

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

RATLARDA DENEYSEL KOROZİF ÖZEFAGUS YANIĞI MODELİNDE
SİLİBİNİN TERAPÖTİK ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Burcu SAĞLAM

Trabzon – 2018

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

RATLARDA DENEYSEL KORUZİF ÖZEFAGUS YANIĞI MODELİNDE
SİLİBİNİN TERAPÖTİK ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Burcu SAĞLAM

Tez Danışmanı

Dr.Öğretim Üyesi Aynur ŞAHİN

Trabzon – 2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir konuda desteğini esirgemeyen ve tez hazırlama sürecim boyunca beni yalnız bırakmayan tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Aynur ŞAHİN'e,

Bilgi, deneyim ve imkanlarından faydalandığım çok değerli hocalarım Prof. Dr. Abdülkadir GÜNDÜZ'e, Prof. Dr. Süleyman TÜREDİ'ye, Doç. Dr. Süha TÜRKMEN'e, Dr. Öğretim Üyesi Yunus KARACA'ya, Dr. Öğretim Üyesi Özgür TATLI'ya,

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Esin YULUĞ hocama,

Lise, üniversite eğitimimden sonra uzmanlık eğitim süremde de birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve kıdemli olmamasından onur duyduğum biricik çocukluk arkadaşım Dr. Özgen GÖNENÇ ÇEKİÇ'e,

Birlikte çalıştığım, öğrendiğim, öğrettiğim tüm kıymetli asistan doktor , hemşire ve diğer sağlık personeli arkadaşlarıma,

Tüm acil servis personeline,

Bu günlere gelmemde en büyük emek sahibi olan, hiç bir fedakarlığı esirgemeyen annem, babam ve biricik kardeşlerime,

Uzmanlık eğitimim için beni cesaretlendiren ve bu süreçte desteğini esirgemeyen eşime ve bu yolda mücadelemi ne kadar zorlaştırsalar da varlıklarına binlerce kez şükrettiğim canım kızlarıma...

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET.....	V
SUMMARY.....	VII
TABLOLAR DİZİNİ.....	IX
RESİMLER DİZİNİ	X
KISALTMALAR	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Özefagus	4
2.1.1. Özefagus Anatomisi.....	4
2.1.2. Özefagusun Damar, Sinir ve Lenfatik Yapıları	6
2.1.3. Özefagusun Histolojisi.....	7
2.2. Korozif Özefagus Yanıkları.....	8
2.2.1. Epidemiyoloji	8
2.2.2. Korozif Maddeler ve Patofizyoloji	9
2.2.3. Klinik	12
2.2.4. Evreleme	12
2.2.5. Komplikasyonlar.....	13
2.2.6. Tedavi	13
2.3. Silibinin.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Araştırma Yeri ve Ortamı	18
3.2. Deney Protokolü	18

3.3.	Histopatolojik Materyal-Metod	21
3.4.	Biyokimyasal İnceleme	23
3.5.	İstatiksel Analiz	23
4.	BULGULAR.....	24
4.1.	Dokuların Histomorfolojik Olarak Değerlendirilmesi.....	24
4.2.	Histopatolojik Hasar Sonuçları.....	28
4.3.	Biyokimyasal Sonuçlar	30
5.	TARTIŞMA.....	31
5.1.	Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	33
6.	SONUÇ	35
7.	REFERANS.....	36

ÖZET

RATLARDA DENEYSEL KORUZİF ÖZEFAGUS YANIĞI MODELİNDE SİLİBİNİN TERAPÖTİK ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Çalışmamızın amacı özefagusun deneysel alkali yanığı modelinde gelişen akut inflamasyonun ve kronik süreçte fibroblast aktivasyonu sonucu gelişecek skar dokusunun striktür oluşturacak düzeye ulaşmasını engellemek için antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi literatürce desteklenen silibinin tedavisinin fayda sağlayabileceğini göstermekti. Çalışmamızda özefagus yanığına bağlı oluşan yara iyileşmesi üzerine silibininin akut etkisinin ve striktür oluşumunu önleyici etkisinin incelenmesi amacıyla; akut dönemi yansıtacak inflamatuvar cevap ve hücre proliferasyonu safhasını kapsamaması açısından 3 gün boyunca hasar değerlendirmesinin yapılması planlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu deneysel çalışmada her biri 225-250 gr ağırlığında olan ve her bir deney grubunda 7 adet olmak üzere toplam 28 adet (toplam 4 grup) Sprague Dawley dişi rat kullanıldı. Yanık modeli oluşturmak için ratlara %12,5'luk NaOH gavaj ile verildi. Grup I (SF grubu, n=7); yanık oluşturulmadı, SF verildi. Grup II (Silibin grubu, n=7); yanık oluşturulmadı, silibinin verildi. Grup III (Yanık+SF grubu n=7); yanık oluşturuldu, SF verildi. Grup IV (Yanık +Silibin grubu, n=7); yanık oluşturuldu, silibinin verildi. Ratların beslenmesi normal kemirgen diyeti ve çeşme suyu ile sağlandı. Üçüncü günün sonunda tüm ratların kan ve özefagus doku örnekleri histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirme yapmak için alındı. Histopatolojik yapının değerlendirilmesinde kollajen birikimi, granülasyon, inflamasyon ve stenozis (darlık) indeksi (SI) esas alındı. Biyokimyasal incelemede ise alınan kan ve doku örneklerinde oksidatif stres parametrelerinden TAS, TOS, OSİ ve MDA düzeyleri belirlendi.

Bulgular: Çalışmamızdaki bulgulardan birincisi, koruzif özefagus yanığı oluşturduğumuz ratlarda histopatolojik olarak akut inflamatuvar dönemi yansıtan inflamasyon, hemoraji, total histopatolojik hasar skoru gibi parametrelerde anlamlı farklılık saptanmış olup, başarılı yanık modeli oluşturulmasıdır. Çalışmamızın diğer bulgusu ise koruziv yanık oluşturulan her iki grup karşılaştırıldığında silibininin tedavisi verilen grupta hem hemoraji skorlamasında ve hem de stenoz indeksi ölçümünde anlamlı farklılık gözlenmiştir. Dolayısıyla silibininin kısmen de olsa yanık iyileşmesi üzerine olumlu etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Sonuç: Deneysel korozif özefagus yanık modelinde silibinin kısmi iyileştirme sağlamış olup silibinin etkinliğiyle ilgili daha fazla ve daha uzun süreli protokollerde ek deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Özefagus, korozif madde, silibinin, alkali yanık



SUMMARY

INVESTIGATION OF THE THERAPEUTIC EFFECT OF SILIBININ IN EXPERIMENTAL CORROSIVE ESOPHAGEAL BURN MODEL

Objective: We planned to investigate that silibinin treatment, may be effective in preventing the acute inflammation in esophagus burn model which includes following experimental alkaline challenge and the scar tissue that will eventually develop fibroblast activation in the chronic process. In order to investigate the acute and the preventive effect of stricture formation with silibin on wound healing due to esophagus burn, it is planned to evaluate the damage on the 3th day for the inflammatory response and cell proliferation to reflect the acute phase and to observe the prevention of the formation of the structure..

Materials and Methods: In this experimental study, a total of 28 Spraque Dawley female rats, each weighing 225-250 gr (7 groups in each experimental group) were used. The rats were given 12.5% NaOH gavage to form the burn pattern. Group I (SF group, n = 7); burn was not formed, SF was given. Group II (Silibin group, n = 7); burn was not formed, silibinin was given. Group III (Burn + SF group n = 7); Burns were formed, SF was given. Group IV (Burn + Silibin group, n = 7); burns were formed, silibinin was given. Feeding the rats was done with normal rodent diet and tap water. At the end of the third day, blood and esophageal tissue samples of all rats were taken for histopathological and biochemical evaluation. Assessment of histopathologic structure was based on collagen accumulation, granulation, inflammation and stenosis index (SI). TAS, TOS, OSI and MDA levels of oxidative stress parameters were determined in blood and tissue specimens in biochemical examination.

Findings: One of the findings of our study is that a significant difference in parameters such as inflammation, haemorrhage, total histopathologic damage score, which reflects the acute inflammatory period histopathologically in the cases of corrosive esophageal burns were determined and a successful burn model was established. The other finding of our study was that there was a significant difference in both hemorrhage scoring and stenosis index measurements in the group treated with silibin treatment compared to both groups with corrosive burns. It has therefore been found that silibin has a positive effect, in part, on burn healing.

Conclusion: In the experimental corrosive esophageal burn model, silibin has given partial improvement and more and more long-term protocols for the efficacy of silibes require additional experimental work

Key words: Esophagus, corrosive substance, silibinin



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.	Sindirim sisteminde kimyasal yanık oluşturan maddeler	11
Tablo 2.	Modifiye Di Costanzo kostik hasar dereceleme sistemi	13
Tablo 3.	Estera evreleme sistemi	13
Tablo 4.	Zargar endoskopik hasar dereceleme sistemi	13
Tablo 5:	Histopatolojik hasar değerlendirme kriterleri.....	22
Tablo 6.	Gruplar arası histopatolojik hasar skorları ve stenoz indekslerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 7.	Total Histopatolojik Hasar Skorlaması.....	30
Tablo 8.	Gruplar arası biyokimyasal enzim düzeylerinin karşılaştırılması	30

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1.	Özefagus Anatomisi ve Darlıkları	5
Resim 2.	Özefagusun Tabakaları ve İnnervasyonu.....	7
Resim 3.	Devedikeni Bitkisinin Görüntüsü	15
Resim 4.	Silibinin Moleküler Formülü	16
Resim 5.	Tel Kafeslerde Saklanan Ratların Görüntüsü	19
Resim 6.	Dekapitasyon Uygulanan Ratların Laparotomi İşlem Başlangıcı	20
Resim 7.	Laparotomi İşlemi Sırasında Özefagusun Çevre Dokulardan Ayrıştırılması ...	20
Resim 8.	Diseke Edilen Özefagus ve Mide Görüntüsü	21
Resim 9.	Yanık+ Silibin Grubuna Ait Özefagus Kesiti.....	24
Resim 10.	Yanık+ Silibin Grubuna Ait Özefagus Kesiti.....	24
Resim 11.	Yanık Grubuna Ait Özefagus Kesiti.....	25
Resim 12.	Yanık Grubuna Ait Özefagus Kesiti.....	25
Resim 13.	Silibin Grubuna Ait Özefagus Kesiti.....	26
Resim 14.	Silibin Grubuna Ait Özefagus Kesiti.....	26
Resim 15.	Kontrol Grubuna Ait Özefagus Kesiti.....	27
Resim 16.	Kontrol Grubuna Ait Özefagus Kesiti.....	27

KISALTMALAR DİZİNİ

a.	: arteria
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ark	: arkadaşları
DMSO	: Dimetil sülfoksitin
EGD	: Özefagogstroduodenoskopi
GSH	: Glutasyon
H-E	: Hematoksilen eozin
IL-6	: İnterlökin 6
IQR	: Intermediate Quantil Range
MDA	: Malondialdehit
MM	: Muskularis Mukoza
NaCL	: Sodyum Klorür
NaOH	: Sodyum Hidroksit
NO	: Nitrik Oksit
pH	: Power of hydrogen
RNA	: Ribonükleik asit
SF	: Serum fizyolojik
SI	: Stenoz indeksi
SM	: Tunika submukoza
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TAS	: Total antioksidan seviyesi
TBA	: Tiyobarbitürik asit
TBARS	: Tyobarbitüric acid reactive substance
TNF- α.	: Tümör nekroz faktör alfa

TOS : Total oksidan seviyesi

TM : Tunika muskularis

UV : Ultraviyole



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Koroziv madde içimi, üst gastrointestinal sistemde hızlı, ilerleyici, skar dokusuyla iyileşen ciddi yanıklar meydana getirir. Bu klinik tablo koroziv özofajit olarak adlandırılır. Hasarın akut dönemi atlatılırsa iyileşme sürecinde özofagusta striktür veya malignite gelişebilir (1). Yetişkinlerde koroziv maddeler genelde intihar amaçlı görülürken , çocuklarda ise ebeveyn ihmalinden dolayı kazara içilir. Son 10 yılda koroziv madde içeren ev temizlik ürünlerinin orijinal ambalajları dışında pet şişe gibi ürünlerin içinde kaçak satışının artması bu tür vakaların sıklığının artmasına neden olmuştur. Koroziv özofajitte kostik maddenin konsantrasyonu ve pH' sı, alınan miktar ve mukoza ile temas süresi önemlidir (2). Kaçak satılan bu ürünlerin içerdiği konsantrasyon miktarının bilinmemesi hasarın tahmin edilebilirliğini oldukça azaltmaktadır.

Koroziv maddeler alkali veya asit özelliktedirler. Alkali ajanlarda pH>7 dir. Günlük hayatta sıkça kullanılan birçok temizlik ürünlerinde pH 9-11 arasındadır. Bu ph aralığında ancak çok miktarda alımlarda ciddi hasar meydana gelir. pH>11 alkali maddelerin az miktarlarda içimlerinde bile ciddi yanıklar görülür (3, 4). Alkali ajanlar likefaksiyon nekrozu ile dokuyu eritir, daha derine ve hızla penetre olur. Asit ajanlarda pH<7 dir. Genellikle pH<2 asitler korozivdir (5). Asit ajanlar mideye daha fazla zarar verir. Özofagusta pH' nın alkali düzeyde olması ve skuamöz epitel, asit ajanların etkisinden özofagusu korur (3). Asit ajanların penetrasyonu özofagus yüzeyinde sınırlıdır. Skar oluşumuyla karakterize koagülasyon nekrozu yapar ve derine inmez. Bu nedenle asit ajanlar özofagusa alkalilerden daha az zarar verir (6, 7).

Kostik ösefagus yanıkları hem çocuk hem de erişkinlerde önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Yanıklar ağız ve larinkste oluşabilir; ses kaybı, yutma güçlüğü ve havayolu obstrüksiyonu ile sonuçlanabilen ileri organ hasarına neden olabilir. Uzun dönem komplikasyonları kollajen birikimi ve striktür formasyonunu içerir (8). Alkali ajanlar 3 fazlı hasar oluşturur: 1. Akut nekrotik faz; Hasardan sonraki ilk 1-4 gün devam eder. İntraselüler proteinlerin koagülasyonu hücre nekrozuna neden olur. Nekroz bölgesinin etrafında canlı dokuda yoğun inflamatuvar reaksiyon gelişir. 2. Ülserasyon ve granülasyon fazı; Hasardan 3-5 gün sonra başlar, 10-12 gün sürer. Yüzeysel nekrotik doku soyulur, ülserasyon gelişir. Defekt granülasyon dokusu ile dolar. Bu fazda özofagus en zayıf dönemindedir. 3. Skatrizasyon fazı; Hasarı takip eden 3. haftada başlar. Konnektif doku

kontrakte olur, özofagusta daralmayla sonuçlanır (9,10). Kostik madde alımının yaklaşık % 20'si ösefageal darlıkla sonuçlanmaktadır (11). Kostik ösefagus yaralanmasının akut tedavisindeki ana amaç darlık oluşumunu önlemektir. Striktür başlangıcı veya ösefagus stenozu, proinflamatuvar ve profibrojenik sitokinlerin zararlı etkilerini gösterdiği inflamatuvar fazdan sonra görülür. Antiinflamatuvar ve antifibrojenik etkileri olan çeşitli tedavi protokolleri önerilmesine rağmen, bu uygulamaların yararları tartışmalıdır. Günümüzde deneysel korozif ösefagus yanığı modellerinde ösefagus striktür formasyonu oluşumunu engellemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir (12).

Korozif özefagus yanıklarında tedavideki amaç inflamasyonu ve bakteriyel kolonizasyonu inhibe etmek ve sonraki dönemde gelişebilecek striktür formasyonunu azaltmaktır (13,14). Striktür formasyonunu engellemede tedavi yöntemleri, antibiyotik ve steroid kullanımı, total parenteral nutrisyon, nazogastrik tüp ve intraluminal stent kullanımını içerir. Akut nekrotik faz olarak da bilinen ilk bir ile dört gün içinde, iskemik doku hasarı ile birlikte serbest oksijen radikallerine bağlı doku hasarı ortaya çıkar (15-17). Bu mekanizma üzerinden etkili, çeşitli antioksidanlar, mitomisin C, progesteron, kafeik asit, heparin, vitamin C, vitamin E, ve omeprazol gibi çeşitli tedavi yöntemleri test edilmiştir fakat standart bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir (16).

Silibinin, *Silybum marianum* (devedikeni-şevketibostan) bitkisinin tohumları içinde yer alan aktif maddedir. Karaciğer ve safra kesesi hastalıkları, toksin ve mantar zehirlenmeleri, yılan sokması, böcek ısırıklarının tedavisinde yaklaşık 2000 yıldan beri kullanılmaktadır (18). Günümüzde klinikte *Amanita phalloides* türü mantar zehirlenmelerinde kullanılan güncel bir antidottur. Silibinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte literatürde birçok farklı şekilde açıklanmıştır: 1. Glutasyon (GSH)'un intrasellüler içeriğini düzenleyerek serbest radikal temizleyicilerle birlikte lipid peroksidasyonuna karşı etki gösterir 2- Hepatotoksik ajanların hepatositlere girmesini önleyen hücre membranı stabilizatörü ve permeabilite düzenleyicisi olarak davranır. 3- Yumuşak dokuların rejenerasyonunu artırıp RNA polimerazın aktivitesini uyarıcı etki yapar. 4- Fibroblast hücrelerini inhibe ederek kollajen ve skar dokusunun artışına engel olur. 5- Glukuronidasyonu artırır ve glutasyonun tükenmesini önler, 6- Toksik etki ile bozulmuş immün sistemi düzenler (19-21). Literatürde birçok farklı patogeneze üzerine olumlu etkileri ile ilgili yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Ana mekanizması antioksidan

etkisiyle olup lipid peroksidasyonunu engellemesi ve vücudumuzun oksidatif strese karşı temel savunmayı yapan GSH azalmasına karşı koruyucu etkisidir.

Özefagusun deneysel alkali yanığından sonra oluşan akut inflamasyonunu ve kronik süreçte fibroblast aktivasyonu sonucu gelişecek skar dokusunun striktür oluşturacak düzeye gelmesini engellemek amacıyla antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi literatürce desteklenen silibinin tedavisinin faydalı olabileceği hipotezi ile çalışmamız planlanmıştır. Çalışmamızda özefagus yanığına bağlı oluşan yara iyileşmesi üzerine silibininin akut etkisinin ve striktür oluşumunu önleyici etkisinin incelenebilmesi amacıyla; akut dönemi yansıtacak inflamatuvar cevap ve hücre proliferasyonu safhasını kapsaması açısından 3. gün sonu hasar değerlendirmesi planlanmaktadır.



2.GENEL BİLGİLER

Birçok önleyici eğitim çabalarına karşın koroziv madde içilmesi özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemidir. Kayıtlardaki eksiklikler nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde prevalansı net bilinmemektedir. ABD’ de her yıl 5000 den fazla hastanın kostik madde alımı sonrası başvurduğu bildirilmektedir (22). Koroziv madde içilmesi genelde çocuklarda ve kaza ile olmakta ve bu hastalar tüm olguların yaklaşık % 80 ini oluşturmaktadır. Erişkin popülasyondaki maruziyetler genellikle intihar girişimi amacıyla ortaya çıkmakta ve yüksek doz alındığı için daha morbit-mortal seyretmektedir.

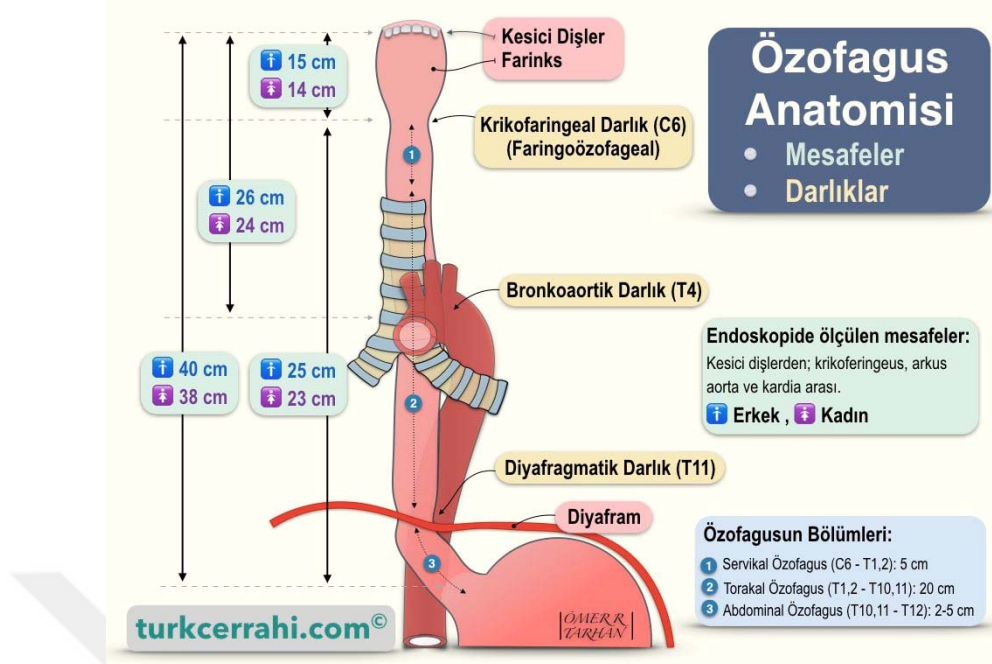
2.1. Özefagus

2.1.1. Özefagus Anatomisi

Özefagus, farenks'i mideye bağlayan 25 cm uzunluğunda bir kas tüptür (23). Doğumda yemek borusunun uzunluğu 8 ila 10 cm arasında değişir ve 15 yaşında yaklaşık 19 cm'dir.

Özefagus, altıncı servikal vertebra seviyesinde krikoid kırırdağın alt sınırından, 11. torasik vertebra gövdesi seviyesinde midenin kardiya kısmına kadar uzanır. Yeni doğmuş bebekte üst sınır dördüncü veya beşinci servikal vertebra seviyesinde bulunur ve dokuzuncu torasik vertebra seviyesinde daha yüksek biter (24). Özefagus, vertebra korpuslarının önünde, trakea ve kalbin arkasındadır. Genel olarak orta hatta ilerler ancak arkus aortanın arkasından geçerken ve özefageal hiatustan geçerken iki yerde sola deviyedir.

Özefagus anatomisinde 3 bölgede darlık mevcuttur. Birinci darlık krikoid kırırdağın ardındaki krikofaringeal kas hizasındadır ve krikofarengal darlık olarak adlandırılır. Üst kesici dişlerden 15 cm uzakta olup, özofagusun en dar yeridir. İkinci daralma aortik ark ve sol ana bronş ile kesiştiği yerdir ve bronko-aortik darlık olarak isimlendirilir. Üst kesici dişlerden 23 cm uzaklıktadır. Üçüncü, diyafragmatik darlık ise diyafragmada özefageal hiatustan geçtiği yerdir ve üst kesici dişlerden 40 cm uzaktadır.



Resim 1. Özofagusun Anatomisi ve Darlıkları

Bu darlıkların klinik önemi; yutulan yabancı cisimler bu darlıklarda takılır, korozif maddeler bu darlıklarda geçişin yavaşlaması nedeniyle daha fazla yanığa neden olur, endoskopide bu bölgelerden geçiş zorluğu olur (24).

Özofagus, servikal, torasik ve abdominal olmak üzere 3 bölümde incelenir.

1.Servikal kısım; Krikofaringeustan suprasternal çentiğe kadar uzanır. Trakea özofagusun önündedir ve ona gevşek bir bağ dokusu ile bağlanır. Posteriorunda, altıncı, yedinci ve sekizinci servikal vertebranın gövdelerini örten prevertebral kaslar ve prevertebral fasya ile ilişkilidir. Torasik kanal altıncı servikal vertebra seviyesinde sol tarafta yer alır. Karotis kılıfı ve tiroid bezinin lateral loblarının alt kutupları , her iki tarafta özofagusla yanal ilişkidir.

2.Torasik kısım; Suprasternal çentikten diyaframa kadar uzanır. Özofagus, üst mediastende trakea ile vertebral kolon arasında yer alır. Aşağı doğru, özofagus aortik arkın arkasından geçer ve T4 / T5 intervertebral diskler düzeyinde, posterior mediastene girer. Torasik kanal sol tarafta, sol rekürren laringeal sinir sol trakeoözofageal olukta yatar. Lateral olarak, sol tarafta aort ve sol subklavyen arter ile ilişkilidir; sağ tarafta azigos veni ile ilgilidir. Anteriorda özofagus trakea, sağ pulmoner arter, sol bronş, sol atriyumu olan perikard ve diyafram ile ilişkilidir. Posteriorunda ise vertebral kolon, sağ posterior interkostal

arterler, torakal kanal, aort torasik kısmı ve diyafram ile ilişkilidir. Posterior mediastende, özefagus, inen torasik aort, sol mediastinal plevra, azigos ven ve kardiyak ve pulmoner pleksus ile ilişkilidir.

3.Abdominal kısım; Özefagus diyaframın sağ krusundan geçer. Abdominal seyrinde, büyük kesenin anterior ve sol tarafındaki periton ile örtülür. Karaciğerin sol lobunun arka yüzeyindeki özefageal olukta uzanır ve kardiyada mideye katılmak için sola doğru keskin bir şekilde kıvrılır. Sağ sınır, daha az eğriliğe eşit olarak devam eder, oysa sol sınır, mide fundusundan kardiyak çentikle ayrılır(24).

2.1.2. Özefagusun Damar, Sinir ve Lenfatik Yapıları

Özefagusun arteriyel dolaşımı servikal kısımda inferior tiroid arter tarafından sağlanırken, torakal kısım torasik aortun bronşiyal ve özofageal dalları ile sağlanır. Abdominal kısım ise sol frenik ve sol gastrik arterlerin asendan dalları ile sağlanır.

Özefagusun venöz kanı submukozal bir pleksustan periesophageal venöz pleksusa drene olur. Özefagus venleri bu pleksustan köken alır ve arteriyel yapıya benzer segmental bir şekilde drene edilir. Servikal özefagusun venleri inferior tiroid vene; torasik özefagusun venleri azigos, hemiazigos, intercostal ve bronşial vene; abdominal kısmının venleri sol gastrik vene drene olur.

Özefagus geniş, longitudinal, submukozal bir lenfatik sisteme sahiptir(24). Özefagusta 2 tip lenfatik damar vardır. Mukoza zarında büyük damarların bir pleksusu bulunur ve yukarıda mukus mukozal lenf damarları ile birlikte ve mide mukozasının mukozal lenfatik damarları ile birlikte süreklidir. İnce damarların ikinci pleksusu kashı paltoda bulunur. Servikal kısımdaki efferent damarlar derin servikal düğümlere akar. Torasik kısımdaki damarlar posterior mediastinal düğümlere ve abdominal parça drenajından sol gastrik nodlara drene olur. Bazı damarlar direkt olarak torasik kanala geçebili (23,24).

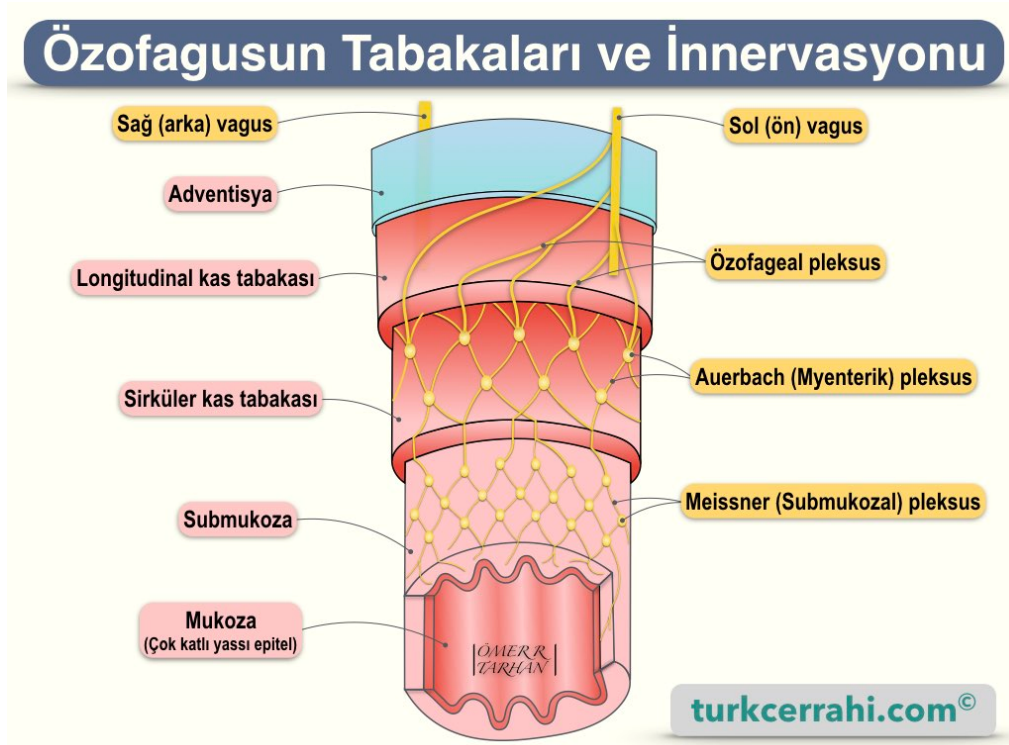
Özefagusun lenfatik drenajı yayılması için nadir engel barındırır ve özofageal lenfatikler yoğun olarak birbirine bağlıdır. Bu nedenle özefagus karsinomu, yemek borusu boyunca lenfatikler yoluyla yayılabilir ve ana lezyondan birkaç santimetre uzağa nodal tutulum gösterebilir (25).

Vagus siniri rekürren laringeal dalları özofagusun üst 1/3 kısımdaki çizgili kasları besler ve bu lifler için hücre gövdeleri nükleus ambiguusun rostral kısmında yer alır. Kasın motor kaynağı parasempatiktir ve bu lifler için hücre gövdeleri vagusun dorsal çekirdeğinde yer alır. Bu lifler özefagusa vagus ve rekürren laringeal dallardan ulaşır. Özefagus duvarında submukozal pleksus (Meissner) ve myenterik pleksus (Auerbach) ganglionlarında sinaps yaparlar. Myenterik pleksus dış uzunlamasına ve iç dairesel kas lifleri arasında yer almaktadır. Bu pleksuslardan, kısa, postganglionik lifler yemek borusunun duvarları içindeki mukus bezlerini ve düz kas liflerini innerve etmeye başlarlar (24).

Özefagusu besleyen vasomotor sempatik lifler üst T 4-6 omurilik segmentlerinden kaynaklanır. Üst gangliyondan elde edilen lifler, orta ve alt servikal ganglionlara ve postganglionik nöronlara sinapsa geçer ve bu nöronların aksonları servikal ve üst torasik özefagus damarlarını innerve eder. Alt ganglionlardan alınan postsinaptik lifler distal özefagusun innervasyonu için özefagus pleksusuna geçer. Afferent viseral ağrı lifleri sempatik lifler yoluyla torakal omuriliğin ilk 4 segmentine gider (23).

2.1.3. Özefagusun Histolojisi

Özefagus histolojik olarak dört katmana sahiptir.



Resim 2. Özefagusun Tabakaları ve İnnervasyonu

Tunica mucosa: Mukoza en içteki tabakayı oluşturur ve farinks ile devam eden nonkeratinize tabakalı skuamöz epitelden oluşur. Mukozal epitel, gastroözofageal bileşkede skuamöz hücre epitelden kolumnar hücre epiteline dönüşür. Bu kavşak "Z çizgisi" ya da skuamokolumnar bileşke olarak adlandırılmıştır (23,24).

Tunica submucosa: İkinci tabaka submukoza, mukoza zarı ve kas tabakası arasında gevşek bağ dokudur. Bu tabaka daha büyük kan damarlarını, submukozal (Meissner) sinir pleksusunu ve özefagus glandlarını içerir. Kalın submukoza özefagusun en sağlam tabakasıdır (24).

Tunica muscularis: Üçüncü tabaka dairesel ve uzunlamasına kas lifleri tarafından oluşturulur. Uzunlamasına tabaka genellikle dairesel tabakadan daha kalındır. Üst ¼ lük kısım çizgili kastır (istemli çalışan), ikinci ¼ lük kısım çizgili ve düz kas liflerinden (istemsiz çalışan) oluşur. Kalan alttaki ½ lik bölüm tamamen düz kaslardan oluşur (24).

Tunica adventisya: Dördüncü ve en dıştaki lifli tabaka, birçok elastik lif içeren düzensiz, yoğun bağ dokusu tarafından oluşturulur.

2.2. Koroziif Özefagus Yanıkları

2.2.1. Epidemiyoloji

Birçok önleyici eğitim çabalarına karşın koroziif madde içilmesi özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemidir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan gelişmiş ülkelerde kostik maddelerin çocuklar tarafından yanlışlıkla içilmesinin sıklığı “çocuk koruyucu paketlenme” ve koruyucu yasaların geliştirilmesi ve yürürlüğe girmesi ile azalırken, bu gibi kazalar gelişmekte olan ve düşük gelirli ülkelerde yükselmektedir. Amerika Birleşik Devletleri zehir kontrol merkezlerine yılda 200.000’den fazla kostik ajan maruziyeti başvurusu bildirilmiştir (26). Türkiye’de 1980 yılından sonra koroziif maddelerin seyreltilmesi sonucu koroziif özofajit vakaları nispeten azalmış, ancak teknolojik gelişmelere paralel yeni kimyasal maddelerin piyasaya sürülmesi ve bu ürünlerin markasız ve açık kaplarda kontrolsüz ve ucuz olarak satılması ile son yıllarda koroziif özofajit vakalarında yeniden bir artış meydana gelmiştir (9).

Yetişkinlerde, kostik alımların % 10'u ölümlle sonuçlanmaktadır. Kostik alımların yaklaşık % 10'u, tedavi gerektiren ciddi yaralanmalara neden olurken yaklaşık % 1-2'si striktür oluşumuna neden olur (27).

Koroziv madde içilmesi genelde 5 yaşından küçük çocuklarda kaza ile olmakta ve bu hastalar tüm olguların yaklaşık % 80 ini oluşturmaktadır (28). Erişkin popülasyondaki maruziyetler genellikle intihar girişimi amacıyla ortaya çıkmakta ve yüksek doz alındığı için daha morbit-mortal seyretmektedir (29).

Ülkemizde ise korozif maddeler sıvı ya da en yoğun şekil olan kristal formda yaygın olarak satılmakta ve evde temizlik işlerinde kullanılmaktadır. Ailelerin denetimsiz olarak açıkta satılan temizlik maddeleri ve deterjanlarını tercih etmeleri ve meşrubat şişesi, pet şişe veya buna benzer bir içecek kabı kullanmaları, çocukların kolayca ulaşabilecekleri bir yerde saklamaları, çocukların bu maddeleri içmelerini kolaylaştırmaktadır ve ülkemizde korozif yanıklarının görülmesinin başlıca nedenlerini oluşturmaktadır (30).

2.2.2. Korozif Maddeler ve Patofizyoloji

Korozif madde, temas ettiğinde yaşayan dokuyu hasarlayan veya yıkım oluşturan maddedir. Bu tanım çok geniş bir kimyasal çeşitliliği ifade eder. Asit ve alkali olarak gruplandırılabilir. Kostik kimyasalların büyük çoğunluğu sulu çözeltilerde bir protonu bağlayarak (alkali madde) veya bir proton vererek (asidik madde) dokuya zarar veren asidik veya alkali maddelerdir. Bir kimyasalın pH değeri, kimyasalın bir protonu ne kadar kolay bağlayıp bırakabildiğinin ölçüsüdür. PH değeri 2'nin altında olan maddeler kuvvetli asit, pH değeri 12'den yüksek olan maddeler ise kuvvetli baz olarak kabul edilir. Literatür gözden geçirildiğinde en ciddi yanıklar güçlü alkali ($pH \geq 12$) maddeler nedeni ile oluşur (31).

Kostik madde maruziyetlerinde ajanın pH'sına ek olarak mukozal hasarın yaygınlığı üç faktörden etkilenir: 1) alınan maddenin miktarı, 2) maddenin fiziksel durumu, 3) ajanla temas süresi. Katı formdaki maddeler genellikle lokalize yanıklar oluştururken, sıvı formları daha yaygın hasar oluşturur. Hasar, doğal hareketsiz veya göllenme olan bölgelerinde oluşma eğilimindedir. Bu alanlar özofagusta anatomik darlıkların olduğu (krikofaringeus) ve özofagusa dıştan bası olan (aortik ark, sol ana bronş ve hiatal bölge) bölgelere denk gelir (32).

Alkali Maddelere Bağlı Hasar

Alkali alımlar, yağların sabunifikasyonu ve proteinlerin çözünürlüğü ile oluşan likefaksiyon nekrozu ile doku hasarına neden olur. Hücre ölümü, emülsifikasyondan ve hücresel membranların bozulmasından kaynaklanır. Alkali ajanın hidroksit iyonu, doku kollajeniyle reaksiyona girer ve şişmesine, kışalmasına neden olur. Küçük damar trombozu ve ısı üretimi gerçekleşir. Allerjik temas halinde, temas eden dokuda dakikalar içinde şiddetli yaralanmalar meydana gelir. En ağır yaralanan dokular, orofarenks, hipofarenks ve özefagusun skuamöz epitel hücreleri olan alkali ile temas eden dokulardır. Alkali alımından sonra özefagus daha az sıklıkla etkilenen mide ile en sık etkilenim görülen organdır. Doku ödemi hemen gerçekleşir, 48 saat sürebilir ve sonunda hava yolu tıkanıklığı oluşturmak için yeterince ilerleyebilir. Zamanla, eğer yaralanma yeterince şiddetliyse, granülasyon dokusu nekrotik dokuyu değiştirmeye başlar.

Önümüzdeki 2-4 hafta boyunca, yara dokusu yeniden biçimlenir, kalınlaşır ve striktür oluşturacak kadar daraltabilir. Darlık oluşumu olasılığı öncelikle yanık derinliğine bağlıdır. Yüzeysel yanıklar, vakaların % 1'inden azında striktürlerle sonuçlanırken, tam kalınlıkta yanıklar, vakanın yaklaşık % 100'ünde darlıklara neden olur.

Asit Maddelere Bağlı Hasar

Asit alımları koagülasyon nekrozu ile doku hasarına neden olur, bu da yüzeysel doku proteinlerinin desikasyona veya denatürasyonuna neden olarak eskar veya pıhtı oluşumu ile sonuçlanır. Bu eskar alttaki dokuyu daha fazla hasara karşı koruyabilir. Alkali alımlarından farklı olarak, mide asit alımını takiben en sık etkilenen organdır. Bu, özofageal yassı epitelyumun bazı doğal korunmasından kaynaklanabilir. İnce barsak maruziyeti de vakaların yaklaşık % 20'sinde görülür. Emezis pilorik ve antral spazm tarafından tetiklenebilir.

Eskar 3-4 gün içinde sertleşir ve granülasyon dokusu kusuru doldurur. Bu aşamada perforasyon ortaya çıkabilir. Skar dokusu 2 ila 4 haftalık bir süre zarfında oluştuğunda gastrik çıkış tıkanıklığı gelişebilir. Akut komplikasyonlar arasında gastrik ve intestinal perforasyon ve üst gastrointestinal kanama yer alır.

Tablo.1. Sindirim Sisteminde Kimyasal Yanık Oluşturan Maddeler

ASİT İÇERİKLİ KİMYASALLAR	ALKALİ İÇERİKLİ KİMYASALLAR
Klozet-temizlik ürünleri	Drenaj temizleme ürünleri
Otomotiv akü sıvısı	Amonyak içeren ürünler
Pas temizleme ürünleri	Fırın temizleme ürünleri
Metal temizleme ürünleri	Yüzme havuzu temizlik ürünleri
Çimento temizleme ürünleri	Otomatik bulaşık deterjanı
Drenaj temizleme ürünleri	Saç relaxers
Lehim akısı içeren çinko klorür	Klinisyen tabletleri
	Beyazlatıcılar
	Çimento

Kostik madde alımından sonra ilk 24- 48 saat içerisinde (erken akut faz) özefagus duvarında hemoraji, tromboz ve şiddetli inflamatuvar yanıtla beraber oluşan ödem lümeni daraltır, hatta tı kayabilir. İnflamasyonla beraber serbest oksijen radikalleri salgılanır. Serbest oksijen radikallerinin (ör. NO, malondialdehit-MDA) ve sitokinlerin (ör. IL-6 ve TNF- α) oluşumu, akut fazda doku hasarı gelişiminde kritik rol oynar (33). Kırk sekiz saatten sonra submukozal damarların trombozu lokal nekroz ve gangrene yol açar. Bakteriye l kontaminasyon ile küçük intramural abseler oluşmaya başlar. Yanık sonrası 4. Ve 7. günler arası mukozal nekrozun döküldüğü, fibroblastik aktivitenin arttığı, ödemin azaldığı ve neovaskülarizasyonun başladığı görülür. Bu erken reperatif ya da subakut dönem 2. hafta boyunca da sürmeye devam eder.

İkinci haftanın sonuna doğru akut inflamasyon geriler ve ödem azalır. Bu sırada fibroblast proliferasyonu iyice belirginleşmiş ve kollajen üretilip depolanmaya başlanmıştır. Vücuttaki dokuların fiziksel dayanıklılığında ve stabilitesinden sorumlu kollajen aynı zamanda yanık yarasının iyileşmesi sonucu ortaya çıkan striktürün de sebebidir. Fibroblastlara benzeyen düz kas dokusu içeren myofibroblastlar iyileşen yarayı kontrakte ederken küçülen yara yüzeyi, epitelizasyonun daha hızlı gerçekleşmesini sağlar. Vücudun iyileşme için kullandığı bu fizyolojik mekanizma, özefagus gibi lümenli organlarda daralmaya neden olmaktadır. Yaklaşık 21. günde olgunlaşmaya başlayan kollajen depolanması ile striktür belirgin hale gelir. Oluşan darlığın matür fibröz doku haline gelmesi 3 ay ile 1 yıllık süre gerektirir. Yaranın yeniden şekillenebilmesi ise yıllarca sürebilir (34).

2.2.3. Klinik

Alınan spesifik maddenin yanı sıra alınan konsantrasyon, pH ve alınan maddenin miktarı tanımlanmaya çalışmalıdır. Solunum güçlüğü, disfaji, ağız ağrısı ve odinofaji, göğüs ağrısı, karın ağrısı, mide bulantısı ve kusma gibi semptomlar önemli iç organ yaralanması göstergesi olabileceğinden mutlaka dikkat edilmelidir. İlgili ajan hakkında hızlı bir şekilde güvenilir bilgi elde etmek özellikle basit bir kostik yutmanın ötesinde önemli toksik kaygıları olan nadir kostik maddeler için geçerlidir. Bunun iyi bir örneği, bazı pas gidericilerde olduğu gibi nispeten seyreltilmiş bir formda bile hidrojen floritin alınmasını takiben ani, hayatı tehdit eden hipokalsemi potansiyelidir.

Kostik alım sonrasında önemli doku nekrozuna rağmen fizik muayene bulguları yanıltıcı şekilde normal olabilir. Orofaringeal yanıklar tespit edildiğinde önemlidir; bununla birlikte, orofaringeal lezyonların yokluğunda belirgin özofageal tutulum olabilir. Stridor, ses kısıklığı, disfoni veya afoni, solunum sıkıntısı, taşipne, hiperpne, öksürük, bozulmuş zihinsel durum, peritoneal işaretler, viskoz perforasyonun kanıtı, hipotansiyon, şok gibi fizik muayene bulguları iyi değerlendirilmelidir.

2.2.4. Evreleme

Özofagus hasarı, tedaviyi yönlendirmek amacıyla endoskopik olarak evrenmiştir. Özofagusun kimyasal yanıklara bağlı hasarı, ilk olarak Hollinger tarafından sınıflandırılmıştır. Birinci derece yanıklar minimal etkilenmeyi vurgular ve yüzeysel mukozal hiperemi, mukozal ödem ve yüzeysel kabuklanma ile karakterizedir. İkinci derece yanıklar özofagusun tüm katlarını içeren transmukozal, eksüdatif, ülserasyonlu, mukoza kaybı olan ve kasa kadar ilerleyen yanıklardır. Üçüncü derece yanıklarda özofagus, periözofageal dokulara kadar erozyona uğramıştır, mediasten etkilenmiştir veya özofagus plevral veya peritoneal boşluklara perforasyon olmuştur (35) . Daha sonra bu dereceleme sistemi Di Costanzo 23 (Tablo 2), Estera 24 (Tablo 3) ve Zargar 25 (Tablo 4) tarafından modifiye edilmiştir.

Tablo 2. Modifiye Di Costanzo kostik hasar dereceleme sistemi

Evre 0	Endoskopik hasar yok
Evre 1	Ödem, eritem ve/veya eksuda
Evre 2	Orta derecede ülserasyon ve/veya hemoraji
Evre 3	Yaygın ülserasyon ve/veya hemoraji

Tablo 3. Estera evreleme sistemi

Evre 0	Belirlenebilir mukoza hasarı yok
Evre 1	Mukozada eritem
Evre 2	Eritem, dökülme, ülserasyon ve dairesel olmayan eksuda
Evre 3	Derin mukozal ülserasyon ve dairesel mukozal dökülme
Evre 4	Eskar, tam kat değişiklikler ve perforasyon

Tablo 4. Zargar endoskopik hasar dereceleme sistemi.

Evre 0	Endoskopide normal bulgular
Evre 1	Ödem, mukozada hiperemi
Evre 2a	Kırılganlık, su toplaması, hemoraji, erozyon, beyazımsı membranlar, eksudalar ve yüzeysel ülserasyonlar
Evre 2b	Derece 2a'ya ek olarak derin ayrı veya dairesel ülserasyonlar
Evre 3a	Küçük dağılmış multipl ülserasyon alanları ve nekroz bölgeleri (kahverengisiyah veya grimsi renk değişikliği)
Evre 3b	Yaygın nekroz

2.2.5. Komplikasyonlar

Kimyasal pnömoni, aspirasyon pnömonisi, atelektazi, yutma zorluğu, üst gastrointestinal kanamalar ve ani ölüm korozif özofagus yanıklarında karşılaşılabilen erken dönem komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Geç dönem komplikasyonlar arasında ise striktür oluşumu, özefagial motilite bozukluğu, gastroözefagial reflü, mide çıkış obstrüksiyonu ve özefagus karsinomu yer almaktadır. Özofago-trakeo-bronşiyal ve özofago-aortik fistüller, nadir ancak hızla ölümcül olan komplikasyonlardır (30).

2.2.6. Tedavi

Kostik madde alımı olan hastalarda hava yolu izleme ve kontrol ilk önceliktir. Stabil bir havayolu olan ve klinik veya radyolojik perforasyon belirtisi olmayan hastalarda medikal tedaviye başlanmalıdır (36). Acil özofagogastroduodenoskopi (EGD) açısından

yaralanma derecesini derecelendirmek ve uzun süreli prognoz oluşturmak için düzenlemeler yapılmalıdır. Asemptomatik hastalarda, EGD gözlem lehine saklanabilir. Birkaç saat (2-4 saat) asemptomatik kalan ve normal bir diyetle tolerans gösteren hastalar uygun takip ve geri dönüş tedbirleri ile taburcu edilebilirler. Şüpheli delinme nedeniyle cerrahi konsültasyon endikedir. Geç komplikasyon riski nedeniyle özellikle özefagus striktürü oluşumu açısından takip için düzenlemeler yapılmalıdır.

Spesifik antitodlardan ziyade destekleyici bakım, kostik alımını takiben yönetimin temel dayanağıdır. Bunun önemli bir istisnası, hidrojen florit alımından hipokalsemi ile çökeltilen disritmiler için intravenöz kalsiyumun agresif uygulanmasıdır.

Korozif özofagus yanıklarında tedavideki ana amaç striktürün önlenmesine yöneliktir. Bu konuda yapılmış birçok çalışmada çeşitli tedavi protokolleri önerilmiştir. Ancak günümüzde halen standardize edilmiş bir tedavi protokolü mevcut değildir.

Korozif madde içilmesinden sonra kortikosteroid kullanımı tartışmalıdır. Steroidlerin kullanımı üçüncü evre yanık varlığında artmış perforasyon riski nedeniyle kontraendike olmakla birlikte yapılan çalışmalarda evre 1 ve 2 yanıklarda da kullanımını destekleyecek verilerin sağlanamadığı rapor edilmiştir (32). Özellikle ileri evre yanıklarda antibiyotik ve proton pompa inhibitörleri kullanımının pozitif etkilerinin olduğu öne sürülmüştür (37, 38). Hastanın oral alamadığı dönemde enteral beslenmeye izin vermesi ve aynı zamanda striktür gelişebileceği öngörülen dairesel yanıklarda lümeni açık tutması amacıyla nazogastrik tüpün kullanımını öneren yayınlar mevcuttur (39).

Striktür oluşumunu engellemek amacıyla birçok medikal tedavi kullanılmıştır. Antineoplastik ve antiproliferatif olarak kullanılan fibroblastik proliferasyonunun potent bir inhibitörü olan Mitomisin C, Türkyılmaz ve ark. ratlarda yaptıkları bir çalışmada kullanılmış ve striktür oluşumunun engellenmesinde etkin olduğu rapor edilmiştir (40). Ocakçı ve ark. başlangıçta bir antiinflamatuvar ajan olarak üretilen, antioksidan olarak davranan ve lipid peroksidasyonunu inhibe eden sentetik bir selenoorganik bileşen olan Ebselen'i korozif özofageal striktürlerin engellenmesi amacı ile ratlarda çalışmışlardır. Ebselen'in lipid peroksidasyonunu, stenoz indeksini, histopatolojik hasar skorlamasını azalttığı ve antioksidan koruma sistemini arttırdığı gösterilmiştir (41). Kılıçarslan ve ark. bir antioksidan ajan olan dimetil sülfoksitin (DMSO), stenoz indeksini, histopatolojik

hasarlanma skorunu ve inflamatuvar süreçte rol alan MDA, NO, IL-6, TNF α düzeylerini belirgin olarak düşürdüğü göstermiştir (33).

2.3. Silibinin

Silybum marianum (*carduus marianus*) meryemana dikenini bitkisi asteraceae (compositae) familyasına ait bir bitkidir. Ülkemizde doğal olarak yetişenleri ve kültürü yapılanları tek yıllıktır (42). Bitki, karaciğer ve safra hastalıkları, toksin ve mantar zehirlenmeleri, böcek ısırıklarının tedavisinde yaklaşık 2000 yıldır kullanılmaktadır (21). Günümüzde Amerika ve Avrupa’da üretilen yoğunlaştırılmış meryemana dikenini ekstreleri %70–80 oranında silimarin içermektedir. Silimarin, meryemana dikenini bitkisinin tohumlarında bulunan farmakolojik olarak aktif, silibinin (silibinin), izosilibinin, silikristinin, silidianinin, taksifolin ve dehidrosilibinin gibi izomerlerinden meydana gelmektedir. Silimarinin biyolojik aktivitesinden sorumlu olduğu düşünülen temel bileşeni silibindir (43).

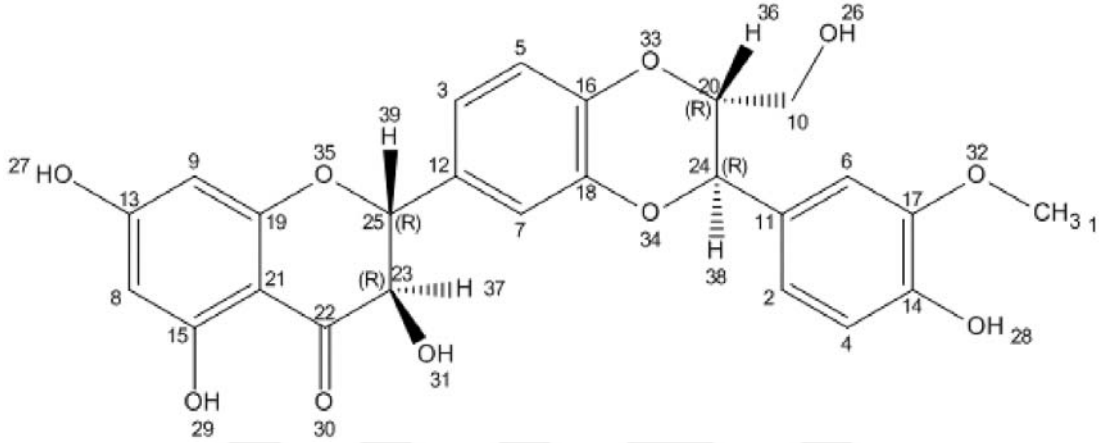


Resim 3. Devedikeni Bitkisi

Devedikeni ekstrelerinin güvenli ve iyi tolere edildiği bilinmektedir ve incelenen klinik çalışmalarda toksik veya yan etkiler minimal gözükmemektedir. Hafif gastrointestinal sıkıntı ve alerjik reaksiyonların dışında yan etkiler nadirdir ve nadiren ciddi toksisite bildirilmiştir.

Oral alımı sonrası emilim nispeten az olup, yapılan çalışmalarda sıçanlarda oral uygulamadan 24 saat sonra safrada %2-3 oranında tespit edilmiştir. Hayvanlarda ve insanlarda oral alımı takiben pik plazma konsantrasyonuna 4 ila 6 saat sonra ulaşır (44).

Karaciğerde sulfat ve glukuronik asit ile konjuge edilerek safrayla atılır. Sonra bağırsak florası etkisiyle hidrolize uğrar ve yeniden emilir. Silibinin hayvan modellerinde oral olarak alındığında, emilim oranının %35 civarında olduğu gösterilmiştir (45). Silibinin ortalama yarılanma ömrü 6–8 saat olup genelde safra yoluyla, daha az miktarda idrar yoluyla atılır (46). Silibinin erişkinlerde günde üç kez 100-300 mg/kg dozunda verilir. Akut toksisite çalışmalarında Silibinin çok iyi tolere edildiği gösterilmiştir (47).



Resim 4. Silibininin Moleküler Formülü

Silibinin antioksidan , anti-kanser, hepatoprotektif, antienflamatuar aktiviteler gibi birçok potansiyel yararlı biyolojik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (48). Silibinin viral hepatit, toksik hepatit, karaciğer yağlanması, siroz, iskemik hasar ve radyasyon toksisitesinde güçlü antioksidan özelliği kanıtlanmıştır (49).

Muhtemelen karaciğer hastalıklarının tedavisinde en eski ve en iyi çalışılan bitkidir. Ayrıca hücre kültürlerinde farklılaşmayı baskıladığı ve oksidatif stresin tetiklediği apoptozise karşı primer hippokampal nöronları koruduğu; glutatyon peroksidaz, süperoksid dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin pankreatik aktivitesini uyardığı, makrofaj ve T-lenfositlerdeki interlökin 1 β , interferon- γ , interferon- α gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ederek pankreastaki β hücrelerini de koruduğu gösterilmiştir (50, 51).

Silibinin koruyucu etkisi sayesinde birçok kimyasalın karsinojenik etkisini baskılar (52). Silibinin, belirgin bir şekilde N-butil-N-(4-hidroksibutil) nitrozaminin yol açtığı mesane hasarlarını önemli ölçüde azaltmıştır (53). Ayrıca; silibinin, sıçanlarda azoksimetan ile oluşturulan kalın bağırsak karsinogenezini önemli ölçüde azaltmıştır (54). Ayrıca yapılan çalışmalarda bitkiden elde edilen ekstraktın akciğer tümörü büyümesini

baskıladığı, meme, mesane kanseri hücre hatlarında hücre döngüsünü durdurduğu ve apoptozisi tetiklediği gösterilmiştir.

Silibinin, güçlü antioksidan potansiyelinden dolayı farklı etiyolojilerin zarar görmesinde nöro, nefro ve kardiyokoruyucu olarak incelenmektedir. Kozmetik endüstrisi silimarinin antioksidan ve UV koruyucu etkilerini incelemektedir. Ayrıca, fetoprotektif (alkolün etkisine karşı) ve prolaktin etkilerine sahiptir ve hamilelik ve emzirme döneminde kullanılması güvenlidir (55).

“Ölüm başlığı”(death cap) olarak adlandırılan Amanita phalloides mantarı, 5 ila 12 saatlik bir sürede şiddetli bulantı, kusma ve sulu ishale neden olur. Bu sıklıkla hipovolemiye ve hipoglisemiye neden olur. Silibinin mantardaki toksinlerin hepatositlere bağlanmasını engeller ve toksinlerin enterohepatik dolaşımını keser (56).

Birçok çalışmada Silibinin Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, sepsis, yanıklar, osteoporoz, diyabet, kolestaz ve hiperkolesterolemi, osteoartrit, kanser tedavilerinde çalışılmıştır.

Özefagusun deneysel alkali yanığından sonra oluşan akut inflamasyonunu ve kronik süreçte fibroblast aktivasyonu sonucu gelişecek skar dokusunun striktür oluşturacak düzeye gelmesini engellemek amacıyla antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi literatürce desteklenen silibinin tedavisinin faydalı olabileceği hipotezi ile çalışmamız planlandı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Ortamı

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda planlandı. 2017/2 protokol numarası ile 08.02.2017 tarihinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyle Yel Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alındıktan sonra Karadeniz Teknik Üniversitesi Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yürütüldü. Histopatolojik araştırmaları Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

3.2. Deney Protokolü

Çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen, ağırlıkları 220-250 gr arasında değişen, 3 aylık 28 adet dişi Sprague Dawley rat kullanıldı. Çalışma gününe kadar ratlar 22 °C sabit oda sıcaklığı ve nem ortamında, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık standart laboratuvar şartlarında çelik kafeslerde tutuldu. Ratlar işlemden 12 saat öncesine kadar standart rat yemi ve su ile beslendiler. Yapılan tüm işlemler ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve xylazine hidroklorür (Alfazyne %2, Ege Vet, Türkiye) kullanılarak genel anestezi altında ve steril şartlarda yapıldı.

Deney sırasında gavaj ile koroziv yanık oluşturulurken, ratların takibi sırasında aspirasyona bağlı veya sonrasında yeterli sıvı alamamasına bağlı gelişen dehidratasyon gibi sebeplerle %50 denek kaybı olabileceği öngörüldü. Ratlara korozif yanık modelinden sonra koruyucu olarak verilmesi planlanan 30 mg/kg/gün intraperitoneal silibinin doz uygulamaları önceki çalışmalardaki protokollere göre hesaplandı.

Çalışmada kullanılan ratlar dört ana gruba ayrıldı. Her bir grupta 7'şer rat olacak şekilde randomize edildiler ve deney sırasında eks olan ratların yerine yeni ratlar eklenerek sayıları her bir grupta 7 olacak şekilde sabitlendi.

Çalışma grupları ve uygulanan işlemler aşağıda sunulmuştur.

Grup I (SF grubu, n=7); Yanık modeli oluşturulmayan ratlara 1 mL % 0,09 NaCl 3 gün boyunca i.p yolla verildi.

Grup II (Silibinin grubu, n=7); Yanık modeli oluşturulmayan ratlara 3 gün boyunca 30 mg/kg/gün silibinin i.p. yolla verildi.

Grup III (Yanık+SF grubu, n=7); Alkali özafagus yanık modeli oluşturmak için ratlara önce 50 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg xylazine ile anestezi uygulandı. Ardından 0,2 ml %12.5 lik NaOH oral yoldan gavajla verildi ve bu esnada aspirasyonu önlemek için ratlar 90° dik şekilde tutuldu. Yanık modeli oluşturulan ratlara 1 mL % 0,09 NaCl 3 gün boyunca i.p yolla verildi.

Grup IV (Yanık +Silibinin grubu, n=7); Alkali özafagus yanık modeli oluşturmak için ratlara önce 50 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg xylazine ile anestezi uygulandı. Ardından 0,2 ml %25 lik NaOH oral yoldan gavajla verildi ve bu esnada aspirasyonu önlemek için ratlar 90° dik şekilde tutuldu. Yanık modeli oluşturulan ratlara 30 mg/kg/gün silibinin 3 gün boyunca i.p yolla verildi.

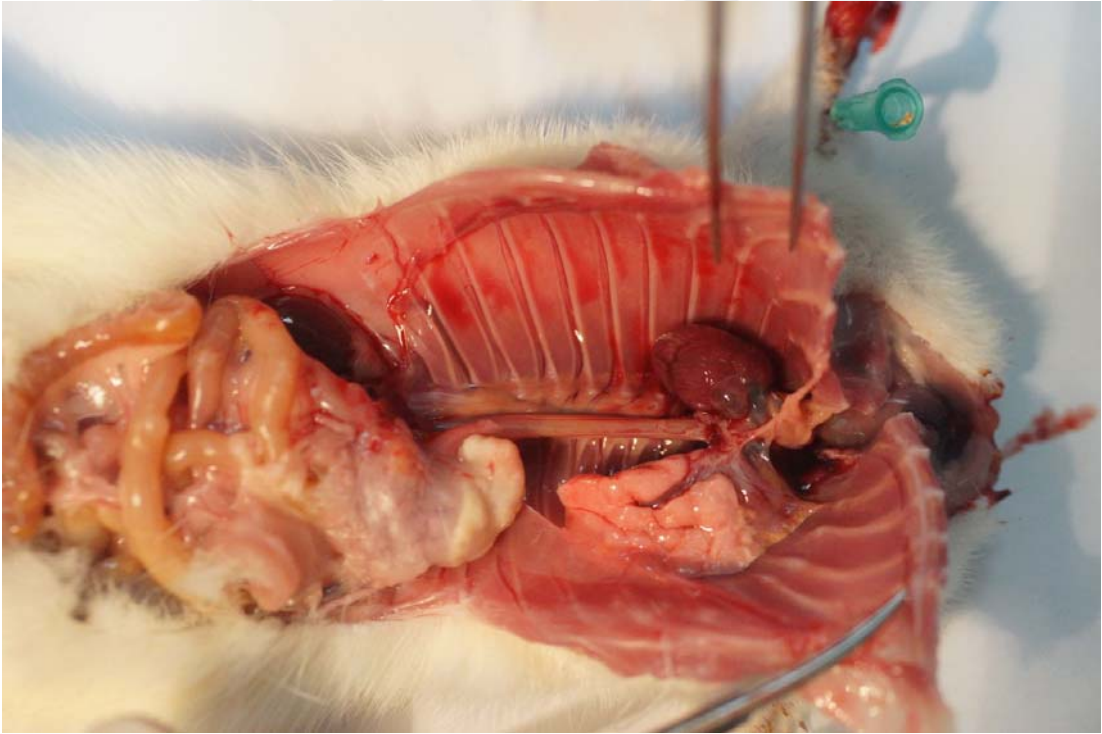
Ratların beslenmesi normal kemirgen diyeti ve çeşme suyu ile sağlandı (1-3). Gün içerisinde ağrıyı azaltmak için ratlara 1 mg/ml parasetamol içme suyuna katılarak verildi. Deney sonrası 4.günün sonunda tüm ratlara dekapitasyon yöntemi ile ötenazi uygulanarak laparotomi işlemi yapıldı. Özofagus, etrafındaki bağ dokudan serbestleştirilerek total olarak eksize edildi. Histopatolojik değerlendirme için özofagusun 1/3 alt kısmı alındı ve % 10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edildi.



Resim 5. Tel kafeslerde saklanan ratların görüntüsü



Resim 6. Dekapitasyon Uygulanan Ratların Laparotomi İşlem Başlangıcı



Resim 7. Laparotomi İşlemi Sırasında Özefagusun Çevre Dokulardan Ayrıştırılması



Resim 8. Diseke Edilen Özefagus ve Mide Görüntüsü

3.3. Histopatolojik Materyal-Metod

Her bir gruba ait ratların özefagusu 3'e bölündü. Histopatolojik değerlendirme özefagusun 1/3 distal kısmında yapıldı. Dokular %10'luk formalin içinde 48 saat tespit edildi, alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi ve ksilende şeffaflaştırıldı. Parafin bloklara gömüldü. Bloklardan tam otomatik mikrotom (Leica RM 2255, Tokyo, Japan) ile 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Her gruba ait özefagus kesitleri genel histolojik yapıyı değerlendirmek amacıyla Hematoksilen-Eozin (H-E) boyama yöntemi ile, ayrıca kas ve kollagen dokularının daha iyi ayırt edilebilmesi ve incelenebilmesi için Masson'un Trikrom tekniğiyle (57) boyandı.

Elde edilen preparatlar bu konuda deneyimli ve çalışma gruplarından habersiz bir histolog tarafından değerlendirildi. Histopatolojik yapının değerlendirilmesinde Olympus BX51 (Olympus, Tokyo, Japan) mikroskop kullanıldı. Histopatolojik yapının değerlendirilmesinde semikantitatif histopatolojik hasar skorlama yapıldı. Özofagus hasarının değerlendirilmesinde Türkyılmaz ve ark.'nın yaptıkları histopatolojik değerlendirme yöntemi modifiye edilerek kullanıldı (40).

Tablo 5.Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri:

İnflamasyon	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	2
	Şiddetli	3
Epitel Kaybı	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	2
	Şiddetli	3
Hemoraji	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	2
	Şiddetli	3
M. Mukoza Hasarı	Yok	0
	Var	1
Submukozada Kollajen Birikiminde Artış	Hiç yok	0
	Hafif (şubmukozal kollajen muskularis mukoza kalınlığının en az iki katı)	1
	Şiddetli (şubmukozal kollajen muskularis mukoza kalınlığının en az iki katından fazla)	2
T. Muskularisde hasar ve kollajen Birikimi	Hasar veya kollajen yok	0
	Hafif (Kas lifleri etrafında kollajen birikimi)	1
	Şiddetli (Hafif kollajen birikimi ile aynı, bazı kas liflerinin yerini kollajen lifler almış)	2

Ayrıca Özefagus duvar kalınlığı ve lümen çapı Analysis 5 Research program (Olympus Soft Imaging Solutions, Germany) kullanılarak ölçüldü. Stenoz indeksi hesaplandı. **Stenoz indeksi (SI):** Özefagus duvar kalınlığı / luminal çap (40).

3.4. Biyokimyasal İnceleme

Sıçanlardan alınan kan ve doku örneklerinde oksidatif stres parametrelerinden TAS, TOS, OSI ve MDA düzeyleri belirlendi.

1. Doku MDA Düzeylerinin Belirlenmesi: MDA ölçümü, Mihara ve Uchiyama tarafından tanımlanan yöntem (58) modifiye edilerek gerçekleştirildi. Metodun esası, MDA'nın asidik ortamda tiyobarbitürik asit (TBA) ile oluşturduğu molekülün renginin 532 nm'deki absorbansının ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

2. Serum MDA Düzeylerinin Belirlenmesi: Serum örneklerindeki MDA düzeyleri Yagi tarafından geliştirilen TBARS (Tiobarbituric Acid Reactive Substance) metodu kullanılarak tayin edildi (59).

3. TOS Düzeylerinin Belirlenmesi: Serum ve doku örneklerindeki TOS seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda kolorimetrik kit (Rel Assay Diagnostics, Cat No: RL0024, Gaziantep, Turkey) kullanılarak belirlendi.

4. TAS Düzeylerinin Belirlenmesi: Serum ve doku örneklerindeki TAS seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda kolorimetrik kit (Rel Assay Diagnostics, Cat No: RL0017, Gaziantep, Turkey) kullanılarak belirlendi.

5. OSI Düzeylerinin Hesaplanması: Serum ve doku örneklerindeki OSI seviyeleri; $OSI = [(TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L}) / (TAS, \mu\text{mol Trolox equivalent/L}) \times 100]$ formülü kullanılarak hesaplandı (60).

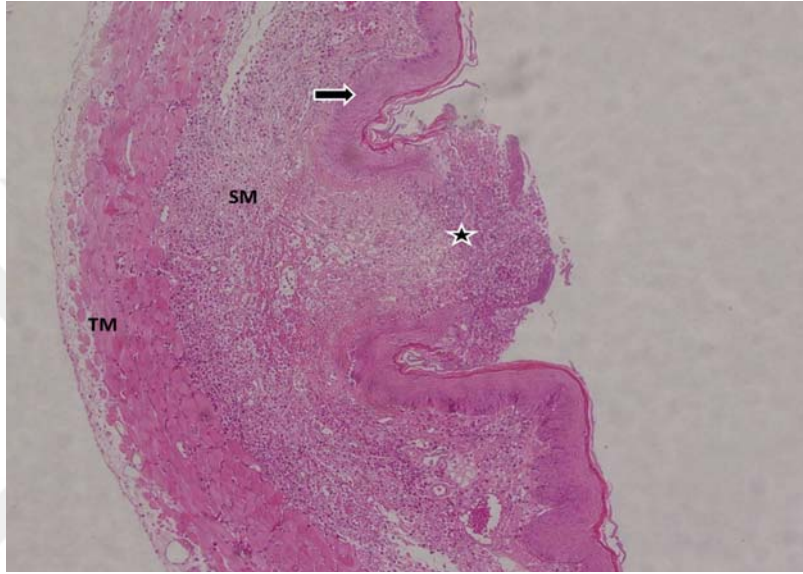
3.5 İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz, istatistiksel yazılım olan SPSS 23.0 (IBM SPSS, Armonk, NY) ve MedCalc 17.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belçika) kullanılarak yapıldı. Gruplar arası anlamlılığı tespit etmek için Kruskal Wallis varyans analiz testi uygulandı. Anlamlılığının hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için ise posthoc Borferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.0083$ anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

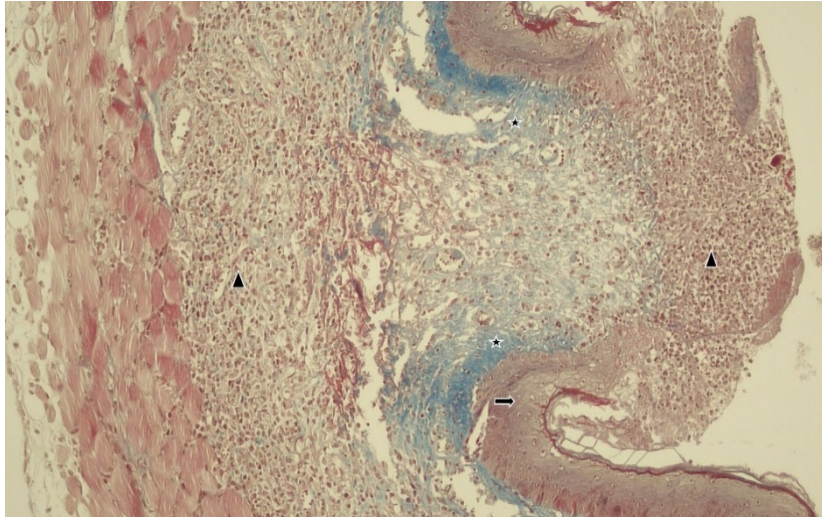
4. BULGULAR

4.1. Dokuların Histomorfolojik Olarak Değerlendirilmesi

Yanık+ Silibin grubundayapılan , lamina epiteliyalis ve lamina propriyada fokal ve orta şiddette epitel dejenerasyonu izlenirken submukozada yaygın olarak hafif ve orta derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile birlikte hafif derecede kollajen birikimi tespit edildi. Tunika muskulariste ise kas lifleri arasında hafif kollajen birikimi mevcuttu (Resim 9, 10).

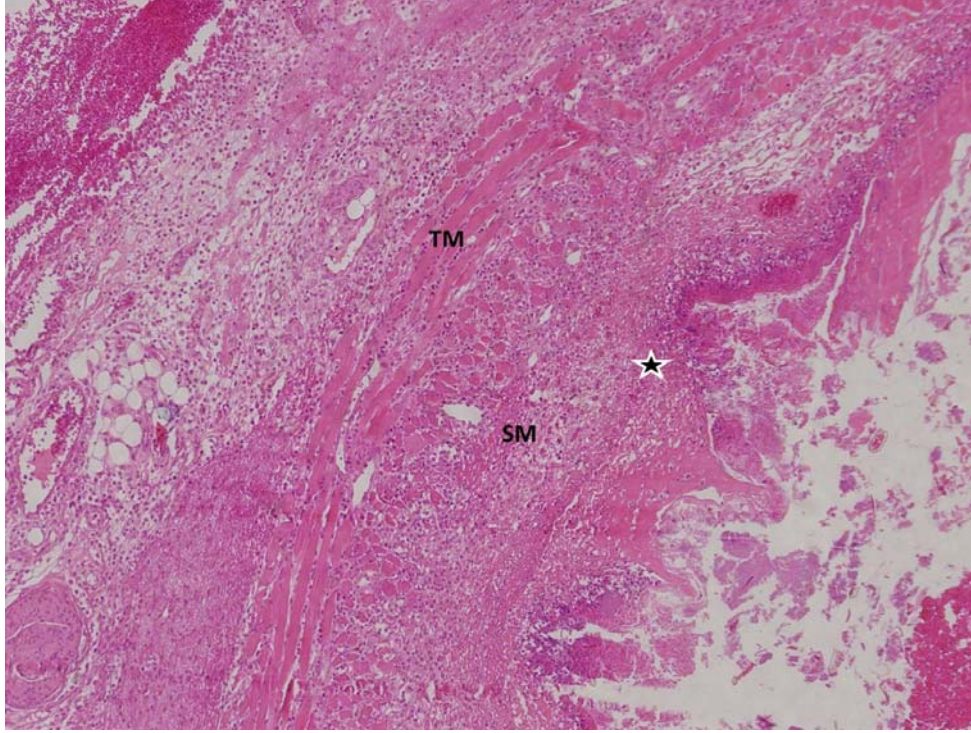


Resim 9. Yanık+ Silibin Grubuna Ait Özefagus Kesiti. Lamina Epiteliyalis (Ok), Epitel Dejenerasyonu (Yıldız), Tunika Submukoza (SM), Tunika Muskularis (TM) (H&E X100).

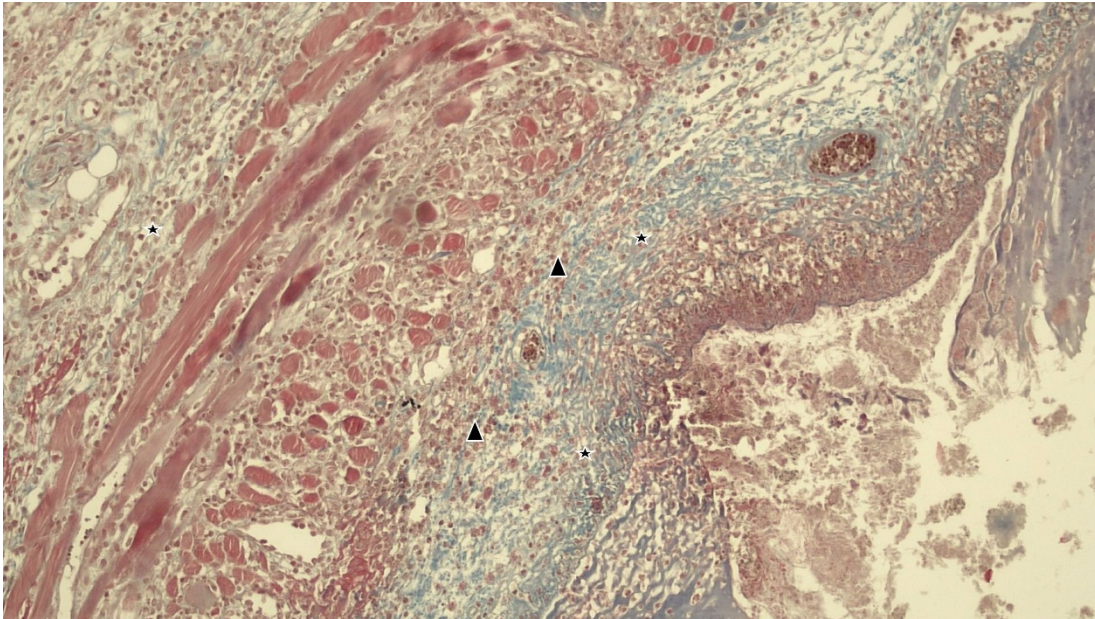


Resim 10. Yanık+ Silibin Grubuna Ait Özefagus Kesiti. Lamina Epiteliyalis (Ok), İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu (Δ), (Kollajen Birikimi (Yıldız) (Masson Trikrom X200).

Yanık+SF grubunda, şiddetli derecede lamina epitelyalis ve lamina propriya dejenerasyonu izlendi. Submukozada orta ve şiddetli derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcuttu . Submukozada ve tunika muskulariste kaslar arasında yaygın kollajen birikimi izlendi. (Resim 11, 12).

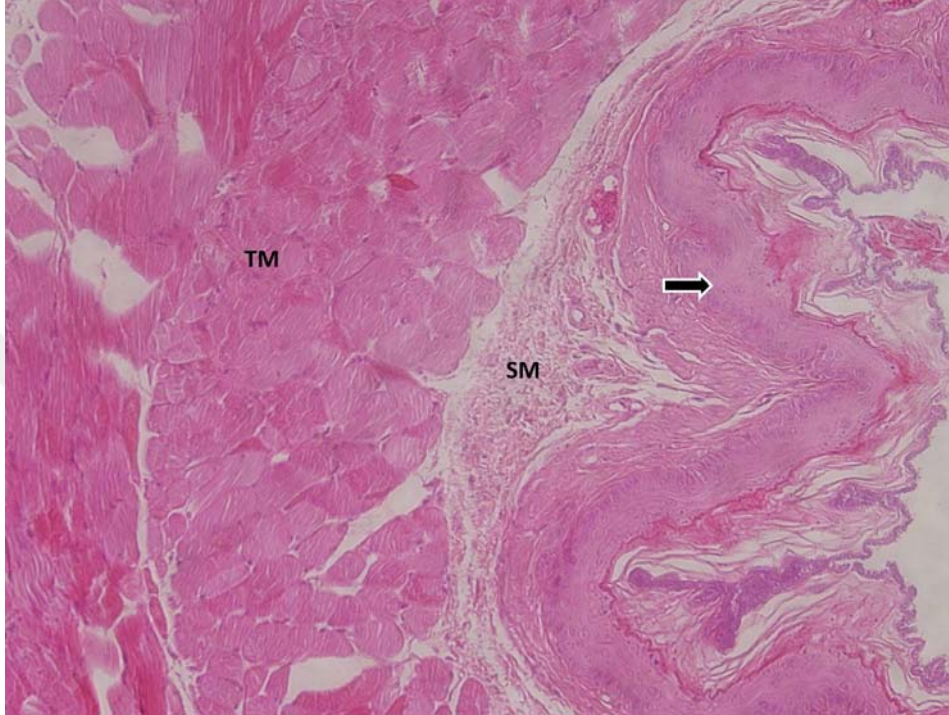


Resim 11. Yanık Grubuna Ait Özefagus Kesiti. Epitel Dejenerasyonu (Yıldız), Tunika Submukoza (SM), Tunika Muskularis (TM) (H&E X200).

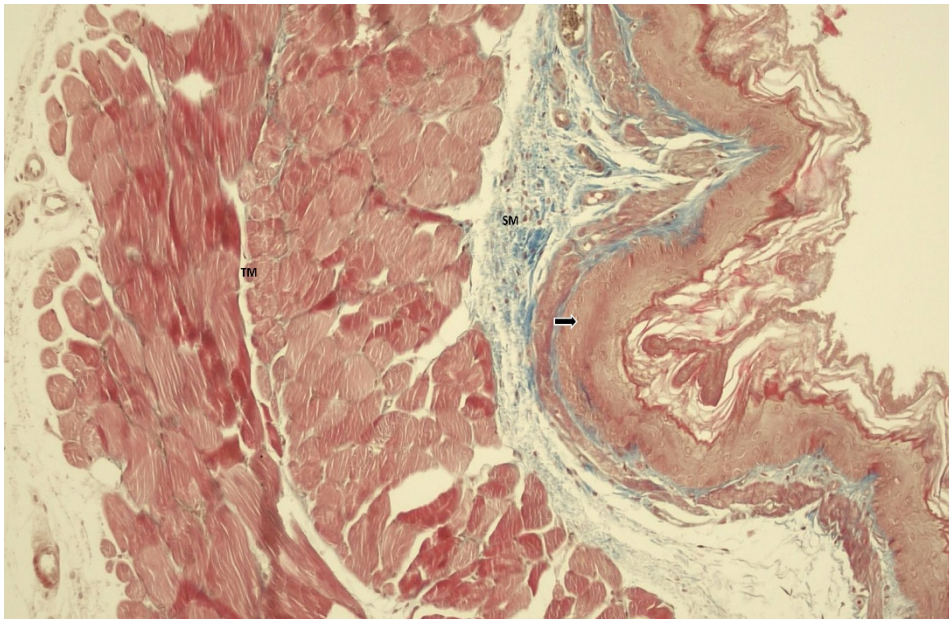


Resim 12. Yanık Grubuna Ait Özefagus Kesiti. İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu (Δ), Kollajen Birikimi (Yıldız) (Masson Trikrom X200).

Silibin grubunda, normal özefagus mukoza , submukoza , muskularis yapısı izlendi. Lamina propriyada yer yer hafif derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlendi. Submukozada az miktarda kollajen mevcut idi. Tunika muskularista kas lifleri arasında kollajen lif izlenmedi (Resim 13, 14).

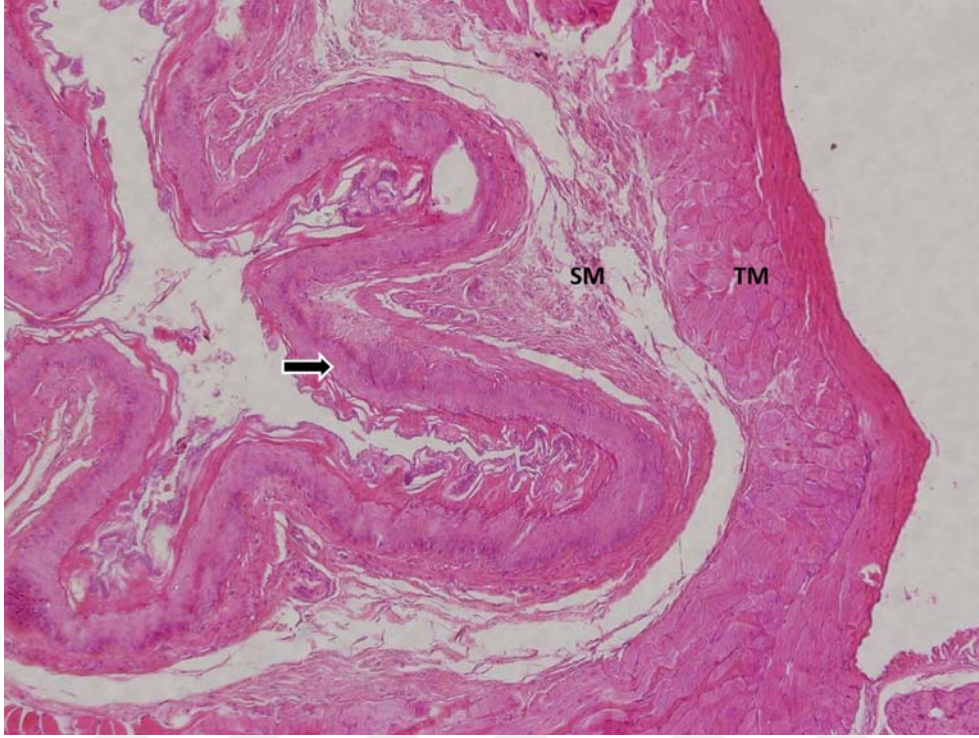


Resim 13. Silibin Grubuna Ait Özefagus Kesiti. Lamina Epiteliyalis (Ok), Tunika Submukoza (SM), Tunika Muskularis (TM) (H&E X200).

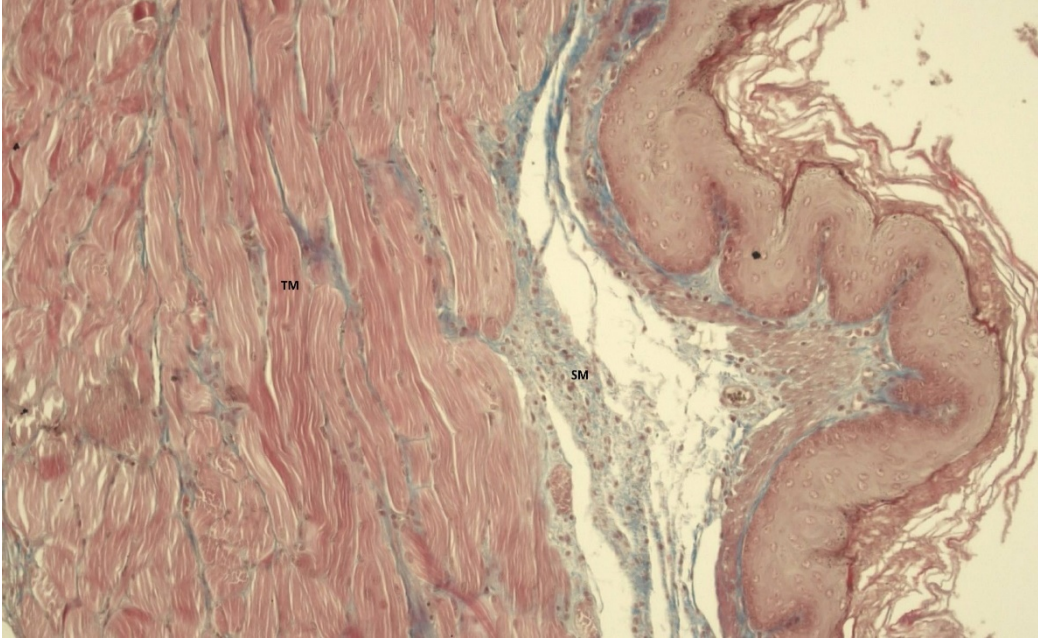


Resim 14. Silibin grubuna ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), Tunika submukoza (SM), Tunika muskularis (TM) (Masson Trikrom X200).

Kontrol grubunda , normal özefagus mukoza , submukoza , muskularis yapısı izlendi. (Resim 15, 16)



Resim 15. Kontrol Grubuna Ait Özefagus Kesiti. Lamina Epiteliyalis (Ok), Tunika Submukoza (SM), Tunika Muskularis (TM) (H&E X100).



Resim 16. Kontrol grubuna ait özefagus kesiti. Lamina epithelialis (Ok), Tunika submukoza (SM), Tunika muskularis (TM) (Masson Trikrom X200).

4.2 Histopatolojik Hasar Sonuçları

Kontrol ve silibinin grubu karşılaştırmasında histopatolojik hasar skorlamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Grup 1 vs 2).

Kontrol ve yanık modeli oluşturulup SF tedavisi verilen grup karşılaştırmasında inflamasyon, epitel kaybı, hemoraji, muskularis mukoza hasarı, stenoz indeksi ve total histopatolojik hasar skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (Grup 1 vs 3: inflamasyon, $p=0.004$; epitel kaybı, $p=0.004$; hemoraji, $p=0.006$; muskularis mukoza hasarı, $p=0.002$; stenoz indeksi, $p=0.006$; Total histopatolojik hasar skoru, $p=0.006$).

Kontrol ve yanık modeli oluşturulup silibinin tedavisi verilen grup karşılaştırmasında inflamasyon ve total histopatolojik hasar skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Grup 1 vs 4: inflamasyon, $p=0.006$; Total histopatolojik hasar skoru, $p=0.005$).

Silibinin ve yanık modeli oluşturulup SF tedavi verilen grup karşılaştırmasında inflamasyon, epitel kaybı, hemoraji, muskularis mukoza hasarı, tunika muskularis hasar, stenoz indeksi ve total histopatolojik skor açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Grup 2 vs 3: inflamasyon, $p=0.002$; epitel kaybı, $p=0.001$; hemoraji, $p=0.002$; muskularis mukoza hasarı, $p=0.001$; tunika muskularis hasarı, $p=0.008$; stenoz indeksi, $p=0.003$; total histopatolojik hasar skoru, $p=0.002$).

Silibinin ve yanık modeli oluşturulup silibinin tedavi verilen grup karşılaştırmasında inflamasyon ve total histopatolojik hasar skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Grup 2 vs 4: inflamasyon, $p=0.004$; total histopatolojik hasar skoru, $p=0.002$).

Yanık modeli oluşturulup SF ve silibinin tedavi verilen grup karşılaştırmasında hemoraji ve stenoz indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Grup 3 vs 4: hemoraji, $p=0.005$; stenoz indeksi, $p=0.004$).

Tablo.6. Gruplar arası histopatolojik hasar skorları ve stenoz indekslerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (Kontrol)	Grup 2 (Sil)	Grup 3 (Yanık+SF)	Grup 4 (Yanık+Sil)
İnflamasyon*				
Median	0 ^{a,b}	1 ^{c,d}	2 ^{a,c}	2 ^{b,d}
IQR	0-1	0-1	2-3	1,75-2
Epitel Kaybı¥				
Median	0 ^a	0 ^b	2 ^{a,b}	1,5
IQR	0-1	1-0	1,75-3	0-3
Hemoraji#				
Median	0 ^a	0 ^b	2 ^{a,b,c}	1 ^c
IQR	0-1	0-1	1,75-2	1-0
MM Hasarı¶				
Median	0 ^a	0 ^b	0 ^{a,b}	1
IQR	0-1	0-1	1-0	0-1
Submukoza hasarı				
Median	0	1	2	1
IQR	0-1	1-1	1-2,25	1-1,25
TM hasarı**				
Median	0	0 ^a	1 ^a	1
IQR	0-0,5	0-1	1-2	1-1,25
Stenozis indeksi###				
Median	0,81 ^a	0,83 ^b	1,32 ^{a,b,c}	1,005 ^c
IQR	0,735-0,87	0,76-0,91	1,265-1,36	0,897-1,125
THH Skoru¶¶				
Median	0 ^{a,b}	2 ^{c,d}	10,5 ^{a,c}	7,5 ^{b,d}
IQR	0-3,5	1-3	8,5-13	5-8,75

MM: Muskularis Mukoza, **TM:** Tunika Muskularis, **THH:** Total Histopatolojik Hasar

Kruskal Wallis Test ve Bonferroni Düzeltmesiyle Mann Whitney U Test Analizine Göre p≤0,008 anlamlıdır.

***a,b,c,d** : a (Grup 1 vs 3), p=0.004; b (Grup 1 vs 4), p=0.006; c (Grup 2 vs 3), p=0.002; d (Grup 2 vs 4), p=0.004

¥**a,b** : a (Grup 1 vs 3), p=0.004; b (Grup 2 vs 3), p=0.001

#**a,b,c** : a (Grup 1 vs 3), p=0.006; b (Grup 2 vs 3), p=0.002; c (Grup 3 vs 4), p=0.005

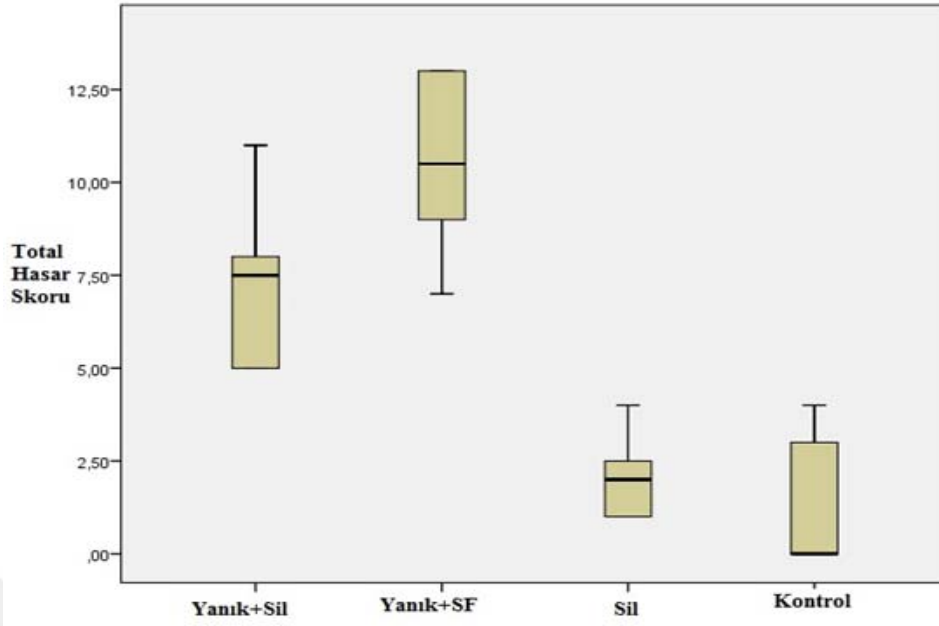
¶**a,b** : a (Grup 1 vs 3), p=0.002; b (Grup 2 vs 3), p=0.001

****a** : a (Grup 2 vs 3), p=0.008

###**a,b,c** : a (Grup 1 vs 3), p=0.006; b (Grup 2 vs 3), p=0.003; c (Grup 3 vs 4), p=0.004

¶¶**a,b,c,d** : a (Grup 1 vs 3), p=0.006; b (Grup 1 vs 4), p=0.005; c (Grup 2 vs 3), p=0.002; d (Grup 2 vs 4), p=0.002

Tablo 7. Total Histopatolojik Hasar Skorlaması



4.3 Biyokimyasal Sonuçlar

Tüm çalışma gruplarının karşılaştırmasında MDA, TAS, TOS, OSI düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo.8. Gruplar Arası Biyokimyasal Enzim Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Grup 1 (SF)	Grup 2 (SİLİBİNİN)	Grup 3 (YANIK+SF)	Grup 4 (YANIK+SİLİBİNİN)
MDA				
Median	406	461	459.5	291.5
IQR	326-555	236-520	279.75-739	143.25-595.75
TOS				
Median	166.3	127.7	70.65	50.85
IQR	110.35-244.5	60.7-297.4	45.375-105.85	35.75-91.5
TAS				
Median	10.5	12.1	8.75	9.15
IQR	9.4-11.6	9.5-13.9	7.225-12.325	7.35-10.425
OSI				
Median	1.65	1.34	0.815	0.525
IQR	1.11-2.26	0.5-2.18	0.435-1.3175	0.38-1.11475

MDA: Malondialdehit, **TAS:** Total Antioksidan Seviyesi, **TOS:** Total Oksidan Seviyesi, **OSI:** Oksidatif Stres İndeksi

Kruskal Wallis Test ve Bonferroni Düzeltmesiyle Mann Whitney U Test Analizine Göre $p \leq 0,008$ anlamlıdır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ratlarda oluşturulan deneysel korozif özefagus yanık modelinde daha önce literatürde yapılan çalışmalarda antioksidan antiinflamatuvar etkinliği gösterilen silibininin yanık iyileşmesi üzerine olan etkisi histopatolojik ve biyokimyasal parametreler aracılığıyla araştırıldı. Çalışma sonuçlarımıza göre özetle silibinin koroziv yanık iyileşmesine sınırlı düzeyde bir katkıda bulunduğu tespit edildi.

Çalışmamızdaki bulgulardan birincisi koroziv yanık oluşturulan her iki grup yanık oluşturulmayan grupla karşılaştırıldığında özellikle total histopatolojik skor ve inflamasyon açısından belirgin histopatolojik hasar oluşmasıydı. NaOH ciddi kimyasal yanıklara neden olan, özellikle endüstride kullanılan kuvvetli bir baz ve kostik ajandır. Literatüre bakıldığında birçok deneysel korozif özefagus yanık modelinde NaOH kullanılmıştır(61,62). Bizim çalışmamızda, ratlarda başarılı bir yanık modeli oluşturmak için %12,5'lik NaOH orogastrik gavaj kullanılarak verildi. Bu sonuçlar doğrultusunda deneysel çalışmamızda NaOH ile ratlarda başarılı bir şekilde yanık modeli oluşturulduğu tespit edildi.

Çalışmamızın diğer bulgusu koroziv yanık oluşturulan her iki grup karşılaştırıldığında silibinin tedavisi verilen grupta hem hemoraji skorlamasında ve hem de stenoz indeksi ölçümünde anlamlı farklılık gözlemlendi. Stenoz indeksi deneysel korozif özefajit çalışmalarında darlık derecesini kantitatif olarak gösteren bir kriter olarak kabul edilmekte ve çalışmalarda kullanılmaktadır. Stenoz indeksi özofagus duvar kalınlığının özofagus lümenine bölünmesiyle elde edilir. Bu nedenle indeksteki artış duvar kalınlığının artışı ve lümen genişliğinin azalmasını göstermektedir.

Kostik özofagus yanık yaralanmaları iyileşme periyodu akut inflamatuvar faz (1-4 gün), subakut faz (4-15 gün) ve skatrizasyon (15-28 gün) şeklinde üç fazdan oluşur (62). Doku perfüzyonunda azalma ve iskemi-reperfüzyon hasarı, yoğun inflamasyon, nekroz ve mukozal hemoraji akut inflamatuvar fazda değişken derecelerde oluşur (63). Subakut fazda, yoğun bir kollajen birikimi, granülasyon dokusu ile nekroze doku değişimi ve fibroplazi ortaya çıkar. Skatrizasyon, aktif fibroblastik proliferasyon ile özefagus kas tabakasının büyük ölçüde fibröz doku ile yer değiştirmesine neden olur. Tüm bu histopatolojik süreç kollajen sentezi, birikimi ve remodeling olarak özetlenebilir (64). Bu nedenlerle, teorik olarak, kostik malzeme yutulması nedeniyle özofagus striktür oluşumu inflamasyonu, özofagus kas tabakasında kollajen sentezi ve birikimini inhibe ederek önlenir. Bu

veriler ışığında silibinin her ne kadar diğer histopatolojik değerlendirme parametreleri üzerinde anlamlı farklılık oluşturmasa da koroziv hasara bağlı oluşan hemoraji ve stenoz indeksi gibi geç komplikasyonlarda rol oynayabilen parametreler üzerinde anlamlı iyileşme sağlamıştır. Sonuç olarak silibininin kısıtlı derecede iyileştirmeyi sağladığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Silibininin birçok farklı patogeneze üzerine olumlu etkileri ile ilgili yapılmış çalışmalar literatürde bulunmaktadır fakat kostik özefagus yaralanmalarında etkisini gösteren çalışma literatürde bulunmamaktadır. Silibininin temel mekanizması antioksidan etkisiyle serbest radikalleri etkisiz hale getirerek lipid peroksidasyonunu engellemesi ve hücrenin savunma mekanizmasını güçlendirmesidir (65). Silibininin fibroblast hücrelerini inhibe ederek kollajen ve skar dokusunun artışına engel olduğu literatürde gösterilmiştir (50). Ancak korozif özefagus yanığı patogenezinde fibroblast hücre aktivasyonu ve skar şekillenmesi özellikle 10.günden sonra gerçekleşmektedir (64). Bu çalışmada deney protokolü 3 günlük bir süreçte gerçekleştiği için silibininin fibroblastlar üzerindeki etkinliği net değerlendirilememiştir. Gruplararası karşılaştırılan antioksidan enzimler arası farkın anlamsız olması silibininin antioksidan etkisinden çok anti inflamatuvar farklı mekanizmaları kullanmış olabileceği yorumuna neden olabilir.

Kostik özefagus yanıkları sonrası ana komplikasyon striktür gelişimidir. Akut fazda inflamatuvar yanıtın şiddeti striktür oluşumunda en önemli rolü oynar. Tedavinin temel amacı öncelikle inflamasyonu azaltmaktır. Bu nedenle erken dönemde başlayan tedaviler, striktür ve diğer komplikasyonların oluşumunun önlenmesinde önemli rol oynamaktadır (66). Kostik özofageal yanıklarında striktür oluşumunu önlemek için birçok antioksidan ve antiinflamatuvar ajan klinik ve deneysel olarak araştırılmıştır. Bautista ve ark. kostik özofagus yanıklarının akut fazında prednizolon ve deksametazon tedavisinin iyileşmeyi artırdığı, striktür oluşumunu azalttığını ve ek tedavilere daha az ihtiyaç duyulması gibi yararlı etkileri olduğunu bildirmişlerdir (67). Reaktif oksijen radikalleri ve serbest radikallerin koroziv yanığın erken ve geç komplikasyon oluşumunun patogenezinde rol oynamaktadır (68). Günel ve ark, kostik özofagus yanık hasarında doku serbest oksijen radikal seviyelerinin 24 saatte belirgin olarak arttığını ve 72 saat boyunca yüksek kaldığını göstermiştir (61). Özel ve ark. yaptıkları çalışmada koroziv özofagus yanığının akut fazında patofizyolojisinde serbest oksijen radikallerinin yanı sıra NO ve endotelin de çok önemli rol oynayabileceğini bildirmiştir (69). Bu nedenle, bu serbest radikallerin ortamdan

uzaklaştırılması hasar iyileşmesinde önemlidir. Çevik ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hyalüronik asitin antioksidan kapasitesi ile koroziv yanıkta artan reaktif oksijen radikallerini azalttığını ortaya çıkarmışlardır (70). Topikal Mitomisin C uygulaması, koroziv yanıklara bağlı özofageal yanık tedavisinde özellikle striktür gelişimine karşı etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı vaka serilerinde ümit verici sonuçlar elde edilmiş ve yeni adjuvan tedavi olarak kullanılabileceği yönünde sonuçlar ortaya çıkmıştır (40,71,72,73,74). Litaratürde korozif özefagus yanığı tedavisinde, tamoksifen, glukagon-like peptid-2, tenoxicam, polaprezinc, garlic oil vs gibi ajanlarla deneysel çalışmalar yapılarak antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerinden faydalanarak inflamasyon ve striktür gelişimi önleyebileceğine dair bulgular ortaya çıkmıştır (75, 76, 77, 78, 79). Birçok deneysel ve klinik çalışmaya rağmen, günümüzde steroidler dışında korozif özefagus yanığı tedavisinde hala yeterli etkinlik ve güvenlikte ajanlar tanımlanmamıştır (75).

Özet olarak korozif özefagus yanığı oluşturduğumuz ratlarda histopatolojik olarak akut inflamatuvar dönemi yansıtan inflamasyon, hemoraji, total histopatolojik hasar skoru gibi parametrelerde anlamlı farklılık saptanmış olup, başarılı yanık modeli oluşturulmuştur. Silibinin tedavi verilen grupların histopatolojik incelemesinde ise hemoraji ve stenoz indeksi parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Dolayısıyla silibinin kısmen de olsa yanık iyileşmesi üzerine olumlu etki göstermiştir. Silibinin literatürde yer alan muhtemel birçok mekanizmasıyla bu olumlu etkiyi gösterdiğinden etkisinin daha iyi aydınlatılabilmesi için daha uzun süreli protokolde yapılacak deneysel ve klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Birinci kısıtlılık çalışma protokolünün 72 saat gibi kısa bir süreç olmasıdır. Deneysel korozif özefagus yanığı orogastrik gavajla yapılan deneklerin oral alım yapamadıklarından dolayı 48 saat ve üzeri yaşama süresi azalmaktadır. Dolayısıyla deney protokolünde denek sayısı artacağı ihtimali nedeniyle süre 3 günle sınırlandırılmıştır. Bu durum silibininin uzun dönemde hasar üzerine tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kısıtlılığa yol açmıştır. İkinci kısıtlılık silibinin etki mekanizmasını açıklamak için biyokimyasal incelemede TAS, TOS, MDA, OSI enzim düzeylerinin dışında başka parametrelerin çalışılmamasıdır.



6. SONUÇ

Deneysel korozif özefagus yanık modelinde silibinin kısmi iyileştirme sağlamış olup silibinin etkinliğiyle ilgili daha fazla ve daha uzun süreli protokollerde ek deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. REFERANS

1. Chibishev A, Simonovska N, Shikole A. Post-corrosive injuries of upper gastrointestinal tract. *Prilozi* 2010;31:297- 316.
2. Huang YC, Ni YH, Lai HS, Chang MH. Corrosive esophagitis in children. *Pediatr Surg Int* 2004;20:207-10
3. Friedman EM. Caustic ingestions and foreign bodies in the aerodigestive tract of children. *Pediatr Clin North Am* 1989;36:1403-10.
4. Haller JA, Bachman K. The comparative effect of current therapy on experimental caustic burns of the esophagus. *Pediatrics* 1964;34:236-45.
5. Hugh TB, Kelly MD. Corrosive ingestion and the surgeon. *J Am Coll Surg* 1999;189:508-22
6. Kirsh MM, Ritter F. Caustic ingestion and subsequent damage to the oropharyngeal and digestive passages. *Ann Thorac Surg* 1976;21:74-82.
7. Greenberg RE, Bank S, Blumstein M, et al. Common gastrointestinal disorders in the intensive care unit. In: Bone RC, editor. *Pulmonary and critical care medicine*, 2nd ed. Chicago: Mosby 1993;1-27.
8. Dereli M, Krazinski BE, Ayvaz S, Aksu B, Kanter M, Uzun H, Gelisgen R, Umit CH, İnan M, Basaran UN, Pul M. A novel approach for preventing esophageal stricture formation: olmesartan prevented apoptosis. *Folia Histochem Cytobiol.* 2014;52:29-35.
9. Baskin D, Urganci N, Abbasoğlu L, et al. A standardised protocol for the acute management of corrosive ingestion in children. *Pediatr Surg Int* 2004;20:824-8.
10. Warden GD, Heimbach DM. Wound Care and Wound Healing. In: Schwartz SI (ed) *Principles of surgery*, 7th ed. New York, McGraw-Hill; 1999;223-62.
11. Duman L, Büyükyavuz BI, Altuntas I, Gökcimen A, Ceyhan L, Darici H, Aylak F, Tomruk O. The efficacy of single-dose 5-fluorouracil therapy in experimental caustic esophageal burn. *J Pediatr Surg.* 2011; 46: 1893-7.
12. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford Science Publications. 2001; 3: 22-4.
13. Anderson KD, Rouse TM and Randolph JG: A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med* 323: 637-640, 1990.
14. Cakmak M, Nayci A, Renda N, Erekul S, Gökçora H and Yücesan S: The effect of corticosteroids and pentoxifiline in caustic esophageal burns. *Int Surg* 82: 371-375, 1997.
15. Han Y, Cheng QS, Li XF and Wang XP: Surgical management of esophageal strictures after caustic burns: a 30 years of experience. *World J Gastroenterol* 10: 2846-2849, 2004

16. Bakan V, Garipardic M, Okumus , M et al. The protective effect of erythropoietin on the acute phase of corrosive esophageal burns in a rat model. *Pediatr Surg Int* 2010; 26: 195–201.
17. De Jong AL, Macdonald R, Ein S, Forte V, Turner A. Corrosive esophagitis in children: a 30-year review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*; 57(3): 203–11, 2001
18. Miguez MP, Anundi I, Sainz-Pardo LA. Hepatoprotective mechanism of silymarin: no evidence for involvement of cytochrome P450 2E1. *Chem Biol Interact* 1994; 91: 51-63.
19. Fuchs EC, Weyhenmeyer R, Weiner OH. Effects of silibinin and of a synthetic analogue on isolated rat hepatic stellate cells and myofibroblasts. *Arzneimittelforschung* 1997; 47: 1383-7.
20. Campose R, Garrido A, Guerra R, Velenzuela A. Silybin dihemisuccinate protects against glutathione depletion and lipid peroxidation induced by acetaminophen on rat liver. 1989; 55: 417-419.
21. Kocaman N , Dabak O. Hepatoprotektif bir ajan: Silymarin. *Firat Tıp Derg/Firat Med J* 2015; 20(3): 128-132
22. Kikendal JW. Caustic ingestion injuries. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20:847-57
23. Gray H. Chapter 35: Mediastinum. Standring S, ed. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 40th ed. New York, NY: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. 939-57.
24. Beasley P. Anatomy of the pharynx and esophagus. Kerr AG, Gleeson M, eds. *Scott-Brown's Otolaryngology*. 6th ed. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann; 1997.
25. Postma GN, Seybt MW, Rees CJ. Esophagology. Snow JB, Wackym PA, eds. *Ballinger's otolaryngology Head & neck surgery*. 17th ed. Shelton, Conn: BC Decker Inc; 2009. 975-95.
26. Kurowski JA, Kay M. Caustic Ingestions and Foreign Bodies Ingestions in Pediatric Patients. *Pediatr Clin North Am*. 2017 Jun. 64 (3):507-524.
27. Rollin M, Jaulim A, Vaz F, Sandhu G, Wood S, Birchall M, et al. Caustic ingestion injury of the upper aerodigestive tract in adults. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015 May. 97 (4):304-7
28. Denney W, Ahmad N, Dillard B, Nowicki MJ. Children will eat the strangest things: a 10-year retrospective analysis of foreign body and caustic ingestions from a single academic center. *Pediatr Emerg Care*. 2012 Aug. 28(8):731-4.
29. Chang JM, Liu NJ, Pai BC, Liu YH, Tsai MH, Lee CS, et al. The role of age in predicting the outcome of caustic ingestion in adults: a retrospective analysis. *BMC Gastroenterol*. 2011 Jun 14. 11:72

30. Güven A. Dangers to Children at Home: Corrosive esophageal burn. TAF Prev Med Bull 2008; 7(6):535-540.
31. Lamireau T, Rebouissoux L, Denis D, Lancelin F, Vergnes P, Fayon M. Accidental caustic ingestion in children: is endoscopy always mandatory?. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 33: 81-4.
32. Jones AB. Caustic ingestions. Techniques in Gastrointestinal Endoscopy 2002; 4(4):196 – 200.
33. Kılınçarslan H, Kartepe HO, Saraç F, Olgaç V, Kemik AS, Gedik AH et al. Protective effect of dimethyl Sulfoxide on stricture formation in corrosive esophageal burns in rats. Eur J Pediatr Surg. 2014 Oct;24(5):403-9
34. Ashcraft KW. Chemical esophageal injuries. In Ashcraft KW, Holder TM(eds): In Pediatric Surgery, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders 1993; pp1082-3.
35. Di Costanzo J, Noirclerc M, Jouglard J, Escoffier JM, Cano N, Martin J, et al. New therapeutic approach to corrosive burns of the upper gastrointestinal tract. Gut 1980; 21: 370 – 5.
36. Bird JH, Kumar S, Paul C, Ramsden JD. Controversies in the management of caustic ingestion injury: an evidence-based review. Clin Otolaryngol. 2017 Jun. 42 (3):701-708.
37. Kutlu T. Çocuklarda korozif özofajitler. Gastrointestinal sistem hastalıkları sempozyumu, 2001; 169 – 177.
38. Karagiozoglou-Lampoudi T, Agakidis CH, Chrysostomidou S, Arvaitidis K, Tsepis K. Conservative management of caustic substance ingestion in a pediatric department setting, short-term and long-term outcome. Diseases of the Esophagus 2011; 24: 86 - 91
39. Riffat F, Cheng A. Pediatric caustic ingestion: 50 consecutive cases and a review of the literature. Dis Esophagus. 2009; 22(1):89-94.
40. Türkyılmaz Z, Sönmez K, Demitola A, Karabulut R, Poyraz A, Gülen Ş et al. Mitomisin C prevents strictures in caustic özofageal burns in rats. J. Surg. Res 2005; 123: 182 – 187.
41. Ocağcı A, Coşkun Ö, Tümkaya L, Kanter M, Gürel A, Hoşnüter M et al. Beneficial effects of Ebselen on corrosive esophageal burns of rats. Int J Pediatr Otorhinolaringol 2006; 70: 45 – 52.
42. Acartürk R, Şifalı Bitkiler, Flora ve Sağlığımız. Ovak Yayınları, No: 1 Karşıyaka, İzmir, 1996
43. Sanchez-Sampedro MA, Pelaez R, Corchete P. An Arabinogalactan Protein Isolated from Medium of Cell Suspensions Cultures of Silybum marianum Gaernt. Carbohydrate Polymers, 2008; 71: 634-638.

44. Morazzoni P, Montalbetti A, Malandrino S. Comparative pharmacokinetics of silipide and silymarin in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1993; 18: 289-97.
45. Mennicke W. What is known about the metabolism and pharmacokinetics of silymarin. In: Braatz R, Schneider CC (Editors). *Symposium on the pharmacodynamic of silymarin*. Munich, Berlin, Vienna: Urban & Schwarzenberg. 1976; 98- 102.
46. Pepping J. Milk thistle: *Silybum marianum*. *Am. J. Health Syst Pharm* 1999; 56: 1195-7.
47. Dixit N, Baboota S, Kohli K, Ahmad S, Ali J. Silymarin: A review of and bioavailability enhancement approaches, *Indian J Pharmacol* 2007; 39: 172-179.
48. Tewari-Singh N, Jain AK, Inturi S, Agarwal C, White CW, Agarwal R
PLoS One. 2012; 7(9):e46149.
49. Fraschini F, Demartini G, Esposti D. Pharmacology of silymarin. *Clinical Drug Investigation* 2002; 22: 51-65.
50. Kren V, Walterova D. Silybin and Silymarin-new effects and applications. *Biomed Papers* 2005;149: 29-41.
51. Soto C, Recoba R, Barron H, Alvarez C, Favari L. Silymarin increases antioxidant enzymes in alloxan-induced diabetes in rat pancreas. *Comp Biochem Physiol* 2003; 136: 205-12.
52. Dorai T, Aggarwal B. Role of Chemopreventive Agents in Cancer Therapy. *Cancer Lett.* 2004; 215: 129–140.
53. Vinh PQ, Sugie S, Tanaka T, Hara A, Yamada Y, Katayama M, et al. Chemopreventive effects of a flavonoid antioxidant silymarin on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in male ICR mice. *Jpn J Cancer Res.* 2002; 93: 42–49.
54. Kohno H, Tanaka T, Kawabata K, Hirose Y, Sugie S, Tsuda H, et al. A Naturally Occurring Polyphenolic Antioxidant Flavonoid, Inhibits Azoxymethane-Induced Colon Carcinogenesis in Male F344 Rats. *Int. J. Cancer*, 2002; 101: 461–468.
55. Milić N, Milosević N1, Suvajdzić L, Zarkov M, Abenavoli L. New therapeutic potentials of milk thistle (*Silybum marianum*). *Nat Prod Commun.* 2013 Dec;8(12):1801-10.
56. Francine R. Milk Thistle. *Am Fam Physician.* 2005 Oct 1;72(7):1285-1292.
57. Bradbury P, Rae K. Connective tissues and stains. In: Bancroft J. D., Stevens A. editors. *Theory and Practice of Histological Techniques*. 4. edition: Churchill Livingstone ;pp.125-129, 1996.
58. Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem.* 1978; 86: 271-8.

59. Yagi K. Assay of blood plasma or serum. *Methods of Enzymology*. 1984; 109: 328-31.
60. Turkmen S, Mentese S, Mentese A, Uzun Sumer A, Saglam K, Yulug E, Turedi S, Gunduz A. The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 and oxidative stress parameters in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Academic Emergency Medicine* 2013; 20: 257-64.
61. Gunel E, Caglayan F, Caglayan O, Akillioglu I. Reactive oxygen radical levels in caustic esophageal burns. *J Pediatr Surg*. 1999; 34 (3):405–407.
62. Liu AJ, Richardson MA (1985) Effects of N-acetylcysteine on experimentally induced esophageal lye injury. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1985; 95:477–482
63. Yukselen V, Karaoglu AO, Yenisey C, Tuncyurek M, Ozutemiz O. Trimetazidine reduces the degree of fibrosis in alkali burns of the esophagus. *J Pediatr Surg*. 2005; 40:505–509
64. Topaloglu B, Bicakci U, Tander B, Ariturk E, Kilicoglu-Aydin B, Aydin O, Rizalar R, Ayyildiz SH, Bernay F. Biochemical and histopathologic effects of omeprazole and vitamin E in rats with corrosive esophageal burns. *Pediatr Surg Int*. 2008; 24:555–560
65. Abenavoli L, Capasso R, Milic N, Capasso F. Milk thistle in liver diseases: past, present, future. *Phytother Res* 2010; 24: 1423-32
66. Karaca G, Aydin O, Pehlivanli F, Altunkaya C, Uzun H, Güler O. Effectiveness of thymoquinone, zeolite, and platelet-rich plasma in model of corrosive oesophagitis induced in rats. *Ann Surg Treat Res*. 2017 Jun;92(6):396-401.
67. Bautista A, Varela R, Villanueva A, Estevez E, Tojo R, Cadranel S (1996) Effects of prednisolone and dexamethasone in children with alkali burns of the oesophagus. *Eur J Pediatr* 6:198–203
68. Makay O, Yukselen V, Vardar E, Yenisey C, Bicakci T, Ersin S, Ozutemiz O. Role of allopurinol on oxidative stress in caustic burn: cure for stricture? *Pediatr Surg Int*. 2007;23:1105–1112
69. Ozel SK, Dagli TE, Yuksel M, Kiyan G, Kotiloglu E (2004) The roles of free oxygen radicals, nitric oxide, and endothelin in caustic injury of rat esophagus. *J Pediatr Surg*. 2004 Sep;39(9):1381-5.
70. Cevik M, Demir T, Karadag CA, Ketani MA, Celik H, Kaplan DS, et al. Preliminary study of efficacy of hyaluronic acid on caustic esophageal burns in an experimental rat model. *J Pediatr Surg*. 2013;48:716–723.
71. Senturk E, Pabuscu E, Sen S, Unsal C. Comparison of mitomycin-c and heparin affects in experimental corrosive esophagitis on rats. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011 Jun;75(6):785-9.
72. Bustamante TF, Lourenção PL, Higa KL, Silva AP, Ortolan EV. The use of mitomycin C in caustic esophagitis in rats. *Acta Cir Bras*. 2013 Feb;28(2):136-41.

73. El-Asmar KM. Topical Mitomycin C application for esophageal stricture: safe, precise, and novel endoscopic technique. *J Pediatr Surg.* 2013 Jun;48(6):1454-7.
74. Madadi-Sanjani O, Zimmer J, Gosemann JH, Ure BM, Lacher M, Boehm R. Topical Mitomycin C Application in Pediatric Patients with Recurrent Esophageal Strictures- Report on Unfavorable Results. *Eur J Pediatr Surg.* 2017 Dec 21.
75. Şen Tanrikulu C, Tanrikulu Y, Kılınç F, Bahadır B, Can M, Köktürk F. Beneficial effects of garlic (*Allium sativum*) oil in experimental corrosive esophageal burns effects of garlic oil in esophageal burns. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2017; 23(3): 181-187
76. Elmas O, Cevik M, Demir T, Ketani MA. Effect of oral tamoxifen on the healing of corrosive oesophageal burns in an experimental rat model. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014 Sep;19(3):351-6
77. Tekin M, Topaloğlu N, Küçük A, Deniz M, Yıldırım Ş, Erdem H. Protective effect of glucagon-like peptide-2 in experimental corrosive esophagitis. *Dis Esophagus.* 2015 Apr; 28(3):258-61.
78. Erbaş M, Kiraz HA, Küçük A, Topaloğlu N, Erdem H, Şahin H, Toman H, Ozkan MT. Effects of tenoxicam in experimental corrosive esophagitis model. *Dis Esophagus.* 2015 Apr; 28(3):253-7.
79. Ozbayoglu A, Sonmez K, Karabulut R, Turkyilmaz Z, Poyraz A, Gulbahar O, Basaklar AC. Effect of polaprezinc on experimental corrosive esophageal burns in rats. *Dis Esophagus.* 2017 Nov 1;30(11):1-6