı ve doku takibine alındı. Doku takibinden sonra parafin bloğa gömülen dokulardan 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin ile boyandı. Bu kesitler ışık mikroskopisinde incelendi. Histolojik incelemede hasarlanmanın derecesi; enflamasyon, fibroz ve nekroz varlığı incelenerek derecelendirildi. Histolojik inceleme parametreleri tablo 4 'te sunulmuştur.

**Tablo 4. Histolojik İnceleme Parametreleri (3).**

İnflamasyon derecelendirmesi:
Gr 0: İnflamasyon yok
Gr 1: Mukozal - submukozal inflamatuvar reaksiyon
Gr 2: Mukoza, submukoza ve muskularis propriada inflamatuvar reaksiyon
Gr 3: Adventisya dahil özofagus duvarının tüm katlarında inflamatuvar reaksiyon
Fibroz derecelendirmesi:
Gr 0: Fibrozis yok (normal olarak mukoza ve submukozada gevşek bağ dokusu izlenir)
Gr 1: Mukoza ve submukozada artmış fibroblast proliferasyonu
Gr 2: Mukoza ve submukoza yanı sıra muskularis propria tabakasını da kısmen veya tamamen ortadan kaldıran artmış fibroblast proliferasyonu
Gr 3: Adventisya dâhil özofagus duvarının tüm katlarında artmış fibroblast proliferasyonu
Nekroz derecelendirmesi:
Gr 0: Nekroz yok
Gr 1: Mukozal yüzey epitelinde erozyon - nekroz
Gr 2: Mukoza ve submukozayı kısmen veya tamamen içeren nekroz
Gr 3: Mukoza ve muskular mukozanın yanı sıra muskularis propriayı da kısmen veya tamamen içeren nekroz

### **3.6. İstatistik Hesaplamalar**

Bu çalışmanın verileri Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 istatistik paket programına aktarılarak analiz edilmiştir. Dokuların; inflamasyon, fibroz ve nekroz düzeyleri ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) cinsinden sunulmuştur.

Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlanamadığından dolayı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Bağımsız üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında normal dağılım koşulu sağlanamadığından Kruskal Wallis testi kullanıldı. Post hoc karşılaştırmalar ise Bonferroni ile test edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızda cerrahi olarak kostik özofagus hasarı oluşturulan ve oluşturulmayan ratların özofagus distal kısımları işlemden sonraki 21. günün sonunda çıkarılarak histopatolojik incelemeleri yapıldı. Deney süresince toplam 32 rat kullanıldı.

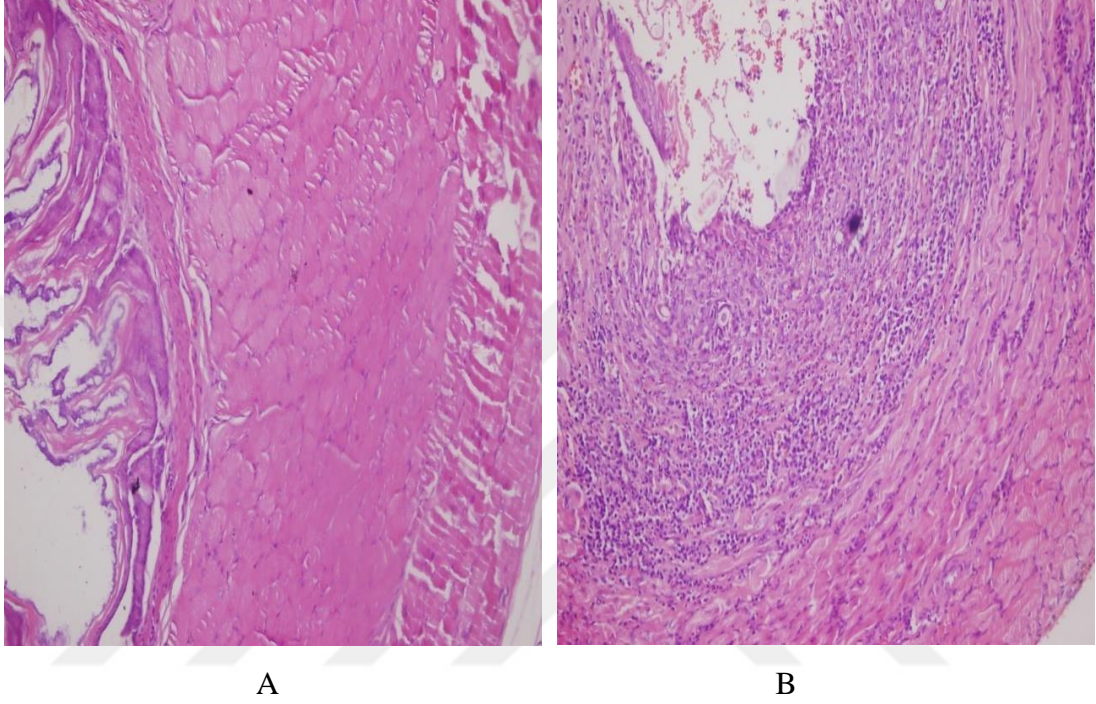
Çalışma süresince grup II 'den iki tane (post-operatif ikinci, beşinci gün), grup III 'den iki tane (üçüncü ve altıncı gün) ve grup IV 'den de bir tane (onuncu gün) olmak üzere toplam beş rat 21.günü tamamlayamayıp çeşitli nedenlerden dolayı (cerrahi komplikasyonlar, buna bağlı yeterli beslenememe veya ileri nekroz ve özofagus perforasyonuna bağlı) kaybedildi.

Histopatolojik incelemede hasarlanma; inflamasyon, fibroz ve nekroz varlığı ve derecelendirmesi açısından değerlendirildi. Yapılan histopatolojik inceleme sonuçları tablo 4 te sunulmuştur. 1. Grup olan sham grubunun ve 4. Grup olan sadece kantaron yağı verilen grubun histopatolojik olarak inflamasyon, fibroz ve nekroz dereceleri 0 olarak değerlendirilmiştir. 2. grup olan özofaguslarında korozyon oluşturulan ve 3. grup olan özofaguslarında korozyon oluşturulup 21 gün boyunca kantaron yağı içirilen grupların histopatolojik değerlendirmeleri tablo 5' te sunulmuştur.

**Tablo 5. 2. Grup ve 3. Grubun Histopatolojik İnceleme Sonuçları**

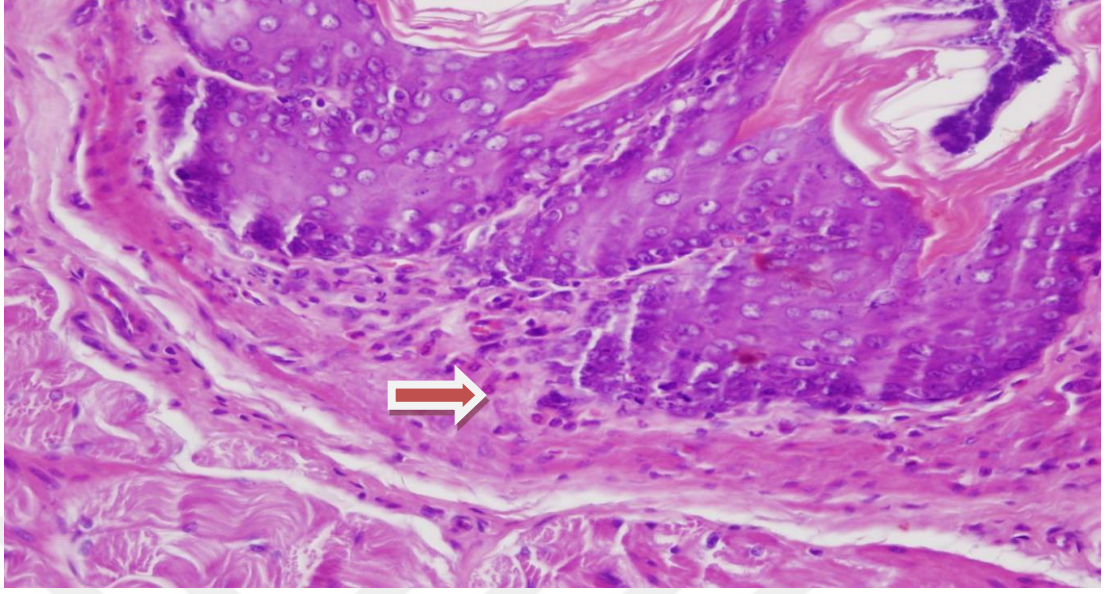
	<b>İnflamasyon</b>	<b>Fibroz</b>	<b>Nekroz</b>
2A	3	1	3
2B	3	3	2
2C	1	2	0
2D	2	2	0
2E	2	2	1
2F	3	3	1
3A	0	0	0
3B	0	0	0
3C	1	0	0
3D	0	0	0
3E	0	0	0
3F	0	1	0

Histopatolojik inceleme için yapılan spesmenlerde gruplar içerisindeki sayılar da alfabetik harflerle belirtilmiştir. Deneyin 21. gününde sakrifiye edilen rat gruplarının histopatolojik değerlendirmelerinin spesmen görüntüleri şekil 6 ve 7 de sunulmuştur.



**Şekil 6. 1. ve 2. Grup Özofagusun Histolojik Görünümü (H-E X 200)**

Şekil 6 A'da gösterilen grup 1-A normal özofagusun histolojik görünümü olup, B 'de gösterilen grup 2-B özofagusun histolojik görüntüsünde; adventisya dahil özofagus duvarının tüm katlarında inflamatuvar reaksiyon ve fibroblast proliferasyonu ayrıca mukoza ve submukozayı kısmen içeren nekroz mevcuttur.



**Şekil 7. Grup 3-C Özofagusun Histolojik Görünümü (H-E X 400)**

Şekil 7’de görülen grup 3-C’ye ait spesmenin histopatolojik değerlendirmesinde mukozal - submukozal inflamatuvar reaksiyon hücreleri görülmektedir.

İnflamasyon, fibroz ve nekroz bulgularının yüzde dağılımı grupların kendi içlerinde de ayrı olacak şekilde hesaplandı ve Tablo 6, 7, 8’de sunuldu.

**Tablo 6. İnflamasyon Derecesinin Gruplar Arasında Yüzelik Dağılımı**

GRUP	İnflamasyon Dereceleri							
	0		1		2		3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1	8	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
2	0	0,0	1	16,7	2	33,3	3	50,
3	5	83,3	1	16,7	0	0,0	0	0,0
4	7	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

**Tablo 7. Fibroz Derecesinin Gruplar Arasında Yüzdelerik Dağılımı**

GRUP	Fibrozis Dereceleri							
	0		1		2		3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1	8	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
2	0	0,0	1	16,7	3	50,0	2	33,3
3	5	83,3	1	16,7	0	0,0	0	0,0
4	7	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

**Tablo 8. Nekroz Derecesinin Gruplar Arasında Yüzdelerik Dağılımı**

GRUP	Nekroz Dereceleri							
	0		1		2		3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1	8	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
2	2	33,3	2	33,3	1	16,7	1	16,7
3	6	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
4	7	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Grupların kendi içinde inflamasyon fibroz ve nekroz için ayrı ayrı istatistik hesaplamaları yapıp, ayrıca gruplar arasında ikişerli karşılaştırmalar yapılmıştır. Gruplar arası ikili karşılaştırmada karşılaştırma sayısı 6 olduğundan Bonferoni düzeltmeli Mann-Whitney testine göre P değeri  $0.05 / 6 = 0.0083$  bulunmuştur. Tüm gruplar arasında yapılan ortalama ve standart sapmaları tablo 9-10-11 de sunulmuştur.

**Tablo 9. Grupların Toplam İnflamasyon Derecelerinin Ortalama ve Standart Sapmaları**

Grup	n	( ortalama±ss)	p
1	8	0.00±0.00	<0.001
2	6	2.33±0.82	
3	6	0.16±0.41	
4	7	0.00±0.00	

**Tablo 10. Grupların Toplam Fibroz Derecelerinin Ortalama ve Standart Sapmaları**

Grup	n	( ortalama±ss)	p
1	8	0.00±0.00	
2	6	2.16±0.75	<0.001
3	6	0.16±0.41	
4	7	0.00±0.00	

**Tablo 11. Grupların Nekroz Derecelerinin Ortalama ve Standart Sapmaları**

Grup	n	( ortalama±ss)	p
1	8	0.00±0.00	
2	6	1.16±1.17	0.001
3	6	0.00±0.00	
4	7	0.00±0.00	

Tüm gruplar arasında yapılan ortalama ve standart sapmalarına göre p değeri hepsinde 0,05 ten küçük bulunmuştur yani gruplar arasında inflamasyon, fibroz ve nekroz açısından anlamlı fark bulunmuştur. Grupların kendi arasında ikili karşılaştırılmaları tablo 12, 13, 14 'te sunulmuştur.

**Tablo 12. İnflamasyon Açısından Gruplar Arası İkili Karşılaştırma**

Grup	p
1-2	0,001*
1-3	0,248
1-4	1,000
2-3	0,003*
2-4	0,001*
3-4	0,280

\*p<0,008

İnflamasyon açısından ikili gruplar arasında yapılan karşılaştırmada 1. grupta 2. grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca 2. grupta, 3. grup ve 4. grup arasında da anlamlı fark bulunmuştur.

**Tablo 13. Fibroz Açısından Gruplar Arası İkili Karşılaştırma**

Grup	P
1-2	0,001*
1-3	0,248
1-4	1,000
2-3	0,003*
2-4	0,001*
3-4	0,280

\*p<0,008

Fibroz açısından ikili gruplar arasında yapılan karşılaştırmada 1. grupta 2. grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca 2. grup, 3. grup ve 4. grup arasında da anlamlı fark bulunmuştur.

**Tablo 14. Nekroz Açısından Gruplar Arası İkili Karşılaştırma**

Grup	P
1-2	0,010
1-3	1,000
1-4	1,000
2-3	0,022
2-4	0,014
3-4	1,000

\*p<0,008

Nekroz açısından ikili gruplar arasında yapılan karşılaştırmada p değeri 0.008 den büyük olduğundan anlamlı fark bulunmamıştır.



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

19. yüzyılda güçlü bir kostik madde olan NaOH'in endüstrinin bir yan ürünü olarak ortaya çıkmasından önce özofagus yanığı olguları daha nadir olarak bildirilmekteydi. Daha sonra temizlik ajanı yapımında kullanılmasıyla günlük hayata giren bu koroziv maddeler, teknolojinin artmasıyla da çeşitli formlarda her eve yerleşerek tehlike unsuru olmaya başlamıştır (75). Ülkemizde geniş bir koroziv özofajit serisinde özellikle Ege bölgesinde görülen özofagus yanıklarının %94 'ünde sodyum hidroksite bağlı geliştiği bildirilmiştir (26).

Gelişmekte olan ülkelerde piyasada mevcut koroziv etkili bu maddelerin üretim dağıtım ve satışının yeterince kontrol edilememesi veya açıkta satılan ve içeriği tam belli olmayan bu kimyasalların, ekonomik kaygılar nedeniyle en ucuzu arayan ailelerin pet şişelerde veya güvenli kapakları olmayan kutularda evlerinde bulundurmaları koroziv maddeye maruziyetin temel hazırlayıcı nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl binlerce çocuk özofagus yanık ve komplikasyonlarının etkisi altındadır. Gelişmiş ülkelerde ailelere çeşitli eğitim programlarının uygulanması, paketleme ve saklamada koruyucu önlemlerin alınması, ayrıca güçlü koroziv maddelerin serbestçe satılmasına çeşitli yasal kısıtlamaların getirilmesiyle koroziv özofagus yanığı sıklığının %75 oranında azaldığı bildirilmiştir (2,11,76).

Ülkemizde kesin insidansı bilinmemekle birlikte kliniğimize yıllık koroziv madde içme şikayetiyle başvuran olgu sayısı 90 civarındadır. Başvuruların mevsimsel dağılımında farklılık olup, özellikle geleneksel temizlik dönemlerinde (bayram öncesi, ilkbahar) başvuru sıklığı artmaktadır. Mutaf ve arkadaşlarının (40) 1975-1992 yılları arasında ege bölgesindeki hastalardan oluşan serisinde 932 özofagus yanığı olgusunun başvurduğu bildirilmiştir. Olguların 241'inde özofagustaki yanığın derin ve çepeçevre olduğu belirtilmiştir. Di Castanzo ve arkadaşları (47) koroziv özofagus ile başvuran 70 hastaya endoskopi yapmışlar ve 7 hastada tüm özofagusta derin yanık ve masif hemoraji, 6 hastada ülserasyon, fokal nekroz ve 19 hastada da basit inflamasyon olduğunu tespit etmişlerdir. 2008 yılında da İstanbul'da yapılan retrospektif bir çalışmada, hastaların % 73.3 'ünde endoskopide patoloji saptanmayıp, % 26.7 'sinde endoskopik olarak patoloji

saptanmıştır (77). Genel olarak bakıldığında, koroziv madde içen çocukların % 35-85 'inde özofagusta farklı derecelerde yanıkların oluştuğu bildirilmektedir.

Yanığa bağlı hasarın derecesi; içilen maddenin cinsine, konsantrasyonuna, temas süresine ve sonrasında olabilecek sekonder enfeksiyonlar ile ilişkili olmaktadır (78). Yaralanmanın birinci ve ikinci haftalarında submukozal damarlarda tromboz ve buna bağlı nekroz ve ödemde artış izlenir. Üçüncü haftadan itibaren fibroblastların submukozaya yerleşmesiyle, fibrozis ve hasarlanmanın derecesine göre darlık gelişebilir. Klinikte en çok korkulan komplikasyon olan striktür oluşumu vakaların %25-50 'sinde ortaya çıkan en önemli komplikasyondur. Günümüzde medikal tedavinin yararı tartışmalı olmakla birlikte tedavinin temeli, iltihabi reaksiyonun ve striktür gelişmesinin önlenmesidir (79,80).

Koroziv özofagus yanığı sebebiyle oluşan darlıkların tedavisi 1700'lerde başlamıştır. O yıllarda antegrad özofagus dilatasyonu amacıyla kayganlaştırılmış balina kemiği gibi ilkel aletler kullanıldığına dair bilgiler de bulunmaktadır.1837 yılında kauçuğun sertleştirilmesiyle ilk kauçuk dilatatörler üretilmiştir. 1895 yılında bizmut macununun bulunması ile kontrastlı radyolojik çalışmalar yapılmış ve 1902 yılında Chevalier Jackson'un distalden aydınlatmalı olan özofagoskobu icat etmesiyle koroziv özofagus yanıklarında yeni bir dönem başlamıştır. Böylece özofagus yaralanması ile başvuran hastalarda erken dönemde tanı konulabilmiş ve tedavilerinde yeni yöntemler uygulanabilir olmuştur (12,14,81).

Koroziv madde içimi sonrası özofagusta yanık olan olgularda akut dönemde çoğunlukla kabul gören tedavi yaklaşımı; öncelikle ağızdan beslenmenin kesilmesi, intravenöz sıvı tedavisi ve antibiyoterapi uygulanmasıdır. Akut dönemi atlatan hastalarda karşımıza çıkabilecek başlıca ve en önemli komplikasyon özofagus darlığı olmaktadır (78). Özofagus yanıklarında darlık gelişimiyle ilgili tedavilerde klinikler arasında farklılıklar mevcuttur. Karnak ve arkadaşlarının (82) 1976-1995 yılları arasında koroziv içimi sonrası başvuran 282 hastada yaptıkları değerlendirmede; hastaların % 67 'sinde alkali madde alımına bağlı olarak darlık geliştiğini görmüşlerdir. Tiryaki ve arkadaşları (83) %37 olduğunu, Anderson ve arkadaşları da (84) darlık oranlarının % 38 olduğu şeklinde değerlendirmişlerdir.

N-asetilsistein, penisilamin, heparin, hidrokspirogestron, östradiol, metilprednisolon, E vitamini, ozon terapisi, interferon gama ve indometazinin

inflamasyonu, tromboz oluşumunu, fibroblast profilersasyonunu, kollojen sentezini önledikleri ve striktür oluşumunu azalttıkları deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (31,85,86). 1970 lerde Beta- aminopropionitritin de özofagus korozyonu sonrası striktür oluşumunu önlediği tespit edilmiştir. Fakat yüksek toksisite nedeniyle insanlarda kullanılmamaktadır. Antikoagülan, antitrombotik ve endotel koruyucu etkisi olan heparinin de alkali özofagus korozyonunda submukozal vasküler trombozu ve likefaksiyon nekrozunu önleyerek striktür oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Dezavantajı kanama zamanını artırmasıdır (87,88).

Sodyum hipoklorit ile özofagus yanığı oluşturulan tavşanlarda penisilin ve kortikosteroid kullanımı ile striktür oluşumunun ve enfeksiyona bağlı komplikasyonların azaldığı gösterilmiştir. Kortikosteroidlerin dezavantajı, sıvı retansiyonu ve hipertansiyona neden olmasıdır (89). Ayrıca ağır yanıklı hastalarda, steroid tedavisinin perforasyon bulgularını gizlediği, enfeksiyonu kolaylaştırdığı ve darlık gelişimini engellemekte yetersiz kaldığı da ileri sürülmüştür (90). Yapılan retrospektif çalışmalarda da steroidler ile ilgili farklı görüşler sunulmuştur. Howell ve arkadaşları yapmış olduğu 361 kişilik çalışmada steroid verilen ve verilmeyen hastalarda stenoz gelişimi oranı %19'a karşı %41 olarak saptanmıştır (91).

Oakes ve arkadaşları da yapmış olduğu çalışmada kortikosteroid kullanımının kullanmayanlara oranla anlamlı bir fayda sağlamadığını saptamıştır (92).

Günel ve arkadaşları (93) özofagus yanıklarında E ve C vitaminleri gibi antioksidanları kullanarak, kollajen sentezinin azaldığını ve darlık oluşumunun engellendiğini deneysel olarak göstermişlerdir.

Thompson yaptığı bir çalışmada, kolşisinin kollajen maturasyonunu bozan bir ilaç olduğunu ve hayvan deneylerinde özofagus striktürünü önlediğini göstermiştir (87).

Berthet ve Di Constanzo (3), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) ile yaptıkları iki ayrı çalışmada EGF ve ardından IFN- $\gamma$  uygulamalarının koroziv özofagus yanığında stenoz oranını belirgin oranda azalttığını göstermişlerdir.

Bir çalışmada da koroziv özofagus yanığı oluşturulan ratlarda, omeprazol ve E vitamininin histopatolojik ve biyokimyasal etkileri araştırılmış olup, özellikle

erken fazda etkili olduğu, geç dönemde ise skar gelişimini azalttığı tespit edilmiştir (94).

Geniş serilerde yapılan çalışmalarda alkali madde içimi sonrası özofagusta %24 oranında yanık gelişmekte ve bunların %12-35'inde striktür ortaya çıkmaktadır. Histopatolojik olarak alkali maddeler lipidleri sabunlaştırıp hücrelerde dehidratasyon, protein ve kollajen koagülasyonuna sebep olarak sonuçta likefaksiyon nekrozu ile birlikte mukoza, submukoza ve muskularis propriada yoğun inflamasyon ve likefaksiyona neden olur. Komşu damarlarda iskemik nekroza yol açarak bakteriyel ve fungal kolonizasyona sebep olurlar (95,96). Buna karşın asit ve alkali ajanların yaptığı hasar oluşum ve sonuç bakımından birbirinden farklıdır. Asitler ise; özofagusun skuamoz epitelinin aside dirençli olması, visköz alkali solüsyonlarla karşılaştırıldığında asitlerin özofagustan hızla geçmesi ve özofagusta tükürük ile seyreltilmesi nedeniyle daha az özofagus hasarına sebep olurlar (97,98).

Pek çok ajan ile ilgili, koroziv özofagus yanıklarının tedavisinde olumlu deneysel sonuçlar alınmış olsa da henüz klinik uygulamaya girmiş yeni bir tedavi protokolü geliştirilememiştir. Biz alışmamızda tedavi protokollerinin halen tartışmalı olduğu ve belirli bir standarta oturtulamamış olan koroziv özofagusu erken dönemde tedavi edebilecek bir yöntem geliştirmek ve bunun için de kantaron yağını koroziv özofagusda yanığın ilerlemesi ve striktür gelişmesini engellemeyi amaçladık.

Çalışmamızda yanık modelinin oluşturulması için belirlenen NaOH' in seçilme nedeni; klinikte karşılaşılan koroziv özofajit tablosunun %75-90'ından potasyum hidroksit, sodyum hidroksit ve sodyum hipoklorit gibi alkalilerin neden olmasıdır (35).

Çalışmamızda kantaron yağının seçilme nedeni; yapılan literatür taramasında bunun etkisi üzerine klinik ve deneysel çalışmaların oldukça az ve yetersiz olduğundandır. Kantaron yağının alkali koroziv özofagus yanıklarının tedavisi ve sekonder oluşabilecek olan hasarın engellenmesindeki etkinliğini araştırmayı amaçlayarak, yeni bir tedavi seçeneği ve yeni tedavi arayışlarına ışık tutması planlanmıştır.

Hypericum perforatum bitkisi üzerinde yapılan farmakolojik çalışmalar çoğunlukla bitkinin antidepresan etkisi üzerine olmuştur. Hafif ve orta şiddette depresyon için kullanımı dikkat çekmiştir (99,100). Yapılan araştırmalarda bu

bitkinin antiviral (14), antimikrobiyal (101), antibakteriyel (102), analjezik (103), hepatoprotektif (104), gastroprotektif (105) etkilerinin de olduğu gösterilmiştir.

Bir kaç çalışmada, sistemik uygulama sonrasında in vivo anti-inflamatuar özellikleri belgelenmiştir. İn vitro çalışmalar *H.perforatum* ekstresinin inflamatuvar reaksiyon sürecindeki bazı basamakları inhibe ettiğini göstermiştir (105,106,107).

Prisacaru ve arkadaşlarının (108) yaptığı deneysel bir çalışmada, sıçanlarda oluşturulan termal yanıklarda 21 gün boyunca topikal olarak *Hypericum perforatum* ekstresinden elde edilen merhem kullanılarak sonucunda merhemin antibakteriyel, antioksidan ve antiinflamatuvar etkileriyle önemli yara iyileştirici etkisine sahip olduğu ve klinikte kullanımının güvenli olduğunu ortaya koymuştur.

Yücel ve arkadaşlarının (109) yaptığı bir çalışmada, yüzeysel yara ve yanıkları olan gönüllü hastalara 40 gün süreyle uygulanan *Hypericum perforatum* ekstresinden hazırlanan merhemin antimikrobiyal, antiinflamatuvar etkisi, fibroblast motilitesini stimüle etmesi ve keratinosit farklılaşmasını sağlamasından dolayı yara iyileşmesinde önemli olumlu etki sağladığı gösterilmiştir.

*Hypericum perforatum*' un normal dozlarda nispeten yan etkilerinin az olduğu bilinmektedir. Genel olarak en sık görülen yan etkileri gastrointestinal semptomlar, alerjik reaksiyonlar, baş dönmesi, konfüzyon, huzursuzluk, uyuşukluk ve ağız kuruluğudur (110,111). Bu etkiler genellikle hafif, orta veya geçici olmaktadır (112).

Biz de çalışmamızda kantaron yağının inflamasyonu azaltması, rejenerasyonu hızlandırması, özofagus duvarında kaygan yüzey oluşturarak çeşitli patojenlerin yaraya penetre olmasını engelleme özelliklerinden dolayı, koroziv özofagus tedavisinde kullandık.

Çalışmamızda 2. grup olan kontrol grubu (özofagusta korozyon oluşturulan) ve 3. grup (özofagusta korozyon oluşturulup kantaron yağı verilen) arasında histopatolojik incelemede istatistiksel olarak inflamasyon ( $p=0,003$ ) ve fibrozis ( $p=0,003$ ) açısından anlamlı nekroz ( $p=0,022$ ) açısından anlamsız sonuç bulunmuştur.

Korozyon oluşturulup kantaron yağı verilen grupta inflamasyon ve fibroz yalnızca birer denekte ve en düşük derecede görülmüş olup nekroz görülmemiştir.

Yalnızca korozyon oluşturulan kontrol grubunda ise her bir denekte değişik derecelerde inflamasyon fibröz ve nekroz görülmüştür.

Sonuç olarak;

Koroziv özofagus tedavisinde günümüzde halen yanığı ve komplikasyonlarını azaltacak net bir tedavi yöntemi mevcut değildir. Kantaron yağının yanık ve yarada inflamasyonu azaltması, fibroblast göçünü engellemesi, bakteri ve çeşitli mikroorganizmaların invazyonunu engellemesi, yan etkilerinin az olması ayrıca kolay bulunup, ucuz olması ve kullanım kolaylığı açısından da klinikte de kullanılabilir olabileceği düşünülmektedir. Saf zeytinyağı ile üretilen Hypericum perforatum ekstresinin özofagus yanığında kullanılarak hasarın erken dönemde tedavisi ve ileride oluşabilecek komplikasyonları azaltılabileceği mümkün görülmüştür.

## 7. KAYNAKLAR

1. Miller AJW, Numanoglu A, Rode H. Caustic strictures of the esophagus. Pediatric Surgery 6th edition, 2006;1082-92
2. Christensen HBT. Epidemiology and prevention of caustic ingestion. Acta Pediatric 1994;83:212.
3. Berthet B, Costanzo J, Arnaud C, Choux R, Assadourian R. Influence of epidermal growth factor and interferon G on healing of oesophageal burns in the rat. British J Surg 1994; 81:395-8.
4. Hugh T.B, Kelly M.D. Corrosive ingestion and the surgeon. J Am Coll Surg 1999;189:508-22.
5. Koltuksuz U, Mutus HM, Kutlu R, Ozyurt H, Cetin S, Karaman A, et al. 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.
6. 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.
7. Adam JS, Brick HG. Pediatric caustic ingestion. Ann Otorhinolaryngol 1982; 91: 656-658.
8. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. Herbal Medicine. Expanded Commission E monographs: Integrative Medicine Communications; 2000.
9. Baytop T. Therapy with medicinal plants in Turkey (Past and Present). 1999.
10. Grossfeld JL, O'Neill JA, Jr, Fonkalsrud EW, et al. Pediatric Surgery, 6th edition. Mosby Inc. 2006
11. Spitz L, Lakhoo K. Caustic ingestion. Arch Dis Child 1993;68:157-8.
12. Tucker JA, Yarrington CT. The treatment of caustic ingestion. Otolaryngol Clin North Am 1979;12:343-50.
13. Mutaf O. Çocuklarda kostik özofagus yanıkları. Pediatrik Cerrahi Dergisi 1988;2:69-85.
14. Jackson C. Bronchoscopy: Past, present and future. J Med N Engl 1928;199:758-63.

15. Başaklar C. Konjenital özofagus atrezisi ve trakeoözofagial fistül. Bebek
16. Sadler, T.W., Langman's medical embryology. 2011: Lippincott Williams & Wilkins
17. Başaklar C (Çeviri editörü) Langman Medikal Embriyoloji. Ankara: 2005.
18. Ashcraft, K.W., et al., Pediatric surgery. Philadelphia (PA): Saunders, 2005
19. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Surgical anatomy and technique. 2nd edition, New York: Springer-Verlog Inc; 2000.
20. Orringer MB, Zuidema GD. The esophagus. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders;1996.
21. Ovale, W.K. and P.C. Nahirney, Netter's essential histology. 2013: Elsevier Health Sciences
22. [http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/hematologyoncology/esophageal-cancer/images/figure-1\\_thumb.jpg](http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/hematologyoncology/esophageal-cancer/images/figure-1_thumb.jpg)
23. Odar V. Anatomi ders kitabı. Ankara: 1984
24. Yıldırım M: Topografik Anatomi, Ö.B., İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000, p.204-208
25. SOLAK, H., Göğüs ve Kalp Damar Hastalıkları Cerrahisi, 1992.
26. Yiğit R. Sindirim sistemi, kontrol sistemleri, sindirim ve boşaltım fizyolojisi. İstanbul: 2001.
27. Guyton AC. Tıbbi fizyoloji. İstanbul: 1986.
28. Karaoğlu A. Önder, Ö.Ö., Akut korozif özofajit: 108 olgunun değerlendirilmesi. Turk J Gastroenterol 1998; 1:55-60
29. Millar AJW, Cywes S: Caustic strictures of the esophagus, in O'Neill J, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG (eds): Pediatric surgery. Mosby-Year Book inc. p: 969-979, 1998
30. Adam JS, Brick HG. Pediatric caustic ingestion. Ann Otorhinolaryngol 1982; 91: 656-658.
31. Gehanno P, Guedon C. Inhibition of experimental esophageal lye strictures by pensilamin. Arch Otolaryngol 1981; 107: 145-147.



32. 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.
33. Kirsh MM, Ritter F. Caustic ingestion and subsequent damage to the oropharyngeal and digestive passages. *Ann Thorac Surg* 1976; 21:74-82
34. Hawkins, D.B., M.J. Demeter, and T.E. Barnett, Caustic ingestion: controversies in management. A review of 214 cases. *The laryngoscope*, 1980. 90(1): p. 98-109
35. Peter M, L.-A.M., Eisenstein., Caustic injury to the upper gastrointestinal tract. In *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 6th edition W. B. Saunders company, 1998, 335-42
36. Friedman, E., Caustic ingestions and foreign bodies in the aerodigestive tract of children. *Pediatric clinics of North America*, 1989. 36(6): p. 1403-1410
37. Ein, S.H., B. Shandling, and C.A. Stephens, Twenty-one year experience with the pediatric gastric tube. *Journal of pediatric surgery*, 1987. 22(1): p. 77-81
38. Leape LL, Ashcraft KW, Scarpelli DG, Holder TM. Hazard to health-liquid lye. *N Engl J Med* 1971; 284:578-81.
39. Hijazeen R. Corrosive burns of the upper gastrointestinal tract among Jordanian children, *The Annals of Saudi Medicine* 1998;18:173-5.
40. Mutaf O. Çocuklarda kostik özofagus yaralanmaları. Basaklar C. *Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları*. 1.baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006. 395-409.
41. Somuncu S, Cakmak M, Erdogan S, Caglayan O, Akman H, Kaya M. Trapidil, an inhibitor for phosphodiesterase and platelet-derived-growth factor, ameliorates corrosive esophageal burn in rats. *Tohoku J Exp Med.*; 207(3): 203–8, 2005
42. Chiu HM, Lin JT, Huang SP, Chen CH, Yang CS, Wang HP. Prediction of bleeding and stricture formation after corrosive ingestion by EUS concurrent with upper endoscopy. *Gastrointest Endosc.*; 60(5): 827–33, 2004
43. Dogan Y, Erkan T, Cokugras FC, Kutlu T. Caustic gastroesophageal lesions in childhood: an analysis of 473 cases. *Clin Pediatr (Phila).*; 45(5): 435–8, 2006
44. Ashcraft KW, Holcomb GW, Murphy JP. *Pediatric Surgery*. Fourth edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005.

45. Oakes DD, Sherck JP, Mark JBD. Lye ingestion: Clinical patterns and therapeutic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 83: 194, 1982
46. Curtis JA, Cormode E, Laski B, Toole J, Howard N. Endocrine complications of topical and intralesional corticosteroid therapy. *Arch Dis Child*; 57: 204, 1982
47. Di Constanzo J, Noirclerc m, Jouglard J, Escoffier JM, Cano N, Martin J, Gauthier A. New therapeutic approach to corrosive burns of the upper gastrointestinal tract *Gut*; 21: 370, 1980
48. Othersen BH Jr, Parker EP, Smith CD. The surgical management of esophageal stricture in children. *Ann Surg*; 207:590, 1988
49. Millar AJ, Numanoglu A, Mann M, Marven S, Rode H. Detection of caustic oesophageal injury with technetium 99m-labelled sucalfate. *J Pediatr Surg*. 2001 Feb;36(2):262–5.
50. Naef AP, Savary M, Ozzello L. Columnar lined lower esophagus: An acquired lesion with malignant predisposition: Report of 140 cases of Barrett's esophagus with 12 adenocarcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 70: 826, 1975
51. Marshall F. Caustic burns of the esophagus: Ten-year results of aggressive care. *South Med J*; 72: 1236, 1979
52. Gs Arul, D Parikh, Oesophageal replacement in children, *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90:7 –12
53. Tredget EE, Nedelec B, Scott PG, Ghahary A (1997) Hypertrophic scars, keloids, and contractures. The cellular and molecular basis for therapy. *Surg Clin North Am* 77(3):701–730
54. Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, Kon M (1999) On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review. *Plast Reconstr Surg* 104(5):1435–1458
55. Hynes RO. Integrins: a family of cell surface receptors. *Cell* 1987; 48 : 54954
56. Werb Z, Banda MJ, Jones PA. Degradation of connective tissue matrices by macrophages: proteolysis of elastin, glycoproteins and collagen by proteinases isolated from macrophages. *J Exp Med* 1980;152:1340– 52.
57. Cohen IK, Diegelman RF, Dorne RY, et al. Wound healing. In: Greenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT, et al, editors. *Surgery: scientific principles and practice*. third edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1993. p. 86.

58. Slemp AE, Kirschner RE (2006) Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management. *Curr Opin Pediatr* 18(4):396–402
59. Seppa H, Grotendorst G, Seppa S, Schiffmann E, Martin GR. Platelet-derived growth factor in chemotactic for fibroblasts. *J Cell Biol* 1982; 92: 584–588
60. Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing an overview. *Clin Plast Surg* 2003; 30: 1–12.
61. Soo C, Shaw WW, Zhang X. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue-derived inhibitors in cutaneous wound repair. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:638–47.
62. Gurtner G. Woundhealing: Normal and abnormal; Grabb and Smith's Plastic Surgery. 6th edition. Lippincott-RavenPublishers, Philadelphia, 2007: 15-22
63. Davis, P.H., J. Cullen, and M.J.E. Coode, Flora of Turkey and the east Aegean islands. Vol. 10. 1988: Edinburgh University Press
64. Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E, Izzo AA. St John's wort: Prozac from the plant kingdom. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2001;22(6):292-7.
65. Bilia AR, Gallori S, Vincieri FF. St. John's wort and depression: efficacy, safety and tolerability-an update. *Life sciences*. 2002;70(26):3077-96.
66. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci*. 2004;9(1):283-9.
67. Atiyeh BS, Ioannovich J, Magliacani G, Masellis M, Costagliola M, Dham R. The efficacy of moisture retentive ointment in the mangement of cutaneous wounds and ulcers: A multicenter clinical trial. *Indian Journal of Plastic Surgery*. 2003;36(2):89.
68. Çelik A, Ersoy ÖF, Kayaoğlu HA, Özkan N, Lortlar N, Ömeroğlu S, et al. Hiperikum Perforatum Ekstresinin Topikal Yanık Hasarı Üzerine Olan Etkileri; Gyodin ile Karşılaştırmalı Çalışma The Effects of Hypericum Perforatum Extract on Topical Burn Injury: A Comparative Study with Iodine.
69. Dikmen M, Öztürk Y, Sagratini G, Ricciutelli M, Vittori S, Maggi F. Evaluation of the wound healing potentials of two subspecies of Hypericum perforatum on cultured NIH3T3 fibroblasts. *Phytotherapy Research*. 2011;25(2):208-14.
70. Cicerale SI, Lucas L, Keast R. *Int J Mol Sci*. 2010 Feb 2;11(2):458-79. doi: 10.3390/ijms11020458. Biological activities of phenolic compounds present in virgin olive oil

71. The phenolic compounds of olive oil: structure, biological activity and beneficial effects on human health Elisa Tripoli, Marco Giammanco, Garden Tabacchi, Danila Di Majo, Santo Giammanco and Maurizio La Guardia Institute of Physiology and Human Nutrition, Faculty of Pharmacy, University of Palermo, Via Augusto Elia 3, 90 127, Palermo, Italy
72. Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects Kellie L Tuck Peter J Hayball
73. Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, Klausner J, Kluger Y. Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by methylene blue. *Am J Surg.* 1998;175(1):30-2.
74. De Cherney AH, di Zerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997;77: 671-88.
75. Kikendall JW. Caustic ingestion injuries. *Gastroenterology Clin North Am* 1991;20:847-57.
76. Panieri, E, et al., Oesophageal replacement in the management of corrosive strictures: when is surgery indicated? *Pediatric surgery international*, 1998. 13(5-6): p. 336-340
77. Ceylan O. Koroziv madde içen süt çocuklarında sosyal, demografik ve endoskopik bulgularının değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.
78. Oldham KT, Colombani PM, Foglia RP, Skinner MA (eds). Principles and practise of pediatric surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 1023-39.
79. Ashcraft KW, Padula RT. The effect of dilute corrosives on esophagus. *Pediatrics* 1974; 53: 226-232.
80. Kasap E, Ozütemiz A. Pet şişedeki tehlike. Koroziv özefajit. *Güncel Gastroenteroloji* 2006; 10: 29-35.
81. Ulman, I. and O. Mutaf, A critique of systemic steroids in the management of caustic esophageal burns in children. *European journal of pediatric surgery*, 1998. 8(02): p. 71-74
82. Karnak I, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Combined use of steroid, antibiotics and early bougienage against stricture formation following caustic esophageal burns. *J Cardiovasc Surg* 1999; 40: 307-10.

83. Tiryaki T, Livanelioglu Z, Atayurt H. Early bougienage for relief of stricture formation following caustic esophageal burns. *Ped Surg Int* 2005;21:78-80.
84. Anderson KD, Acosta JM, Meyer SM, Sherman NJ. Application of the principles of myotomy and strictureplasty for treatment of esophageal strictures. *Jour. Of Pediatric Surg* 2002; 37: 403-6.
85. Güven A, Gündoğdu G, Sadir S, Topal T, Erdogan E, Korkmaz A, et al. The efficacy of ozone therapy in experimental caustic esophageal burn. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 1679-1684.
86. Schreck R, Rieber P, Baeuerle PA. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kB transcription factor and HIV-1. *Embo J* 1991; 10: 2247-2258.
87. 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.
88. 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.
89. Naharcı I, Tüzün A. Kostik özefagus yaralanmaları. *Güncel Gastroenteroloji* 2005; 9: 226-233.
90. Kirsh MM, Peterson A, Brown JW, Orringer MB, Ritter F, Sloan H. Treatment of caustic injuries of the esophagus: A ten year experience. *Ann Surg* 1978;188:675-8.
91. Howell JM, Dalsey WC, Hartsell FW, Butzin CA. Steroids for the treatment of corrosive esophageal injury: A statistical analysis of past studies. *Am J Emerg Med* 1992; 10:421-5
92. Oakes DD. Reconsidering the diagnosis and treatment of patients following ingestion of liquid lye. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21:85-6
93. Günel E, Çağlayan F, Çağlayan O, Canbilen A, Tosun M. Effect of antioxidant therapy on collagen synthesis in corrosive esophageal burns. *Ped Surg Int* 2002;18: 24-7.
94. Topaloğlu B, Bıçakçı U, Tander B, Arıtürk E, Kılıçoğlu B, Aydın O, et al. Biochemical and histopathologic effects of omeprazole and vitamin E in rats with corrosive esophageal burns. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 555-560.
95. Sympas PN, V.S., Hatcher BS, Esophagitis secondary to ingestion of caustic material. *Ann Thorac Surg.* 1983;36(1):73-7

96. Csikos M, H.O., Petri A.; Late malignant transformation of chronic corrosive oesophageal strictures. *Magy Seb.* 2005;58(6):357-62
97. Moore, W., Caustic ingestions: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Clin Pediatr* 1986;25:192-6
98. Hodgson, J., Corrosive stricture of the stomach: case report and review of literature. *Br J Surg* 1959; 46:358-61
99. Szegedi, A., et al., Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ*, 2005. 330(7490): p. 503
100. Linde, K., et al., St John's wort for depression--an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*, 1996. 313(7052): p. 253-8
101. Reichling, J., A. Weseler, and R. Saller, A current review of the antimicrobial activity of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry*, 2001. 34(suppl 1): p. 116-118
102. Saddiqe, Z., I. Naeem, and A. Maimoona, A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum*.,L. *Journal of ethnopharmacology*, 2010. 131(3): p. 511-521
103. Kumar, V., P. Singh, and S. Bhattacharya, Anti-inflammatory and analgesic activity of Indian *Hypericum perforatum* L. *Indian journal of experimental biology*, 2001. 39(4): p. 339-343
104. Herekman-Demir, T., N. Ozturk, and Y. Ozturk. Hepatoprotective effect of St John's Wort. in *FUNDAMENTAL & CLINICAL PHARMACOLOGY*. 2001. WILEYBLACKWELL COMMERCE PLACE, 350 MAIN ST, MALDEN 02148, MA USA.
105. Cayci, M.K. and H. Dayioglu, *Hypericum perforatum* extracts healed gastric lesions induced by hypothermic restraint stress in Wistar rats. *Saudi medical journal*, 2009. 30(6): p. 750-754
106. Raso, G.M., et al., In-vivo and in-vitro anti-inflammatory effect of *Echinacea purpurea* and *Hypericum perforatum*. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 2002. 54(10): p. 1379-1383
107. Abdel-Salam, O.M., Anti-inflammatory, antinociceptive, and gastric effects of *Hypericum perforatum* in rats. *The Scientific World Journal*, 2005. 5: p. 586-595
108. ANCA IRINA PRISĂCARU, C. V. ANDRIȚOIU, CORINA ANDRIESCU, E. C. HĂVÂRNEANU, M. POPA, A. G. M. MOTOC, ANCA SAVA Evaluation

of the wound-healing effect of a novel *Hypericum perforatum* ointment in skin injury *Rom J Morphol Embryol* 2013, 54(4):1053–1059

109. Ali Yücel, Yüksel Kan, Erdem Yesilda Onat Akın Effect of St.John's wort (*Hypericum perforatum*) oily extract for the care and treatment of pressure sores; a case report *Journal of Ethnopharmacology* 196 (2017) 236–241
110. Barnes, J., L.A. Anderson, and J.D. Phillipson, St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 2001. 53(5): p. 583-600
111. Greeson, J.M., B. Sanford, and D.A. Monti, St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology*, 2001. 153(4): p. 402-414
112. Ernst, E., et al., Adverse effects profile of the herbal antidepressant St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.). *European journal of clinical pharmacology*, 1998. 54(8): p.589-594