

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

**RATLARDA DENEYSEL KORUZİF ÖZEFAGUS YANIĞI MODELİNDE ETİL PİRÜVAT
VE N-ASETİL SİSTEİN UYGULAMASININ YANIĞA İKİNCİL MEYDANA GELEN HASAR
ÜZERİNE OLAN KORUYUCU ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Sinan PASLI

Trabzon – 2018

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

**RATLARDA DENEYSEL KORUZİF ÖZEFAGUS YANIĞI MODELİNDE ETİL PİRÜVAT
VE N-ASETİL SİSTEİN UYGULAMASININ YANIĞA İKİNCİL MEYDANA GELEN HASAR
ÜZERİNE OLAN KORUYUCU ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Sinan PASLI

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Özgür TATLI**

Trabzon – 2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir konuda desteğini esirgemeyen ve tez hazırlama sürecim boyunca beni yalnız bırakmayan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Özgür TATLI'ya,

Bilgi, deneyim ve imkanlarından faydalandığım çok değerli hocalarım Prof. Dr. Abdülkadir Gündüz'e, Prof. Dr. Süleyman TÜREDİ'ye, Doç. Dr. Süha TÜRKMEN'e, Yrd. Doç. Dr. Yunus KARACA'ya, Yrd. Doç. Dr. Aynur ŞAHİN'e

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

Acil servis serüveni boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Uzm. Dr. Erkan ERDEM, Uzm. Dr. Ömer FAZLI, Uzm. Dr. Melih İMAMOĞLU, Uzm. Dr. Özgen Gönenç ÇEKİÇ, Uzm. Dr. Ömer BEKAR, Uzm. Dr. Olgun AŞIK, Uzm. Dr. Yasin EROL ve tüm kıdemlilerime,

Tıp fakültesine başladığım andan itibaren birlikte çalıştığım, Dr. Metin YADİGAROĞLU ve Dr. Mustafa ÇİÇEK'e

Tezimin hazırlanmasında ve uygulanmasında katkıları olan Dr. Fatih Beşer, Dr. İrem Dilaver ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm acil servis personeline,

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

En kıymetlim, eşim Şeyma PASLI'ya...

teşekkürlerimi sunarım

ÖZET

RATLARDA DENEYSEL KORUZİF ÖZEFAGUS YANIĞI MODELİNDE ETİL PİRÜVAT VE N-ASETİL SİSTEİN UYGULAMASININ YANIĞA İKİNCİL MEYDANA GELEN HASAR ÜZERİNE OLAN KORUYUCU ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Korozif madde alımına bağlı özefagus yanıkları hem çocuklarda hem erişkinlerde sık görülmektedir. Ancak mortalite ve morbiditeyi önleyebilecek standart tedavi yöntemi henüz geliştirilememiştir. Bu çalışma antioksidan etkileri bilinen N-asetil sistein (NAC) ve etil pirüvatın (EP), özefagusta Sodyum Hidroksit (NaOH) ile oluşturulan korozif yanığa bağlı gelişen hasara etkisini inceleme amacıyla yapıldı

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 35 adet *Sprague Dawley* tipi rat sayıları eşit olarak 5 gruba ayrıldı. Yanık oluşturmak için NaOH gavaj ile verildi. Grup 1 (Yanık oluşturulmadı, kontrol grubu) ve Grup 2 (%25 lik NaOH ile yanık oluşturuldu, tedavi verilmedi), Grup 3 (% 25 lik NaOH ile yanık oluşturuldu - NAC verildi) Grup 4 (% 25 lik NaOH ile yanık oluşturuldu - EP verildi), Grup 5 (% 25 lik NaOH ile yanık oluşturuldu - NAC+EP verildi) Tüm ratlar 4 gün boyunca standart rat yiyeceği ve su ile beslendi. Dördüncü günün sonunda tüm ratların özefagusları histopatolojik inceleme yapmak için çıkartıldı. Histopatolojik değerlendirme kriterleri olarak inflamasyon, epitel kaybı, hemoraji, m.mukoza hasarı, submukozada kollajen birikiminde artış, t. muskularisde kollajen birikimi ve total hasar skoru ve stenoz indeksi değerlendirildi.

Bulgular: Değerlendirme sonucunda total histopatolojik hasar skoruna bakıldığında, yanık oluşturulup tedavi verilmeyen grup ile NAC ve NAC+EP uygulanan grup karşılaştırıldığında total histopatolojik skorda anlamlı istatistiksel farklılık bulundu. Ancak kontrol grubu ile NAC ve NAC+EP grubunun arasında da anlamlı farkın olması bize NAC ve NAC+EP'nin total histopatolojik hasar skorunu anlamlı derece azalttığını ancak tamamen normal seviyeye getirmediğini yani tedavinin etkili olduğunu ancak tam iyileşmenin sağlanmadığını göstermektedir. Sadece EP verilen grupta ise tedavi uygulanmayan yanık grubuna göre total histopatolojik skorda anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi. Stenoz indekslerine bakıldığında sonuçlar total histopatolojik hasar skoru ile benzer şekilde anlamlı bulundu. Tedavide etkili olduğu görülen sadece NAC ile NAC + EP verilen gruplar, stenoz indeksi ve total histopatolojik skor açısından karşılaştırıldığında, NAC+EP grubunun sayısal verilere bakıldığında daha etkili olduğu ancak istatistiksel olarak bu iki grup arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamıza göre deneysel ortamda tek başına NAC'nin ya da NAC ve EP'nin birlikte kullanımının korozif maddeye bağlı özefagus hasarını önlemede ve histopatolojik iyileşme sağlamada faydalı olabileceği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Özefagus, korozif madde, N-asetil sistein, etil pirüvat, alkali yanık

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECT OF N-ACETYLCYSTEINE AND ETHYL PYRUVATE ON SECONDARY DAMAGE OCCURED FROM CORROSIVE ESOPHAGEAL BURNS IN EXPERIMENTAL CORROSIVE ESOPHAGEAL BURN MODEL

Objective: Esophageal burns due to ingestion of corrosive substances are common in both children and adults. However, the standard treatment that can prevent mortality and morbidity has not been developed yet. This study was conducted to investigate the effect of N-acetyl cysteine (NAC) and ethyl pyruvate (EP) on corrosive burn caused by sodium hydroxide (NaOH)

Materials and Methods: In the study, 35 Sprague Dawley rats were equally divided into 5 groups. NaOH was gavaged to form a burn. Group 1 (burn not formed, control group), Group 2 (burned with 25% NaOH, untreated), Group 3 (burned with 25% NaOH - NAC was given), Group 4 (burned with 25% NaOH, EP was given) Group 5 (burned with 25% NaOH, NAC + EP was given). All rats were fed with standard rat food and water for 4 days. At the end of the 4th day, all rats' esophagus was removed for histopathologic examination. Histopathological evaluation criteria were inflammation, epithelial loss, haemorrhage, mucosal injury, increase in collagen accumulation in submucosa, collagen accumulation in tunica muscularis, total damage score and stenosis.

Findings: When the total histopathological damage score was evaluated as a result of the evaluation, there was a statistically significant difference in the total histopathological score between the burned and untreated group and NAC and NAC + EP group. However, the significant difference between the control group and the NAC and NAC + EP group indicates that NAC and NAC + EP significantly lowered the total histopathologic damage score but did not bring it to the normal level, that is, the treatment was effective but not fully recovered. In the EP group only, there was no significant difference in the total histopathologic score according to the untreated burn group. When the stenosis indexes were compared, the results were found to be similar to the total histopathological damage score. The NAC + EP group was found to be more effective when compared to NAC group by the numerical data, but statistically there was no significant difference between the two groups.

Conclusion: According to the study, co-use of NAC and EP or NAC alone in the experimental setting was found to be beneficial in preventing esophageal damage due to corrosive substances and in providing histopathological healing.

Key words: Esophagus, corrosive substance, N-acetyl cysteine, ethyl pyruvate, alkali burn

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
ÖZET	III
SUMMARY	IV
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR	VII
TABLolar DİZİNİ	IX
RESİMLER DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Özefagus	3
2.1.1 Özefagusun anatomisi	3
2.1.2 Özefagusun damar, sinir ve lenfatik yapıları	5
2.1.3 Özefagusun Histolojisi	6
2.2. Yutma Fizyolojisi	6
3. KOROZİF MADDE YANIKLARI	8
3.1. Alkali Maddelere Bağlı Hasar	10
3.2. Asidik Maddelere Bağlı Hasar	11
3.3. Sodyum Hidroksit (NaOH)	12
3.4. Literatürde yer alan çalışmalar	12
4. OKSİDATİF STRES	14
4.1. Serbest Radikaller	14
4.2. Reaktif Oksijen Türleri	16
4.3. Antioksidanlar	18
4.3.1 Glutasyon (GSH)	18
4.3.2 N-Asetil Sistein (NAC)	19
4.3.3 Etil Pirüvat (EP)	20
5. GEREÇ ve YÖNTEM	22
5.1. Araştırma Yeri ve Ortamı.....	22
5.2. Deney Protokolü.....	22
5.3. Histopatolojik Materyal-Metod.....	26
5.4. İstatistiksel Analiz.....	28

6. BULGULAR.....	29
7. TARTIŞMA.....	38
8. SONUÇ.....	43
9. KAYNAKLAR.....	44



KISALTMALAR

a.	: arteria
ADP	: adenzin difosfat
ATP	: adenzin trifosfat
C₆H₁₂O₆	: glukoz
CH₃COCOOH	: pirüvat
°C	: santigrat derece
Cm	: santimetre
Co-A	: koenzim A
CO₂	: karbondioksit
Cu	: bakır
DNA	: deoksiribo nükleik asit
EP	: etil pirüvat
Fe	: demir
GSH	: glutatyon
GSSG	: glutatyon disülfit
Gr	: gram
H⁺	: hidrojen iyonu
H₂O	: su
Hg	: civa
H&E	: Hematoksilen&Eozin
H₂O₂	: hidrojen peroksit
HMGB	: high mobility kromozomal protein
kg	: kilogram
KOH	: potasyum hidroksit
m.	: musculus
MAP	: mitojen aktive protein
mm	: milimetre
Mn	: Mangan
Mo	: Molibden
n.	: nervus
NAC	: n-asetil sistein

NADH	: nikotinamid adenin dinükleotid
NaOH	: sodyum hidroksit
NF	: nükleer faktör
NO	: nitrik oksit
O₂	: oksijen
OH⁻	: hidroksil iyonu
pH	: power of hydrogen
RNA	: ribo nükleik asit
ROT	: reaktif oksijen türevi
Sn	: saniye
SH	: sülfhidril
TNF	: tümör nekrozis faktör
v.	: vena
γ	: gama

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Özefagusun doğal darlıkları ve bulunduğu seviyeler	4
Tablo 2. Korozif özefagus hasarının endoskopik derecelendirilmesi	9
Tablo 3. Başlıca korozif maddeler, elde edilebilir ticari formları ve kullanım alanları	10
Tablo 4. Bazı serbest radikal türleri	16
Tablo 5: Histopatolojik hasar değerlendirme kriterleri	27
Tablo 6. Çalışma gruplarına ait histopatolojik hasar ve stenoz indeksi sonuçları	36
Tablo 7. Histopatolojik hasar skorları ve stenoz indeklerinin karşılaştırılması	37

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Dekapitasyon sonrası ratların hazırlanması	24
Resim 2. Laparotomi uygulanması	25
Resim 3. Özefoagogastrik bileşke ve distal özefagus (ok)	25
Resim 4. Rat mide ve özefagusunun çevre dokulardan ayrılmış görüntüsü	26
Resim 5. Grup 1'e ait özefagus kesiti.	30
Resim 6. Grup 1'e ait özefagus kesiti.	30
Resim 7. Grup 2'ye ait özefagus kesiti.	31
Resim 8. Grup 2'ye ait özefagus kesiti.	31
Resim 9. Grup 3'e ait özefagus kesiti.	32
Resim 10. Grup 3'e ait özefagus kesiti.	32
Resim 11. Grup 4'e ait özefagus kesiti.	33
Resim 12. Grup 4'e ait özefagus kesiti.	33
Resim 13. Grup 5'e ait özefagus kesiti.	34
Resim 14. Grup 5'e ait özefagus kesiti.	34

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Korozif maddeler günlük hayatta sıklıkla kullanılır ve yanlışlıkla yutulmaları tüm dünyada, özellikle çocukluk dönemi içinde acil servise sık başvuru sebeplerinden biridir **(1)**. Bu maddelere maruziyet çeşitli yaş gruplarında ciddi problemler oluşturmaktadır. Maruziyet genellikle çocuklarda kazara yutma şeklinde görülürken, erişkin maruziyetleri kasıtlı olarak veya kazara görülebilir **(2)**. Olguların %80'ini 5 yaş altındaki çocuklar oluşturur **(3,4)**.

Korozif madde alımı özefagus ve midede ciddi hasara yol açabilir. Kostik madde alımına bağlı midede ve özefagusta oluşan hasar; yutulan maddenin korozif özelliklerine, konsantrasyonuna, miktarına, fiziksel formuna ve mukozayla temas süresine bağlıdır **(5,6)**.

Korozif özofagus yanıkları, sülfirik asit ve hidroklorik asit gibi maddelerle olabildiği gibi, çoğunlukla (%75-90) potasyum hidroksit (KOH), sodyum hidroksit (NaOH) ve sodyum hipoklorit gibi kuvvetli alkalilerin yutulması sonucu oluşur **(3,4)**. Bu alımların görüldüğü vakaların %20-40'ında özefagusta hasar meydana geldiği bildirilmiştir **(7,8)**. Korozif yanıklar en sık özefagusta olmakla birlikte, üst gastrointestinal sitemde darlık gelişiminden perforasyona kadar ilerleyebilen mortalite ve morbidite sebeplerindedir. Akut dönemde mukozal yanık, perforasyon ve bazen de ölüm görülebilir. Kronik komplikasyon olarak striktür ve özefagus karsinomu gelişebilir **(9,10)**. Korozif özefajit sonrası özefagus karsinomu gelişme riski normal popülasyona göre 1000-3000 kat daha fazladır **(11)**.

Korozif yanığa maruz kalan dokuda meydana gelen temel histopatolojik reaksiyon; kollajen yapısındaki değişim ve özefagus duvarında tam kat hasar gelişimini takiben, normal özefagus dokusunun sıkı bağ dokusuna dönüşümüdür **(12,13)**. Akut evrede (ilk 4 gün) özefagusta akut inflamasyon görülür. Yanığın derecesine göre inflamasyon tüm katları tutup perforasyona neden olabilir. Yanığı takip eden ilk 15 gün (subakut devre) sonuna doğru nekrotik dokular dökülür ve ülserasyon sahalarında neovaskülarizasyon başlar. Skatrizasyon evresi 3-4. haftalarda başlar ve bu evrede inflamasyonun yerini bağ dokusu alır. Mukoza ve submukozanın yerini fibröz bir doku almıştır. Mukozal reepitelizasyonun tamamlanması 6 haftaya kadar uzamaktadır **(3)**.

Korozif özefagus yanıklarında tedavideki amaç, inflamasyonu ve bakteriyel kolonizasyonu inhibe etmek ve sonraki dönemde gelişebilecek striktür formasyonunu azaltmaktır **(14,15)**. 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 1-4 gün içinde, iskemik doku hasarı ile birlikte serbest oksijen radikallerine bağlı doku hasarı ortaya çıkar **(18,19,20)**. 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 **(17)**.

Bu çalışmada deneysel olarak, alkali maddeler ile korozif özefagus yanığı oluşturulan ratlarda akut dönemde N-asetil sistein (NAC) ve etil pirüvatın (EP) histopatolojik parametreler üzerindeki etkisinin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma, güçlü antioksidan ajanlar olan NAC ve EP'nin özefagus yanıklarında, kimyasal yanığa ikincil meydana gelen etkileri azaltabileceği ya da önleyebileceği hipotezi ile planlanmıştır. Bu çalışmada rat özefaguslarında %25'lik NaOH ile deneysel korozif özefagus yanığı meydana getirilip herhangi bir tedavi verilmeyen rat grupları ile aynı metodla ve aynı miktarda alkali madde uygulanan, NAC ve EP verilen grupların histopatolojik olarak karşılaştırılması yapılarak muhtemel sitoprotektif etkilerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

Türkiye gibi kırsal alanlarda ve gelişmekte olan ülkelerde, kristal ve sıvı formdaki kostik soda; ev sanayinde, meyve kurutulması ve temizliğinde, çiftliklerde sabun imalatında, kullanılmaktadır. Ayrıca tezgâhlarda kostik temizleme maddeleri fazla miktarda bulunmaktadır. Bu durum çocukların bu maddeleri kazara içme olasılığını artırmaktadır. Çocukların meraklı olması ve birçok maddeyi tatma eğilimleri, ev içerisinde belirli kimyasal maddelerin bulunmasıyla birlikte, korozif madde alımı sonrası yaralanma ihtimaline ortam hazırlamaktadır. Ölüm oranı yüksek olmamakla birlikte bu maddelerin kazara içilmesi genellikle zarar vericidir ve yaşam boyu kalıcı olabilecek hasara sebep olabilir (1). Bu sebeple özefagus yanıkları erken ve geç komplikasyonları nedeniyle toplum sağlığını ve tedavi maliyetlerinden dolayı ülke ekonomisini tehdit eden problemlerinden biridir (25).

2.1 Özefagus

2.1.1 Özefagus Anatomisi

Özefagus; farinks mideye bağlayan, kas yapısında olan, yaklaşık 25 cm uzunluğunda tüp şeklinde bir oluşumdur (26). Doğumda yaklaşık 8-10 cm uzunluğunda olan boyutu, 15 yaşındayken yaklaşık 19 cm'dir (27). Krikoid kırık alt sınırından (6. servikal vertebra seviyesi) başlayıp midenin kardiya bölümüne (11. torasik vertebra kenarı) kadar uzanır.

Özefagusun vertikal seyri boyunca üç bölgesinde darlık mevcuttur. Birincisi ve en dar yeri, üst kesici dişlerden yaklaşık 15 cm uzaklıkta, krikofaringeal sfinkterle komşu olduğu bölgededir. Bu bölge yaklaşık olarak 6. servikal vertebra seviyesine denk gelir. İkinci darlık bölgesi ise üst kesici dişlerden yaklaşık 23 cm uzaklıkta, sol ana bronşun ve arcus aortanın özefagusu çaprazladığı yerde, bu oluşumların yaptığı basının etkisiyle meydana gelmiştir. Üçüncü darlık, üst kesici dişlerden yaklaşık 40 cm uzaklıkta özefagusun torakstan abdomene geçişi sırasında diyafragma seviyesinde bulunur. Bu bölgeye alt özofagus sfinkteri adı verilir, fakat gerçek bir sfinkter yapısında değildir. Mide ve özofagus arasında bir yüksek basınç bölgesi olan bu sfinkter, mide içeriğinin özofagusa reflüsünü önleyen en önemli oluşumdur (26, 27, 28).

Tablo 1. Özefagusun doğal darlıkları ve bulunduğu seviyeler

Darlıklar	Bulunduğu seviyeler
1.Darlık	Servikal
2.Darlık	Bronkoaortik
3.Darlık	Diafragmatik

Pars Cervicalis:

Krikofaringeal kastan suprasternal çentiğe kadar (C6-T2 vertebra arası) uzanır. Komşulukları, önde trakea, arkada fascia prevertebralis, m. longus colli ve columna vertebralis, yanlarda n.laringeus recurrens, vagina carotica oluşumları ve sol yanda troid sol lobu iledir.

Pars Toracica:

Suprasternal çentikten diyaframa kadar (T2-T10 vertebra arası) uzanır. 1/3 üst bölümü, trakeanın solunda seyreder. Önde n.laringeus recurrens sinistra, arkasında columna vertebralis, a. carotis communis, sol tarafında ductus thoracicus ve a. subclavia sinistra yer alır. Orta 1/3 bölümü T4 vertebra hizasındadır ve arcus aorta, özofagusun sol önünde yer alır. Daha aşağısında, önünde sol ana bronş, sol tarafında n.vagus sinister, aorta thoracica, arkasında ductus thoracicus ve prevertebral yağ dokusu, sağ tarafında n. vagus dextra ve v. azygos bulunur. Alt 1/3 bölümünde aorta thoracica, özofagusun arka sağ tarafında seyreder. Özofagusun önünde n. vagus sinister ve atrium sinistrum, sağ tarafında n. vagus dexter, arkasında v. azygos bulunur.

Pars Abdominalis:

Diyaframdan midenin kardiya bölümüne kadar uzanan yaklaşık 2 cm'lik en kısa bölümüdür. Ön ve yan tarafları periton ile kaplıdır. Önünde truncus vagalis anterior, arkasında truncus vagalis posterior ve diyafragmanın crus sinistrumu yer alır

2.1.2 Özefagusun Damar, Sinir ve Lenfatik Yapıları

Özefagusun Arterleri

Özefagusun servikal kısmı a.tyhroidea inferior tarafından beslenirken; torasik kısmı, torasik aortanın bronşial ve özefagial dallarından, abdominal kısmı ise sol frenik ve sol gastrik arterin asendan dallarından beslenir (26).

Özefagusun Venleri

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

Özefagusun Lenfatik Drenajı

Özefagusun lenfatik sisteminin, barsakların diğer kısımları gibi lenfatik kanallar ve lenf düğümlerinden oluştuğu kabul edilir. Özefagus yüzeyindeki truncus lymphaticus'lar bölgesel lenf düğümlerine drene olurlar. Özefagusun lenfatikleri paratracheal, tracheobronchial, aorticoesophageal, juxtaesophageal, lenf düğümlerine drene olurlar. Abdominal özofagusun lenfatikleri superior gastrik, inferior diaphragmatik, perikardiak lenf düğümlerine drene olurlar (29,30).

Özefagusun Sinirleri

Özofagus, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik visseral komponentleri tarafından inerve edilir. Sempatik efferentler tüm barsak kanalı üzerinde aynı etkiye sahiptir; bu etkiler musküler duvarın relaksasyonu, vazokonstrüksiyon ve sfinkter kontraksiyonudur. Parasempatik efferent lifler de glandüler aktiviteyi ve peristaltik aktiviteyi artırmaktadır. Proksimal bölümündeki kaslar N. Laryngeus Recurrens'ten gelen liflerden innerve olur. Parasempatik inervasyonu N. Vagus'tan aracılığıyla olur. Sempatik innervasyonu Trunkus

Sympaticus'un pars thoracicasından gelir ve N. Splanicua aracılığı ile özofagusu ulaşır.

2.1.3 Özofagusun Histolojisi

Histolojik olarak özofagus dört tabakaya sahiptir.

- **Tunica Mucosa**

Mukoza en içteki katmanı oluşturur ve farinks ile kesintisiz olarak nonkeratinize çok katlı skuamoz bir epitelyum tarafından oluşturulur. Mukozal epitel, gastroözefageal kavşakta skuamöz hücre epitelinden kolumnar hücre epiteline değişir. Bu kavşak, "Z hattı" olarak adlandırılmıştır (27, 28).

- **Tunica Submucosa**

İkinci katman submukozadan oluşur ve gevşek olarak mukoz membranı ve kas tabakasını birbirine bağlar. Bu katman, daha büyük kan damarlarını, submukozal (Meissner) sinir pleksusunu ve özofagus glandlarını içerir (27, 28).

- **Tunica Muscularis**

Üçüncü tabaka içte sirküler ve dışta longitudinal kas lifleri ile oluşmuştur. Longitudinal katman genellikle dairesel katmandan daha kalındır. Bu iki katman arasında Auerbach pleksusu yer alır. Üst 1/3 lük kısmı çizgili kas, alt 1/3 lük kısmı düz kas yapısındadır. Orta 1/3 lük kısım ise çizgili ve düz kas karışımından oluşur (31).

- **Tunica Adventitia**

Dördüncü ve en dıştaki fibroz tabaka birçok elastik fiber içeren düzensiz, yoğun bağ dokusundan oluşur.

2.2 Yutma Fizyolojisi

Katı ve sıvı gıdalar yutulduğunda oral kaviteden mideye ulaşırken bu iki yapı arasında kanal görevi gören özofagustan geçer. Yutma olayı bir grup koordinasyonlu hareketi içerir. Bu koordinasyonu sağlayan merkez medulla oblangata ve ponsta bulunmaktadır (33). Yutma işlemi istemli olarak başlar ve refleks olarak devam eder.

Yutma işlemi üç fazdan oluşur. İlk faz, oral fazdır ve istemli olarak gerçekleşir. Besinler ağız içerisine alındıktan sonra istemli bir şekilde ağızın gerisine doğru itilir. İkinci fazda, farinks etrafında bulunan yutma reseptörleri uyarılır ve iletiler beyin sapına giderek otomatik kasılmalara yol açarlar ve süreç istemsiz olarak devam eder. Bu süreç içerisinde bazı anatomik değişikliklerle, alınan maddenin arkadan burun boşluklarına ve trakeaya kaçması engellenir. Larinksin yükseldiği ve faringoözefageal sfinkterin gevşediği sırada, eşzamanlı olarak farinksin süperior konstrüktör kası da kasılarak, bir peristaltik dalganın oluşmasına, orta ve inferior farinks kaslarından geçerek özefagusta ilerlemesine neden olur. Bu sırada istirahat basıncı 20-80 mmHg olan üst özefagus sfinkteri, yutma anında gevşer, besin yutulduktan sonra tekrar kasılarak 50-100 cmH₂O değerindeki basınç dalgasının 3-5 cm/sn hızla aşağıya doğru ilerlemesine olanak sağlar. Bu alan çizgili kaslardan oluşur ve vagal sinirlerin kontrolündedir. Özefagus alt kısmında, hiatus esophageus düzeyinde yüksek basınçlı bir bölge olan özefagus sfinkteri bulunur. Bu sfinkterin işlevi mide içeriğinin geri kaçmasını önlemektir **(32,33)**.

3. KOROZİF MADDE YANIKLARI

Korozif maddelerin yutulması ösefagus ve midede ciddi akut ve kronik hasara sebep olabilir. Kostik madde alımlarının %80'i 5 yaşından küçük çocuklarda görülür. Katı madde alımları nadirdir, çünkü çocuklar genellikle orofarinkslerine yapışan ve yakan parçacıkları yutmazlar. Bununla birlikte, sıvı madde alımları oldukça ciddi kliniğe yol açabilir (34,35).

Yetişkinlerde çocuklara nazaran kasıtlı alımlar görülür. Yetişkinlerdeki maruziyet, çocukluk dönemindeki maruziyetlere göre morbiditeyi arttırmıştır, çünkü maruz kalınan hacim ve muhtemel eş zamanlı alınan uyuşturucu olasılığı genellikle daha yüksektir. Mesleki maruziyetler, diğer ürünlerle kıyaslandığında daha ciddidir çünkü endüstriyel ürünler evde bulunanlara göre daha yoğundur (36).

Korozif maddeler kimyasal bir reaksiyonla dokularda hasara neden olurlar. Kostik kimyasalların büyük çoğunluğu sulu çözeltilerde bir protonu bağlayarak (alkali madde) veya bir proton vererek (asidik madde) dokuya zarar veren asidik veya alkali maddelerdir (37).

Bir kimyasalın pH değeri, kimyasalın bir protonu ne kadar kolay bağlayıp bırakabildiğinin ölçüsüdür. Bu durum, asidik veya alkali maddenin kuvveti ile ilişkilidir ve yutulmasına bağlı yaralanma ihtimaliyle korelasyon gösterir. PH değeri 2'nin altında olan maddeler kuvvetli asit, pH değeri 12'den yüksek olan maddeler ise kuvvetli baz olarak kabul edilir.

Asit ve alkali maddelerden kaynaklanan doku hasarının şiddeti; maddenin mukozayla temas süresi, maruz kalınan maddenin miktarı ve durumu (sıvı, katı), konsantrasyonu, maddenin pH'ı, dokuya penetrasyon kabiliyeti gibi fiziksel özellikleriyle belirlenir. Bunlar belirli bir miktardaki maddeyi nötralize etmek için gereken doku miktarını yansıtır.

Kostik kimyasallar, moleküllerin yapısını ve iyonize halini değiştirerek, kovalent bağlarını bozarak doku hasarı meydana getirirler. Sulu çözeltilerde hidrojen iyonu (H^+), asitlerin çoğunluğu için esas toksik etkileri oluştururken, hidroksit iyonu (OH^-), alkali maddeler için bu tür etkileri oluşturur.

Hastalar korozif madde alımını takiben sıklıkla bulantı, ağızda yanma, kusma, yutma güçlüğü veya ağrılı yutma, karın ağrısı, mukozal kanamalar ve solunum yolları etkilenmişse solunum güçlüğü bulguları ile hastaneye başvururlar (38, 39, 40).

Yanık bulguları olan ancak yutulmuş maddenin ne olduğu bilinmeyen hastalarda endoskopi endikedir **(41, 42)**.

Tablo 2. Korozif özofagus hasarının endoskopik derecelendirilmesi **(16)**

Grade I	Ödem ve eritem
Grade IIA	Hemoraji, erozyon, blisters, yüzeysel ülser, eksuda (yama şeklinde veya çizgisel)
Grade IIB	Çevresel ülserasyon
Grade IIIA	Yer yer dağılmış nekroz alanları.
Grade IIIB	Çok sayıda ve geniş nekroz alanları
Grade IV	Perforasyon

Birinci derece yanık görülen hastalara özel bir tedavi uygulanmaz. Sıvı gıdalar ile oral beslenme, sonrasında katı gıdalar ile beslenmeye geçilir ve eğer katı gıdaları tolere edebilirse taburculuk planlanır. Takibinde iki-üç hafta sonra oral kontrastlı grafi çekilebilir.

Orta dereceli (IIa) veya ciddi (IIB ve IIIa) hasar mevcut olan hastalara, striktür oluşumunu engellemeye yönelik ek tedavi gerekir **(43)**. Ancak tedavi seçenekleri halen tartışma konusudur **(44)**.

Grade IIIB olgular çocukluk çağında nadiren görülmektedir, bu durum genellikle intihar girişiminde bulunmuş adölesanlarda ve erişkinlerde görülür. Yaygın nekroz ve perforasyon görülen olgularda acil ve agresif cerrahi gerekebilir **(45, 46,47)**.

Tüm vakalarda prognoz değişkendir ve hastanın mevcut hastalık durumu, genel olarak özofagustaki hasarın derecesine bağlıdır. Mediastinit ve perforasyon, mortalitenin en sık nedenidir.

Korozif ajanlara bağlı ölümlerden en sık sorumlu ajanlar, alkali kanal temizleyicileri ve asitli tuvalet temizleyicileridir. Yetişkinlerde, kostik madde alımlarının %10'u ölümlerle sonuçlanır **(48)**. Kostik alımlarının yaklaşık %10'u tedavi gerektiren ciddi yaralanmalara neden olur.

Kronik dönemde hastalarda özofageal striktür ve skuamöz hücreli karsinom görülebilir. Koroziv özofagus yanığı olan vakaların 1/3 ünde striktür gelişmektedir.

Striktür gelişimi daha çok grade 2B ve 3 olan vakalarda görülmektedir. Striktürün belirlenmesinde baryumlu grafiler fayda sağlamaktadır. Koroziv madde yanığına bağlı skar gelişen özefagus bölgesinde, düşük amplitüdü ve uzun süre dalga formlu motiliteye bağlı disfaji görülür. Kronik dönemde görülen erken doyma hissi, yemek sonrası kusmalar mide çıkım okstruksiyonu ile birlikte pilor stenozunu destekler. Bu durum daha çok asidik madde yutulmasına bağlı hasarlarda daha sık görülmektedir. (49,50)

Tablo 3. Başlıca korozif maddeler ve elde edilebilir ticari formları, kullanım alanları*

Korozif madde	Kullanım alanları
Sülfürik 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 (Condy kristalleri)	Dezenfektanlar, saç boyaları

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

3.1 Alkali Maddelere Bağlı Hasar

Alkali maddelerin yutulması, yağların sabunlaşması ve proteinlerin çözünmesinin dahil olduğu bir süreç olan likefaksiyon nekrozu ile doku hasarına neden olur. Hücre ölümü, hücre zarının emülsiyonlaşması ve parçalanması ile meydana gelir. Alkali maddelerin hidroksit iyonu, doku kollajeni ile reaksiyona girer, onun şişmesine ve kısalmasına sebep olur. Küçük damar trombozu ve ısı üretimi meydana gelir.

Ciddi yaralanma, alkali temasından birkaç dakika sonra hızlıca oluşur. En ciddi hasar gören dokular, alkali ile temas eden ilk dokular olan orofarinks,

hipofarenks ve özofagusun skuamöz epitel hücreleridir. Hızla doku ödemi oluşur, ödem 48 saat boyunca devam edebilir ve sonunda havayolu obstruksiyonu oluşturacak kadar ilerleyebilir. Yaralanma yeterince ciddi ise granülasyon dokusu zamanla nekrotik dokunun yerini almaya başlar. Takip eden 2-4 hafta içinde oluşan skar dokusunda remodeling, kalınlaşma ve striktür oluşturacak kadar darlık görülebilir. Bu nedenle, striktürü önleme amacıyla kullanılacak bir farmakolojik tedavi, tercihen yaralanmadan sonraki üçüncü haftanın bitiminden önce kullanıldığında, yararlı olma eğilimindedir. Striktür görülme riski öncelikle yarannın derinliğine bağlıdır. Striktür formasyonu yüzeysel yanıklarda %1 den daha az ihtimalle görülürken, tam kat yanıklarda hemen hemen %100'e yakındır. Daha ciddi yanıklarda özefagus perforasyonu da görülebilir.

Özefagus stenozu için tercih edilen tedavi yöntemi seri dilatasyonlar olarak uygulanmaya devam etmektedir. Çocuklar için nispeten güvenli ve etkili bir yöntem olmasına rağmen, sıklıkla kostik stenoz ile ilişkili komplikasyonlar ve tedavi başarısızlıkları ortaya çıkmaktadır (51). Hasarlı özefagusun tekrarlanan dilatasyonları tekrarlayan mukoza hasarına, fibroblast proliferasyonu ve kollajen birikimi ile skar oluşumunda artışa neden olur ve stenozu kötüleştirir (51).

3.2. Asidik Maddelere Bağlı Hasar

Alkali maruziyetinin aksine mide, asit yutulmasından sonra en çok etkilenen organdır. Bu durum, özefageal squamoz epitelin doğal olarak korunması sayesinde olabilir. Vakaların yaklaşık %20'sinde ince bağırsak etkilenimi görülür. Asidik madde yutulması yüzeysel doku proteinleninin kurumması veya denatüre edilmesine sebep olan koagülasyon nekrozu ile doku hasarı oluşturur. Bu durum sonrasında eskar ve koagulum oluşur. Oluşan bu eskar daha derindeki dokuları meydana gelebilecek daha fazla hasardan koruyabilir. Eskar dokusu 3-4 gün içerisinde parçalanır ve granülasyon dokusu oluşan defektleri doldurur. Bu dönemde perforasyon görülebilir. 2-4 haftalık periyotta eskar dokusunun kontrakte olmasına bağlı mide çıkım obstrüksiyonu gelişebilir. Gastrik ve intestinal perforasyon, üst gastrointestinal sistem kanaması, akut dönemde görülebilecek komplikasyonlardandır. Çok miktarda asidik madde alımı, gastrointestinal sistemden emilim sonrası metabolik asidoz, hemoliz, akut böbrek yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilir.

3.3.Sodyum Hidroksit (NaOH)

Lavabo açıcılarda ve sabun hammaddesi olarak kullanılan alkali yapıda bir maddedir. Oral alınması durumunda ciddi özofagus hasarı yapar. Yutulduğu durumlarda kusma, orofaringeal bölgede yanma, tükürük salgısında artış, karın ağrısı gibi semptomlara ve özefagus yanıklarına yol açar. Uzun dönemde gastrointestinal sistemde fistül, striktür gelişimi ve kansere neden olabilir. İnhalasyon yoluyla alınması durumunda üst solunum yollarında ödem, solunum yetmezliği, pulmoner ödem ve pnömoni, görülebilecek klinik tablolardandır. Şiddetli gastrointestinal kanama ve nekroz durumunda şok bulguları görülebilir.

3.4.Literatürde yer alan çalışmalar

Birçok deneysel hayvan çalışmasında kostik madde yanıklarına bağlı skar ve striktür gelişimini azaltmak ve antinflamatuar etkinliği artırmak için birçok ajan denenmiştir. Bunlardan biri olan steroidle yapılan çalışmalarda steroidin striktür gelişimini önlemede bir katkısının olmadığı anlaşılmıştır (52, 53, 54, 55). Diğer bir çalışmada trombosit agregasyonunu ve kan viskozitesini azaltan, antienflamatuvar etkinliği olan pentoksifilin denenmiştir fakat alkali madde yanığına bağlı hasarın azaltılmasında etkin bir sonuca ulaşamamıştır (55). Östradiol ve progesteron, kollajen sentezini etkilemektedir ve yapılan bir çalışmada kollajenin striktür gelişimini azalttığı saptanmıştır (56). Benzer şekilde bir çalışmada kollajen sentezini etkileyen interferon- γ ve epidermal büyüme faktörü kullanılmış, striktür formasyonunu azaltmada etkili olduğu savunulmuştur (57). Antianjinal bir ajan olan trimetazidinin sitoprotektif özelliği mevcuttur, bu ajan bir deneysel korozif özefajit çalışmasında kullanılmış olup hasarlı dokuda serbest oksijen radikallerini azalttığı, inflamasyonu baskıladığı ve fibrozisi azalttığı saptanmıştır (58). Bir polimeraz inhibitörü olan 3-amino benzamidinin, akut dönemde antioksidan enzim etkinliğini artırarak doku hasarını azalttığı ve fibrozis gelişimini azalttığı bulunmuştur (59). Yapılan bir başka çalışmada Ozon tedavisinin de antioksidan etkinliği artırarak korozif madde yanığına bağlı gelişen doku hasarını azalttığı, meydana gelen fibrozisi önlemede katkı sahibi olduğu bulunmuştur (60). Başka bir deneysel korozif özofagus yanığı modelinde, DNA ve DNA'ya bağımlı RNA sentezini engelleyen, fibroblastların çoğalmasını ve bu hücrelerin kollajen üretimini baskılayan mitomisin-C'nin, korozif özofageal striktür oluşumunu azaltmada katkısı olduğu bulunmuştur

(61). Bunların dışında bir deneysel özefagus yanığı çalışmasında hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan korozif özofagus yanıklarında akut dönemde meydana gelen hasarın sınırlanarak kollajen oluşumunun baskılandığı saptanmıştır (62). Halen değişik ajanlarla birçok çalışma yapılmaya devam etmektedir fakat kesin bir tedavi protokolü henüz oluşturulamamıştır.



4.OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres, reaktif oksijen üretimi ile biyolojik sistemin reaktif ara maddeleri detoksifiye etmesi veya oluşan hasarın onarılması arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Oksidatif stres ile yaşam tarzıyla ilişkili hastalıklar arasındaki yakın ilişki iyi bilinmektedir. Klinik açıdan bakıldığında, oksidatif stres derecesini yansıtan biyolojik belirteçler mevcutsa, bu belirteçler doktorların çeşitli hastalıkların patolojik özelliklerini anlamaları ve ilaçların etkinliğini değerlendirebilmeleri için yararlı olacaktır.

4.1 Serbest Radikaller

Bir atom genellikle merkezi bir çekirdekten oluşur ve yörüngesinde elektron çiftleri bulunur. Bir ya da daha fazla sayıda çiftleşmemiş elektrona sahip element veya bileşiklere serbest radikaller denir. Serbest radikaller genellikle kararsız ve yüksek reaktiftirler, çünkü eşleşmemiş elektronlar diğer elektronlarla çift oluşturmaya eğilimli olurlar. Bir oksijen molekülü (O_2), in vivo metabolize olduğunda dört elektron indirgenir. Bu süreç boyunca, reaktif oksijen metabolitleri, enerjinin eklenmesinden veya geçiş elementleri ile etkileşime bağlı olarak elektronların uyarılmasıyla üretilir. Bu şekilde üretilen reaktif oksijen metabolitleri orijinal oksijen molekülünden daha reaktiftir ve bunlara aktif oksijen türleri denir.

Serbest radikaller vücutta metabolik süreçler esnasında oluşabilecekleri gibi, ilaçlar, radyasyon ve zararlı kimyasallar gibi çeşitli dış etkenler sebebi ile de oluşabilirler (63). Hücrelerde bulunan tüm moleküller serbest radikaller tarafından hasara uğrayabilirler fakat serbest radikallere en duyarlı moleküler, lipitlerdir (64). Aerobik organizmalar için, bu yüksek derecede reaktif oksijen türlerini temizlemek için bir mekanizmaya sahip olmak hayatı sürdürebilmek için şarttır. Bu nedenle, evrim sürecinde çeşitli antioksidan savunma mekanizmaları gelişmiştir.

Biyolojik açıdan bakıldığında, çeşitli oksijen türevi serbest radikaller bazı nedenlerden ötürü dikkat çekmektedir. Oksijen kullanma işlemi sırasında çeşitli aktif oksijen türleri vücutta üretilmektedir. Vücut, aktif oksijen türlerini ve serbest radikalleri uzaklaştırmak için ayrıntılı mekanizmalarla donatılmış olduğundan oksijen metabolizmasının bu yan ürünleri, fizyolojik koşullar altında vücut için bir tehdit oluşturmaz. Bununla birlikte, aktif oksijen türleri veya serbest radikaller aşırı

veya anormal bölgelerde oluşursa, oluşum ve uzaklaştırma arasındaki denge kaybolur ve oksidatif stres oluşur. Sonuç olarak, aktif oksijen türleri ve serbest radikaller biyolojik membranlardaki ve dokulardaki moleküllere saldırabilir ve böylece çeşitli hastalıklara neden olabilir. Diğer bir deyişle, oksidatif stres, "oksidatif reaksiyonlar antioksidan reaksiyonları aştığında ortaya çıkan vücut için zararlı bir durum" olarak tanımlanır; bununla birlikte, aralarındaki denge kaybolmuştur. Ancak, oksidatif stres aslında bazı durumlarda yararlıdır. Örneğin, oksidatif stres doğum kanalını doğum için hazırlamak için apoptosise neden olur. Ayrıca, uygun fiziksel egzersiz ve iskemi sırasında oksidatif stres ile biyolojik savunma mekanizmaları güçlenir. Bu nedenle, oksidatif stres daha uygun bir şekilde, "oksidasyonun, antioksidan sistemleri yenip aralarındaki dengenin kaybolması" olarak tanımlanabilir.

Serbest radikaller başlıca 3 yolla oluşur **(65,66)**.

1.Kovalent bağların homolitik bölünmesiyle; kovalent bağlı molekülün bölünme sonrasında her bir parçasında ortak elektronlardan biri kalır.

2.Normal bir molekülün elektron kaybetmesiyle; Radikal özelliği bulunmayan bir molekülden tek bir elektron kaybı sırasında dış orbitalinde ortaklanmamış elektron kalarak radikal formu oluşturur.

3.Normal bir moleküle elektron transferiyle; Radikal özelliği bulunmayan bir molekül, tek elektron transferi ile dış orbitalinde ortaklanmamış elektron içeren radikal formuna dönüşür.

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla, elektron transferi sonucu oluşmaktadır **(67)**, ve reaktif oksijen türleri, reaktif nitrojen türleri (RNT) ve diğer reaktifler olmak üzere üç gruba ayrılır. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir **(68)**.

Tablo 4.Bazı serbest radikal türleri (69)

Adı	Formülü	Tanımı
Hidrojen atomu	H•	En basit serbest radikal
Süperoksit	O ₂ •	Oksijen merkezli radikal, seçimli reaktif
Hidroksil	•OH	En fazla reaktif oksijen radikali. İnsan vücudundaki tüm moleküllere saldırır.
Triklorometil	CCl ₃ •	C merkezli radikal, CCl ₄ metabolizması sonucu üretilir ve genellikle O ₂ ile hızla reaksiyona girer.
Tiyil	RS•	Kükürt üzerinde eşleşmemiş elektron bulunduran türlerin genel adı
Peroksil, Alkoksil	RO ₂ •, RO•	Organik peroksitlerin yıkımı sırasında oluşan oksijen merkezli radikaller.
Nitrik oksit	NO•	L-arginin amino asidinden in vivo koşullarda üretilir.
Azotdioksit	NO ₂ •	NO•'nın O ₂ ile reaksiyonunda oluşur. Kirli hava, sigara dumanında vb. bulunur.
Hidrojen peroksit	H ₂ O ₂	Reaktivitesi en düşük, moleküler hasar yeteneği düşük.
Singlet oksijen	¹ O ₂	Oksijenin güçlü oksidatif formu

4.2 Reaktif Oksijen Türleri

Moleküler oksijen (O₂), iki kovalent bağ yapmasına rağmen, paralel spin durumlu iki eşleşmemiş elektrona sahiptir. Serbest radikal tanımına göre oksijen bir “diradikal” dir. Diradikal oksijen, spin kısıtlanmasından dolayı radikal olmayan maddelerle yavaş reaksiyona girerken, diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girer (70).

Moleküler oksijen, eşleşmemiş elektron içeren atom, atom grubu veya moleküller, serbest radikal olarak tanımlanırlar. Ancak Fe³⁺, Cu²⁺, Mn²⁺ ve Mo⁵⁺ gibi geçişde eşleşmemiş elektronlara sahip oldukları halde serbest radikal olarak kabul edilmezler, fakat serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar. Serbest radikaller pozitif yüklü (katyon), negatif yüklü (anyon) veya elektriksel olarak nötral olabilirler. Organizmada geçiş metallerini (Fe²⁺ ve Cu⁺ gibi metaller) içeren enzimler vasıtasıyla moleküler oksijene, tek elektronların transferi suretiyle oksidasyon reaksiyonları meydana gelir. Moleküler oksijen, biradikal doğasının bir sonucu olarak yüksek derecede reaktif oksijen türevi (ROT) oluşturma eğilimindedir. Hücrede karbon merkezli organik radikaller, peroksit radikalleri, alkoksi radikalleri, tiyil radikalleri, sülfenil radikalleri serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar (70).

İki serbest radikal karşılaştığında eşleşmemiş elektronları kovalent bağ yaparak birleşir. Ancak bunun sonucunda oluşan türler de reaktif olabilir. Buna örnek NO ve O₂'nin çok hızlı reaksiyonu ile bir nonradikal ürün olan peroksinitrit'in oluşumu verilebilir. Bununla birlikte bir serbest radikal, radikal olmayan bir madde ile reaksiyona girerek yeni bir radikal oluşturabilir. Biyolojik moleküllerin büyük bir kısmı radikal olmadığı için, in vivo şartlarda reaktif bir radikalın oluşumu, zincir reaksiyonunun başlamasına yol açabilir

Reaktif Oksijen Türlerinin Etkileri

Oksidan maddeler belli bir düzeyin üzerinde oluşursa moleküller organizmanın yapı elemanları olan lipit, protein, karbonhidrat, nükleik asitler ve enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar (71).

Artmış Reaktif Oksijen Partiküllerinin Zararları:

- DNA'da hasar oluştururlar
- Hücre membranı ve organellerdeki protein ve lipit yapısını bozarlar,
- Hücre içi proteinleri ve yararlı enzimleri etkisizleştirirler,
- Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar,
- Hücrenin potasyum kaybını arttırırlar,
- Hücre dışındaki savunma enzimlerini, transmitterleri ve kollagen doku komponentlerini yıkarlar,
- Lipid peroksidasyonunu, zar yapısını ve fonksiyonunu değiştirirler,
- Proteaz, lipoksigenaz, elastaz, fosfolipaz, galaktoz oksidaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, gibi litik enzimleri aktive ederler,
- Trombosit agregasyonunu arttırırlar,
- Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırırlar,
- Zar proteinlerinin tahribini, taşıma sistemlerini bozarlar (72).

Oksidatif stres sadece sitotoksik bir etkiye sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda hayati önem taşıyan temel hücre zarı fonksiyonlarını düzenleyen habercilerin modülasyonunda da önemli bir rol oynar. Bir dizi reseptör ve reseptör

olmayan tirozin kinaz, protein kinaz C ve MAP kinaz kaskadını kapsayan protein kinazların aktivasyonuna yol açan hücre içi redoks durumunu etkiler ve dolayısıyla çeşitli hücrel cevapları indükler. Bu protein kinazlar, aktivasyon, proliferasyon ve farklılaşma gibi hücrel tepkilerin yanı sıra çeşitli diğer işlevlerde de önemli bir rol oynamaktadır. Buna göre, oksidatif stres ile hastalık arasındaki ilişkinin araştırılmasında protein kinazlar en çok dikkat çekmektedir.

4.3. Antioksidanlar

Serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerini ortadan kaldırmak için vücutta koruyucu mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalardan bir kısmı serbest radikal oluşumunu, bir kısmı ise oluşmuş serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemektedir. Hücrelerde bulunan karbonhidrat, lipid, protein ve nükleik asitler gibi okside olmaya elverişli maddelerin oksidasyonunu önleyen veya azaltan maddelere antioksidanlar denir (73). Lipid peroksidasyonu ve lipid peroksidasyon ürünleri ile oluşturulan fibrozisin deneysel hayvan modellerinde antioksidanların kullanımı ile azaltıldığı saptanmıştır (74). Antioksidanlar, hem direkt hem de indirekt olarak toksik reaksiyonların, ilaçların, karsinojen maddelerin istenmeyen etkilerine karşı hücreleri korumaktadır. Koruma mekanizmasının asıl amacı mevcut olan serbest radikallerin aşırı üretilmesini engellemek ve sağlam olan komşu hücreleri korumaktır.

4.3.1 Glutatyon (GSH):

Glutatyon (GSH); γ -L-glutamil-L-sisteinil-glisin olarak bilinen bir tripeptittir. Glutatyon mikroorganizmalardan insanlara kadar birçok hücrede sentezlenir, düşük molekül ağırlıklıdır, non protein tiyol yapısında olan bir antioksidandır. Yapısındaki sisteinin tiyol grubundan ve yüksek konsantrasyonundan dolayı hücre içerisinde glutatyonun % 99'dan fazlası indirgenmiş formda bulunur (75, 76, 77). Hücrel glutatyonun % 85–90'ı sitozolde, kalan kısmı mitokondri, peroksizom, nükleer matriks gibi birçok organelde bulunmaktadır. Safra asidi salgısında GSH konsantrasyonu 10 mmol/L'ye kadar çıkarken, ekstrasellüler sıvıda (örneğin plazmada 2- 20 μ mol/L) düşük konsantrasyonda bulunmaktadır. Çünkü sisteinin varlığı ile GSH, elektrofilik maddeler (örn serbest radikaller, reaktif oksijen/nitrojen türleri) tarafından GSSG'ye okside olmaktadır. Sisteinde bulunan sülfidril grubu (-SH) en aktif gruptur, glutatyonun en önemli fonksiyonlarından sayılan redüksiyon ve

konjugasyon reaksiyonlarına katılmaktadır. Bu reaksiyonlar birçok ksenobiyotik bileşiklerinin ve peroksidazların yok edilmesini sağlamaktadır. Ayrıca GSH hücre siklusunun regülasyonunda da rol almaktadır. Glutasyon özellikle karaciğerde olmak üzere bütün organlarda sentezlenen bir moleküldür. Memelilerde bütün dokularda bulunur. Karaciğerde yoğun konsantrasyonda bulunması sebebiyle antioksidan ajanlar arasında karaciğer için en özgül olanıdır. Proteinlerin yapısındaki sülfidril gruplarını (-SH) indirgenmiş halde tutarak pek çok protein ve enzimin aktivasyonunu sağlar. GSH serbest radikallerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif strese karşı korur (78).

4.3.2. N-Asetil Sistein

Asetil sistein mukolitik bir ajan ve sistein, proglutasyon yapısında olan serbest radikal tutucu endojen bir antioksidandır (79). Thiol molekül yapısındadır. İndirgenmiş glutasyon ve L-sisteinin prekürsörüdür. Hücrelerde sülfidril gruplarının kaynağıdır. OH gibi reaktif oksijen radikalleriyle etkileşerek serbest radikalleri temizler. Oksidatif stres durumunda glutasyon havuzunu bir glutasyon prekürsörü olarak besler, endotel korumada iyi bir defans sistemi sağlar (80). Antioksidan ve mikrodolaşımı iyileştirici etkileri çalışmalarda gösterilmiştir (81). Asetil sistein, akciğer ve karaciğerde glutasyon sentezinde rol alır. Bu senteze sistein verici olarak katılır ve glutasyon sentezini artırır. Ayrıca serbest oksijen radikallerini bağlar ve muhtemel hücre hasarını önleyerek, koruyucu görev yapar (82). N-asetil sisteinin, endotel disfonksiyonunu azalttığı, inflamasyon, fibroz, invazyon, kartilaj erozyonu, asetaminofen detoksifikasyonu ve transplantasyon ihtiyacının geciktirilmesini sağladığı bilinmektedir (83). N-asetil sisteinin apoptozu önlemede rolü vardır, çeşitli proteinlerin aktivitelerini düzenleyerek hücre surveyini uzatmaktadır. N-asetil sistein, parasetamol ve alkol intoksikasyonunda 10-18 saat içinde verildiği takdirde karaciğeri hasardan korumakta ve mortaliteyi azaltmaktadır (84). Bunu sağlamasındaki muhtemel mekanizmalara karaciğerde kan akımını artırması, glutasyon artışı ve serbest radikalleri temizlemesi örnek verilebilir (85). Karaciğer transplantasyonunda reperfüzyon ile gelişen oksidan hasar da N-asetil sistein ile anlamlı derecede azaltılabilmektedir. Birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır; bunlardan bazıları kardiovasküler hastalıklar, kanser, metal toksisitesi ve parasetamol intoksikasyonudur (84). Parasetamol (Asetaminofen) intoksikasyonunda karaciğer

hasarını azaltıcı etkisi vardır. Parasetamol karaciğerde metabolize edilirken az bir kısmı sitokrom P450 enzim sistemi ile reaktif ara metabolite dönüşür. Ara metabolit glutatyonla bağlanarak idrar ile atılır.

Solunum yolu enfeksiyonlarında koyu kıvamlı mukusun atılması, azaltılması ve öksürüğü kolaylaştırması, akciğerde oksidatif hasarın önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır **(82)**.

Ratlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda inhalasyon hasarında bronkoalveolar lavaj sıvısında lökosit sayısını, pulmoner dokuda myeloperoksidaz aktivitesini ve H₂O₂ miktarını azalttığı ve GSH miktarını artırdığı gösterilmiştir **(86)**. Yine sıçanlarda yapılmış bir deneysel çalışmada, NAC'ın yanıklarda staz bölgesinde nekrozu engelleyici etkisi araştırılmış; yanık alanını ve derinliğini azalttığı, yanığa bağlı hasarda koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır **(87)**. NAC sülfidril grupları içerdiğinden yeni oluşan kollajenin yapımını, kollajen olekülü ile ekstraselüler matriks bileşenleri arasındaki disülfid bağlarının oluşumunu engelleyip kollajenin bağ dokudaki stabilizasyonunu bozabildiği gösterilmiştir **(88)**. Bu özelliğiyle özefagus yanığı oluşturulan deneysel rat modelinde kullanımı steroid tedavisiyle karşılaştırılmış, striktür gelişiminin engellenmesi histopatolojik olarak benzer saptanmıştır **(88)**. Son yıllarda N-asetil sisteinin radyopak madde kullanılan girişimsel işlemlerden önce verilerek böbrek fonksiyonlarının korunması (kontrast nefropatisi) üzerine çok sayıda çalışmada araştırılmıştır **(89,90)**.

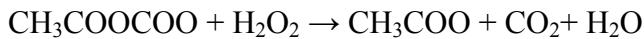
4.3.3. Etil Pirüvat

Glikoliz

Glikoliz, glukozun (C₆H₁₂O₆), pirüvat'a (CH₃COCOOH)'a kadar yıkıldığı metabolik yoldur. Glikoliz sırasında oluşan serbest enerji, ATP (adenozin trifosfat) ve NADH (indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotit) gibi yüksek enerjili bileşikler oluşturulurken kullanılır. Glikoliz, on tepkime ve on ara bileşiğin olduğu tepkimeler dizisidir. Ara bileşikler, glikolize girişi sağlayan noktaları oluştururlar. Örnek olarak, glukoz, fruktoz ve galaktoz gibi çoğu monosakkarit; bu ara bileşiklerden birine çevrilebilir. Ayrıca ara bileşikler doğrudan işe yarayabilirler. Örneğin, ara bileşiklerden olan dihidroksiaseton fosfat, doğrudan gliserolün yapısında yer almakta olup yağların sentezinde kullanılır **(91)**.

Glikoliz, aerobik ve anaerobik solunum yapan hücrelerin stoplazmasında meydana gelir, oksijenin kullanılmadığı ortak bir enerji elde etme yoludur. Glikoliz sonucunda net olarak 2 ATP sentezi gerçekleşir. Oksijenli ve oksijensiz solunum yapan bütün organizmalarda glikoliz gerçekleşir ve tümünde reaksiyon basamakları aynıdır. Ancak glikolizden sonraki (pirüvattan sonraki) basamaklarda bazı farklılıklar vardır. Aerob ortamda yaşayan hücreler, glikolizin son ürünü olan pirüvatı, Asetil Co-A'ya dönüştürüp "krebs siklusu" denilen reaksiyonlar dizisine sokarak olayı oksijen mevcut ise mitokondrilerde devam ettirirler. Glukoz molekülü krebs siklusu sonucunda CO₂ ve H₂O moleküllerine kadar parçalanır ve aerobik solunum sonucunda 38 ATP sentezlenmiş olur. Anaerobik ortamda ise pirüvat; asetik asit, etil alkol, laktik asit gibi ürünlere dönüşür. Glikoliz, bazı ökaryot hücrelerin ortamda yeterli oksijen mevcut olmadığı durumlarda, acil ATP üretimi için, hayat kurtarıcı bir öneme sahiptir **(92)**.

Pirüvik asid (CH₃COCOOH) bir organik asit ve ketondur. En basit keto asittir. Karboksilat (COOH) iyonu ile pirüvat (CH₃COCOO) anyonundan meydana gelir. Pirüvat, pirüvik asidin ester veya anyon olarak adlandırılan tuzudur. Genellikle pirüvik asitle aynı anlamda kullanılmaktadır. Etil pirüvat, pirüvik asidin basit alifatik esteridir. Tam adı etil 2-oksopropionat'dır. Formülü C₃H₈O₃'dür. Açık sarı renklidir **(93)**. Pirüvat sulu çözeltilerde stabil değildir; bu sebeple deneysel çalışmalarda pirüvatın etil esteri olan etil pirüvat kullanılmaktadır. Pirüvik asit ve etil pirüvat aktif bir reaktif oksijen metaboliti temizleyicisidir. Pirüvat için oksidatif dekarboksilasyon reaksiyonu ile bir reaktif oksijen metaboliti olan H₂O₂, H₂O ve CO₂' ye dönüşür.



Pirüvatın, hidrojen peroksit (H₂O₂) in yanında, oldukça zararlı bir radikal olan hidroksil (OH-) radikalini de temizleyebilme özelliği mevcuttur **(94)**. Etil pirüvat, antiinflamatuvar ve antioksidan etkisini nükleer faktör-κβ (NF-κβ) iletim sistemini bloke ederek gösterir. Çeşitli uyarılarla (iskemi, sitokinler, growth faktör vb) uyarılan hücrede sitoplazmik NF-κβ, hücre çekirdeğine taşınır ve burada çeşitli genlerdeki nükleotidlere bağlanır. Bu faktör doğuşsal ve edinsel bağışıklık, inflamasyon, kemik şekillenmesi (remodelling) ve kanser patogeneğinde önemlidir **(95)**. Etil pirüvatın, sepsis modellerinde TNF-α üretimini azaltıp dolaşımdaki high mobility group box kromozomal protein -1 (HMGB-1) düzeylerini azaltarak sağkalıma katkı sağladığı bilinmektedir **(96)**.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Araştırma Yeri ve Ortamı

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda planlandı. 2016/32 protokol numarası ile 13.07.2016 tarihinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel 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.

5.2. Deney Protokolü

Çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen, ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen, 10 haftalık 35 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 intraperitoneal NAC ve 50 mg/kg intraperitoneal EP doz uygulamaları önceki çalışmalardaki protokollere göre hesaplandı.

Çalışmada kullanılan ratlar beş 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 (Kontrol grubu, n=7); Yanık modeli oluşturulmayan ratlara 50 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg xylazine ile anestezi uygulandı. Yeterli anestezi sağlandıktan sonra 0,1 ml salin solüsyonu 20 saniye içinde verildi ve bu esnada aspirasyonu önlemek için ratlar 90° dik şekilde tutuldu ve tüm ratlar ayrı ayrı kafeslerde gözlem altına alındı.

Grup II (%25 lik NaOH uygulanan grup, 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 ve tüm ratlar ayrı ayrı kafeslerde gözlem altına alındı.

Grup III (%25 lik NaOH sonrası NAC uygulanan grup, 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. Ardından 10 dakika sonra Ratlara 30 mg/kg intraperitoneal NAC uygulandı, bu işlem her gün aynı saatte ve aynı dozda dört gün boyunca yapıldı. Tüm ratlar ayrı ayrı kafeslerde gözlem altına alındı.

Grup IV (%25 lik NaOH sonrası EP uygulanan grup, 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. Ardından 10 dakika sonra ratlara 50 mg/kg intraperitoneal EP uygulandı, bu işlem her gün aynı saatte ve aynı dozda dört gün boyunca yapıldı. Tüm ratlar ayrı ayrı kafeslerde gözlem altına alındı.

Grup V (%25 lik NaOH sonrası EP ve NAC uygulanan grup, 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. Ardından 10 dakika sonra ratlara 50 mg/kg intraperitoneal EP ve 30 mg/kg intraperitoneal NAC uygulandı bu işlem her gün aynı saatte ve aynı dozda dört gün boyunca yapıldı. Tüm ratlar ayrı ayrı kafeslerde gözlem altına alındı.

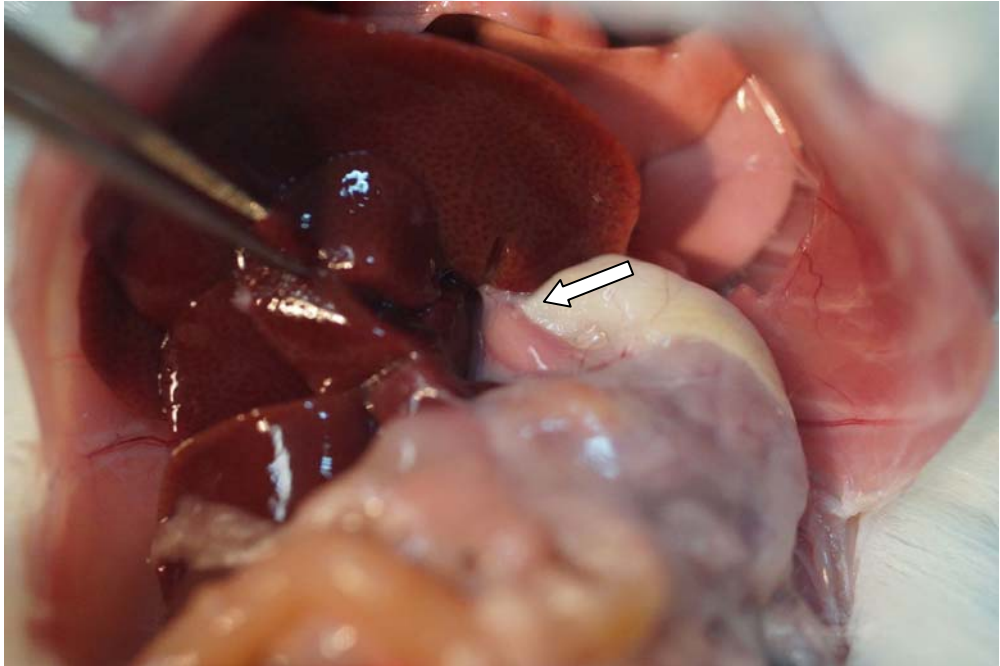
Deney sonrası 4.günün sonunda tüm ratlara dekapitasyon yöntemi ile ötenazi uygulanarak laparotomi işlemi yapıldı (Resim 1, 2). Ösofagus, etrafındaki bağ dokudan serbestleştirilerek total olarak eksize edildi. Histopatolojik değerlendirme için ösofagusun 1/3 alt kısmı alındı ve % 10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edildi (Resim 3, 4).



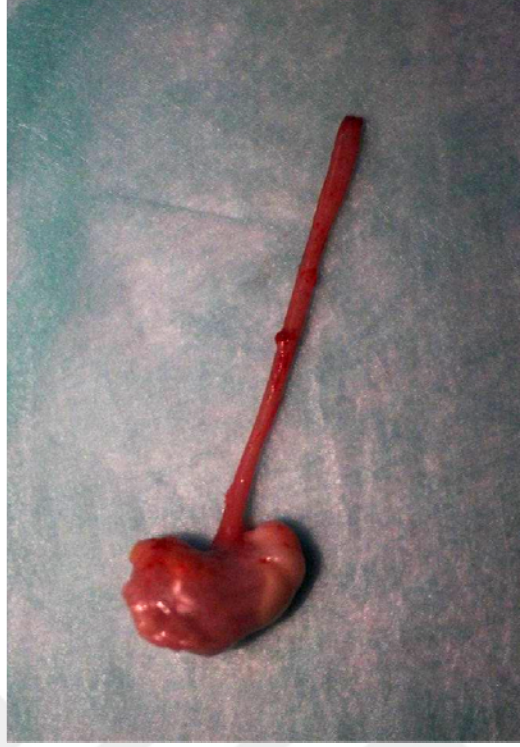
Resim 1. Dekapitasyon sonrası ratların hazırlanması



Resim 2. Laparotomi uygulanması



Resim 3. Özefoagogastrik bileşke ve distal özefagus (ok)



Resim 4. Rat mide ve özefagusunun çevre dokulardan ayrılmış görüntüsü

5.3. Histopatolojik Materyal-Metod

Dokuların takibi, kesit alma ve boyama işlemleri KTÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Her bir gruba ait ratların özefagusu çıkarıldı. Özefagus üçe bölündü. Histopatolojik değerlendirme özefagusun 1/3 distal kısmından yapıldı. Dokular %10'luk formalin içinde 48 saat tespit edildi. Dereceleri gittikçe artan alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi ve ksilende şeffaflaştırıldı. Vertikal olarak parafin bloklara gömüldü. Tam otomatik mikrotom (Leica RM 2255, Tokyo, Japan) ile 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Özofagus kesitleri genel histolojik yapıyı gözlemlemek ve 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 boyandı (21,22).

Her bir gruba ait preparatlar bu konuda deneyimli ve çalışma gruplarından habersiz bir histolog tarafından değerlendirildi. Gruplara ait histopatolojik yapının değerlendirilmesinde Olympus BX51 (Olympus, Tokyo, Japan) mikroskop kullanıldı. Elde edilen bulgular ışık mikroskopa adapte kamera ataçmanı (Olympus DP71;Olympus, Tokyo, Japan) ile farklı büyütmelerde fotoğraflandı. Histopatolojik

yapının değerlendirilmesinde semikantitatif olarak histopatolojik hasar skorlama yapıldı. Özofagus hasarı değerlendirilirken Türkyılmaz ve ark.'nın yaptıkları histopatolojik değerlendirme yöntemi modifiye edildi (98).

Tablo 5. Histopatolojik hasar değerlendirme kriterleri (98).

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 (submukozakollajenmuskularis mukoza kalınlığının en az iki katı)	1
	Şiddetli(submukozakollajenmuskularis 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 kollajenbirikimi ile aynı, bazı kas liflerinin yerini kollajen lifler almış)	2

Ayrıca Yemek borusu kalınlığı ve lümen çapı ölçüldü. Stenoz indeksi hesaplandı.

Stenoz indeksi (SI):Özefagus duvar kalınlığı / luminal çap **(98)**.

Ölçümde Analysis 5 Research program (OlympusSoftImaging Solutions, Germany) kullanıldı.

5.4. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS 23.0 (IBMSPSS, Armonk, NY) ve MedCalc 12.3 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar median ve 25-75'lik yüzdeler biçiminde sunuldu. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analiz testi (post hoc Bonferroni düzeltilmiş Mann Whitney U testi) kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6.BULGULAR

Yapılan histopatolojik incelemede yanık oluşturulmamış ratların bulunduğu Grup 1’de normal özefagus epiteli, lamina propriya, submukoza, muskularis ve adventisya yapısı izlendi (Resim 5). Masson-Trikrom ile boyanmış kesitlerde Grup 1’de submukozal alanda ve tunika muskulariste bulunan kollajen lifler bazal kollajen miktarı olarak kabul edildi. Diğer gruplardaki kollajen artışı Grup 1’deki kollajen miktarına göre değerlendirildi.

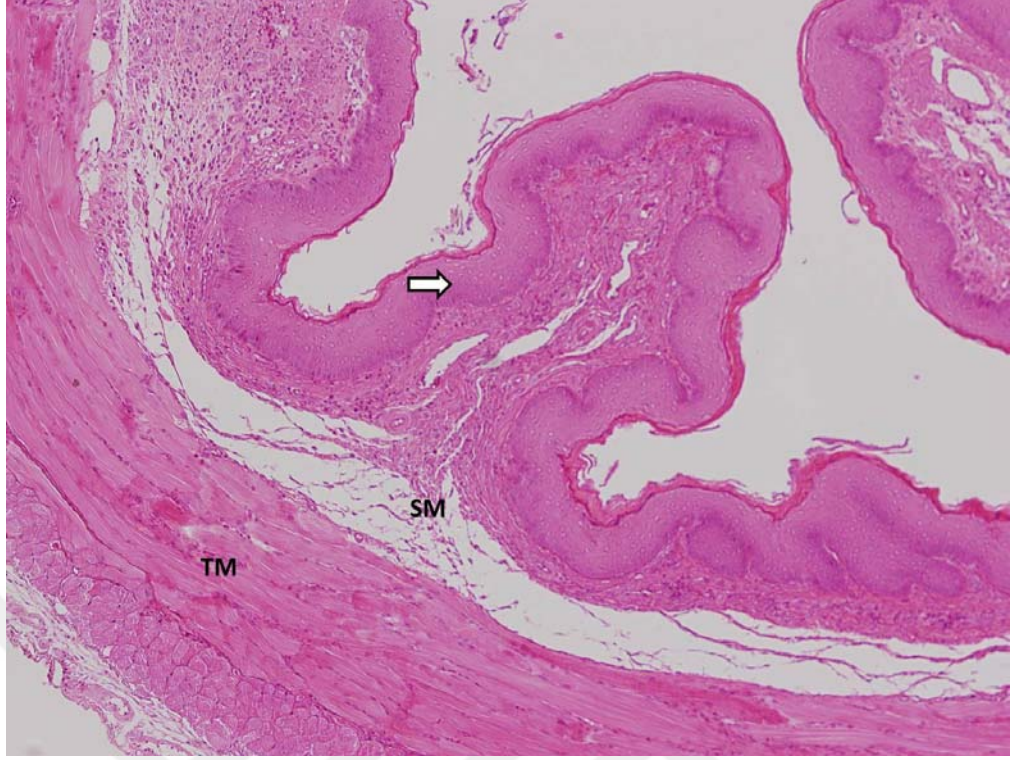
Grup 1’de submukozada kollajen miktarı az idi. Tunika muskulariste kas lifleri arasında kollajen lif izlenmedi (Resim 6).

NAC ya da EP verilmeden, %25 lik NaOH uygulanarak yanık modeli oluşturulan ratların bulunduğu Grup 2’de yanık alanında lamina epitelyalis ve lamina propriya tamamen kaybolmuştu. Submukozada yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcuttu (Resim 7). Masson-Trikrom ile boyanmış kesitlerde submukozada ve tunika muskulariste kaslar arasında yaygın kollajen birikimi izlendi. Tunika muskulariste kas dizilimi yaygın kollajen birikimi nedeni ile kesintiye uğramış olarak izlendi (Resim 8).

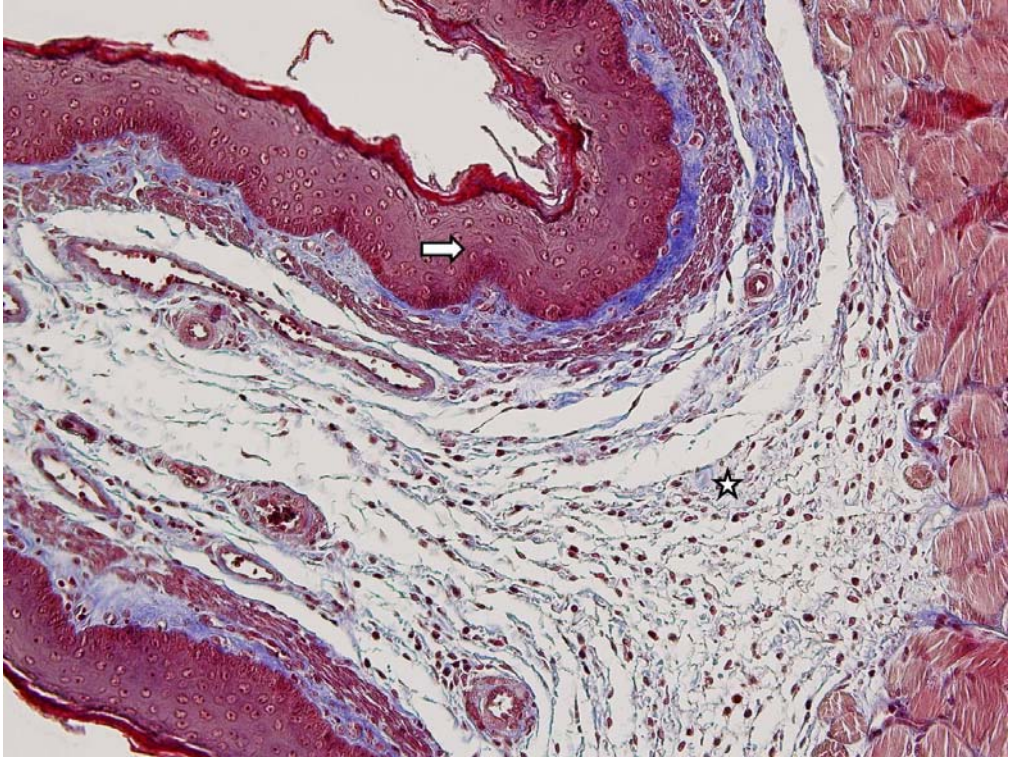
%25 lik NaOH sonrası NAC uygulanan Grup 3’de lamina epitelyalisin rejenerasyonuna başladığı tespit edildi. Lamina propriya kısmen izlendi. Submukozada şiddetli ve orta derecede yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlendi (Resim 9). Submukozada kollajen birikimi Grup 2’ye göre azalmış olarak izlendi. Tunika muskularis tabakasında kas lifleri arasında şiddetli derecede kollajen birikimi mevcuttu (Resim 10).

%25 lik NaOH sonrası EP uygulanan Grup 4’de lamina epitelyaliste ve lamina propriyada fokal epitelyum rejenerasyonu izlendi. Submukozada hafif ve orta derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlendi (Resim 11). Submukozada kollajen birikimi Grup 2’ye göre azalmış olarak izlendi. Tunika muskulariste kas lifleri arasında hafif kollajen birikimi mevcuttu (Resim 12).

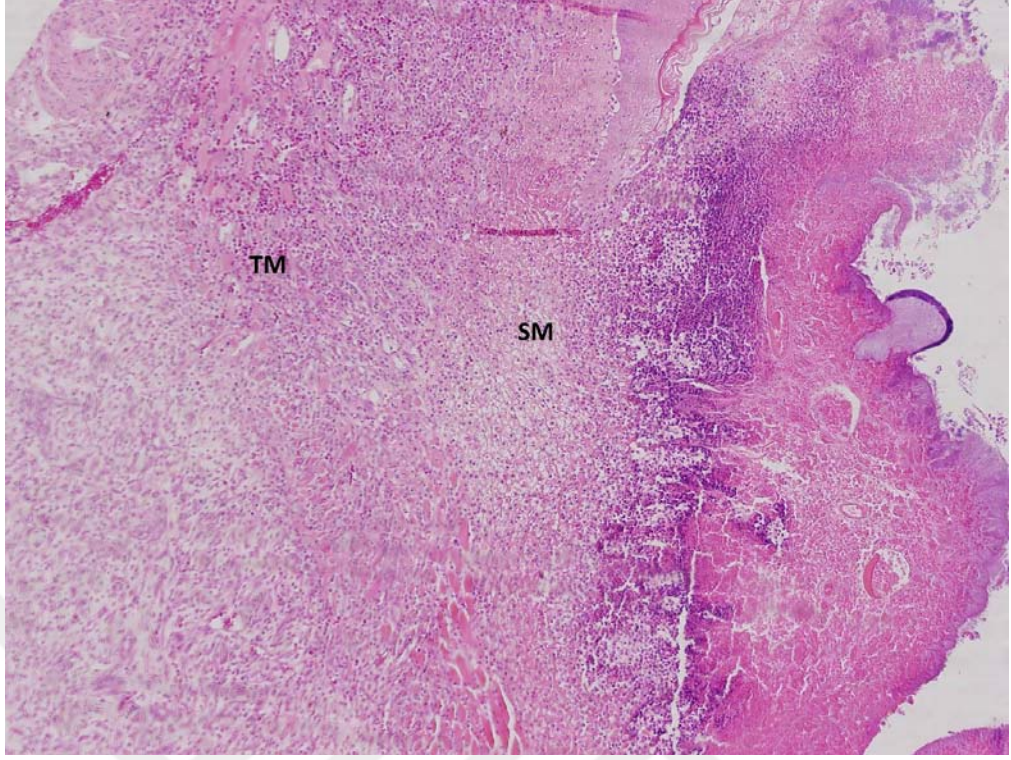
%25 lik NaOH sonrası NAC+EP uygulanan Grup 5’te lamina epitelyalis ve lamina propriya normale yakın morfolojide izlendi. Epitel dejenerasyonu fokal ve hafif derecede izlendi. Submukozada hafif ve orta derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlendi (Resim 13). Submukozada kollajen birikimi hafif ve orta derecede izlendi. Tunika muskulariste kas lifleri arasında hafif kollajen birikimi mevcuttu. (Resim 14).



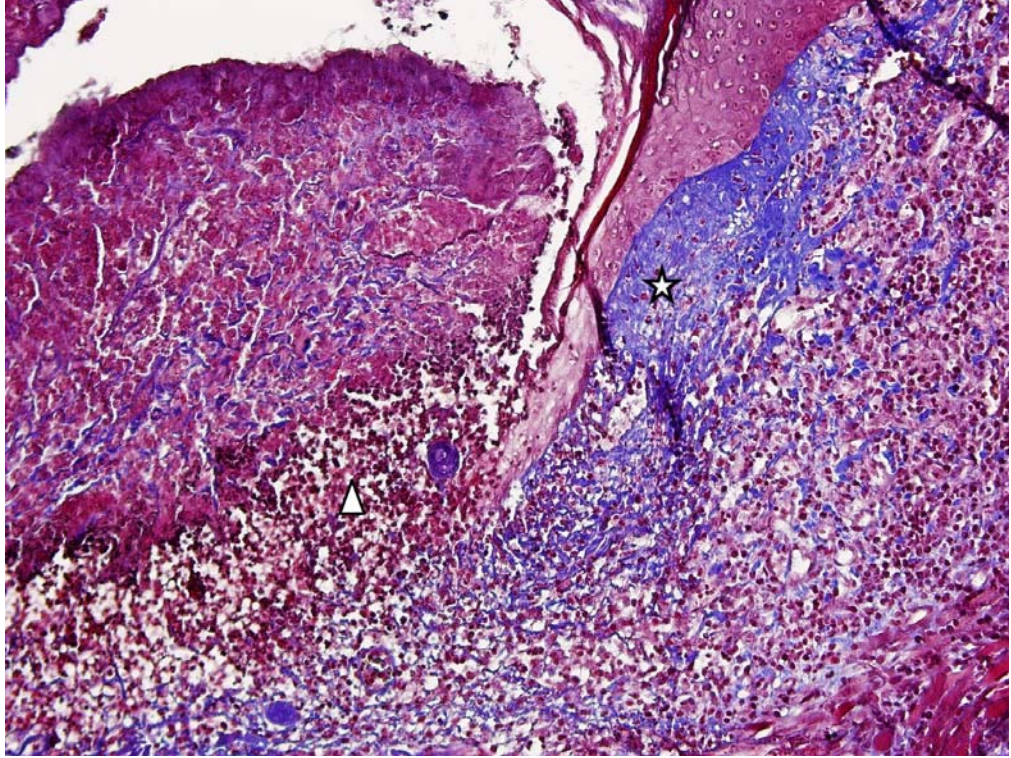
Resim 5. Grup 1'e ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), Tunika submukoza (SM), Tunika muskularis (TM) (H&E X100).



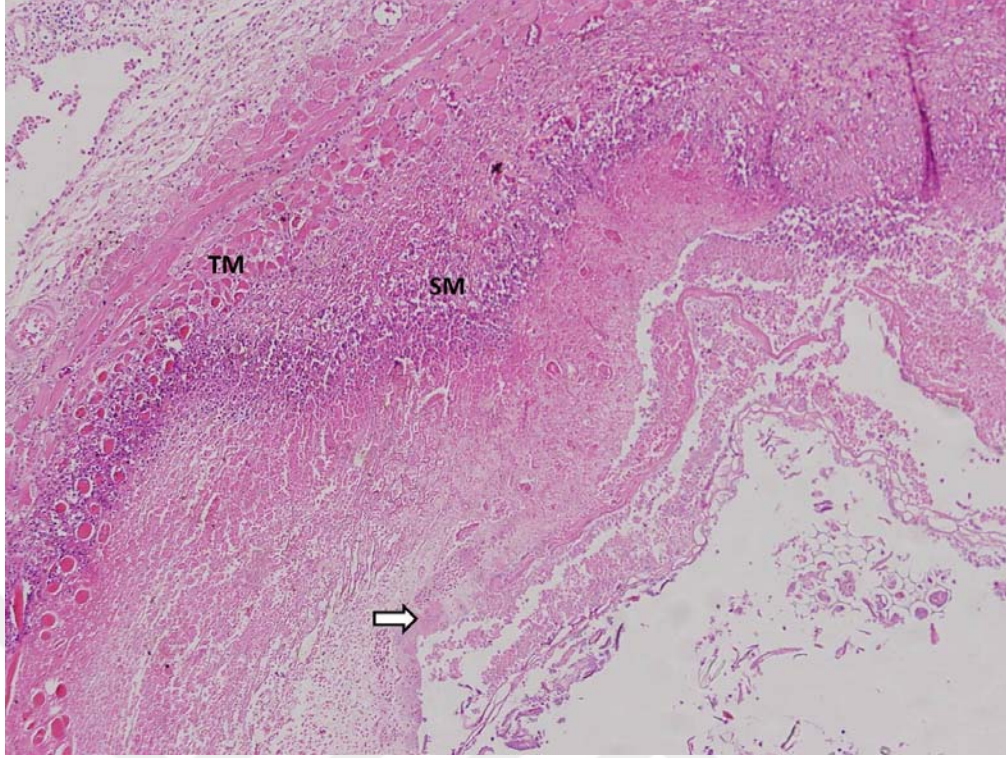
Resim 6. Grup 1'e ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), kollajen birikimi (Yıldız) (MassonTrikrom X200).



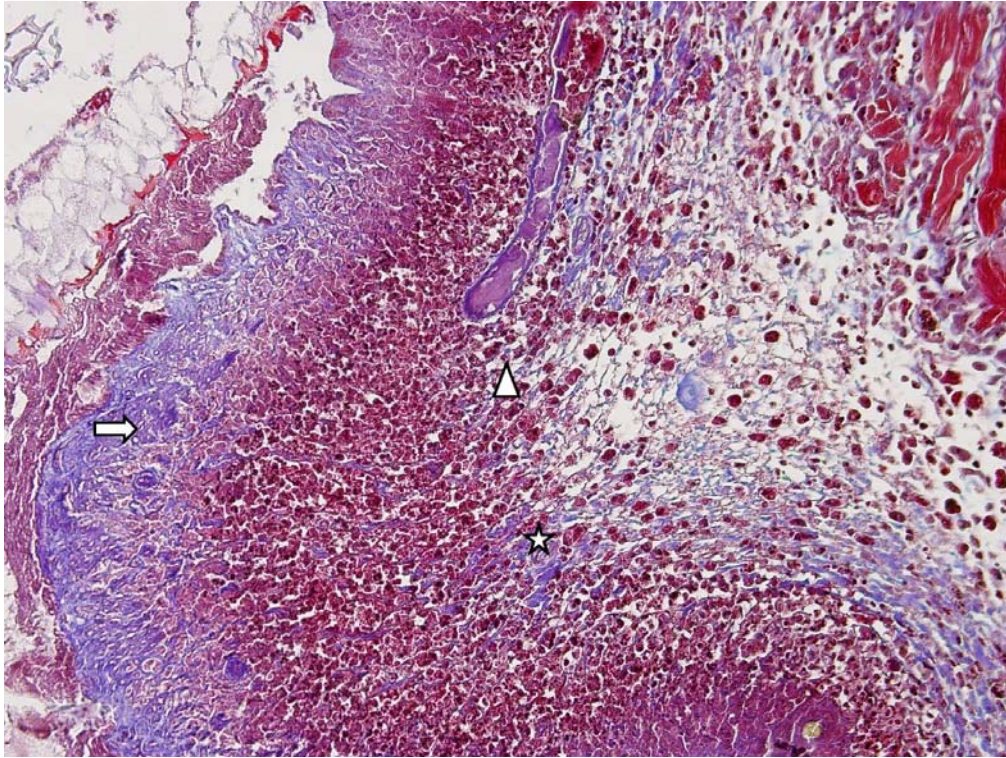
Resim 7. Grup 2'ye ait özefagus kesiti. Tunika submukoza(SM), Tunika muskularis (TM) (H&E X100).



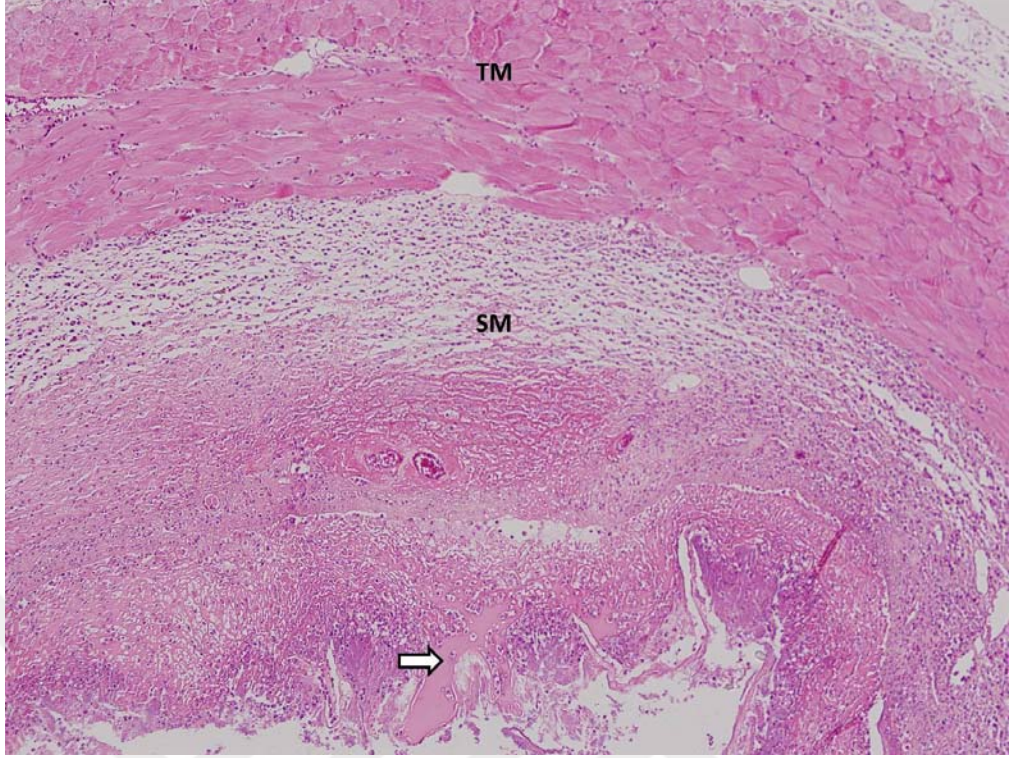
Resim 8. Grup 2'ye ait özefagus kesiti. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu (Δ), kollajen birikimi (Yıldız) (MassonTrikrom X200).



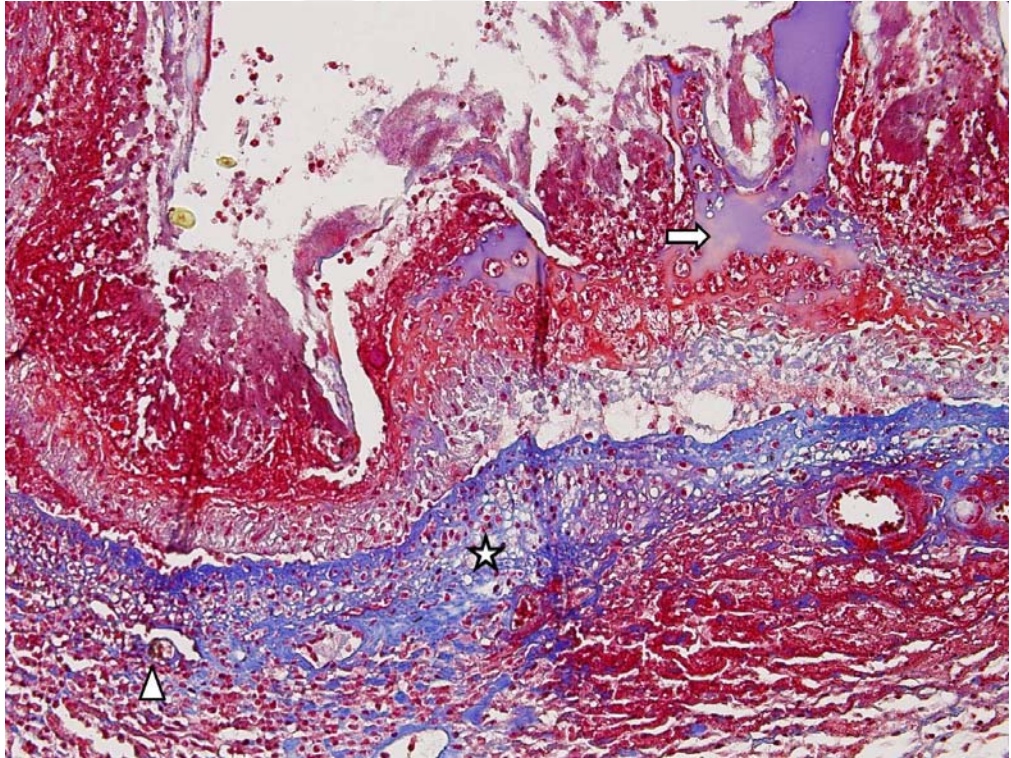
Resim 9. Grup 3'e ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), Tunika submukoza (SM), Tunika muskularis (TM) (H&E X100).



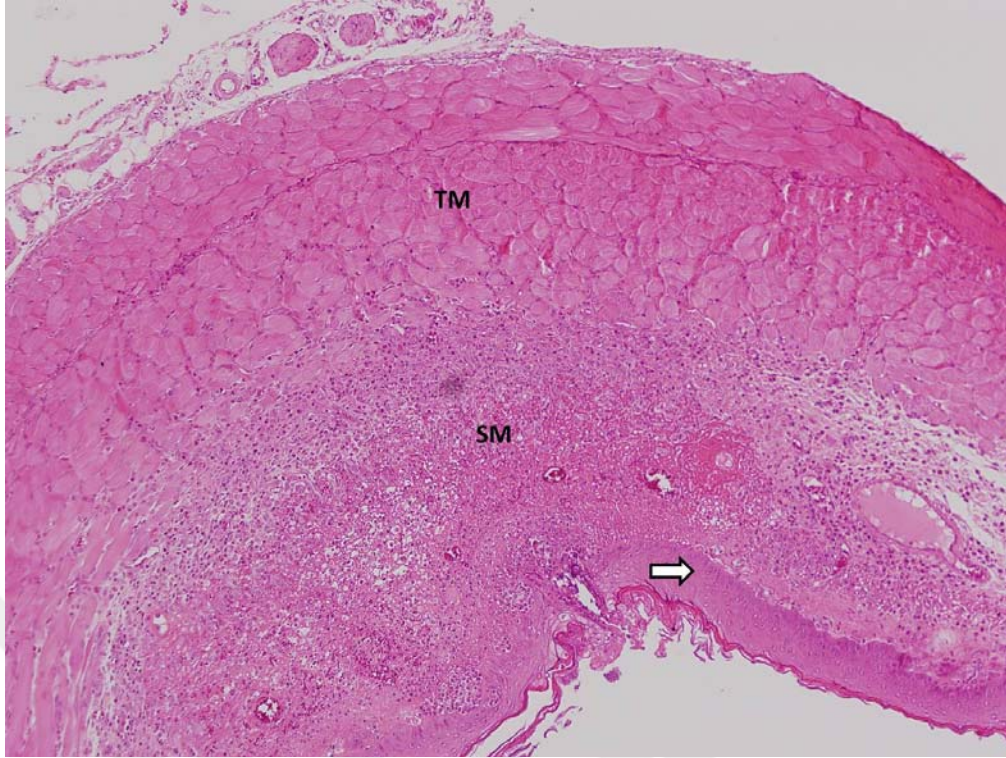
Resim 10. Grup 3'e ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), İnflamatuar hücre infiltrasyonu (Δ), kollajen birikimi (Yıldız) (MassonTrikrom X200).



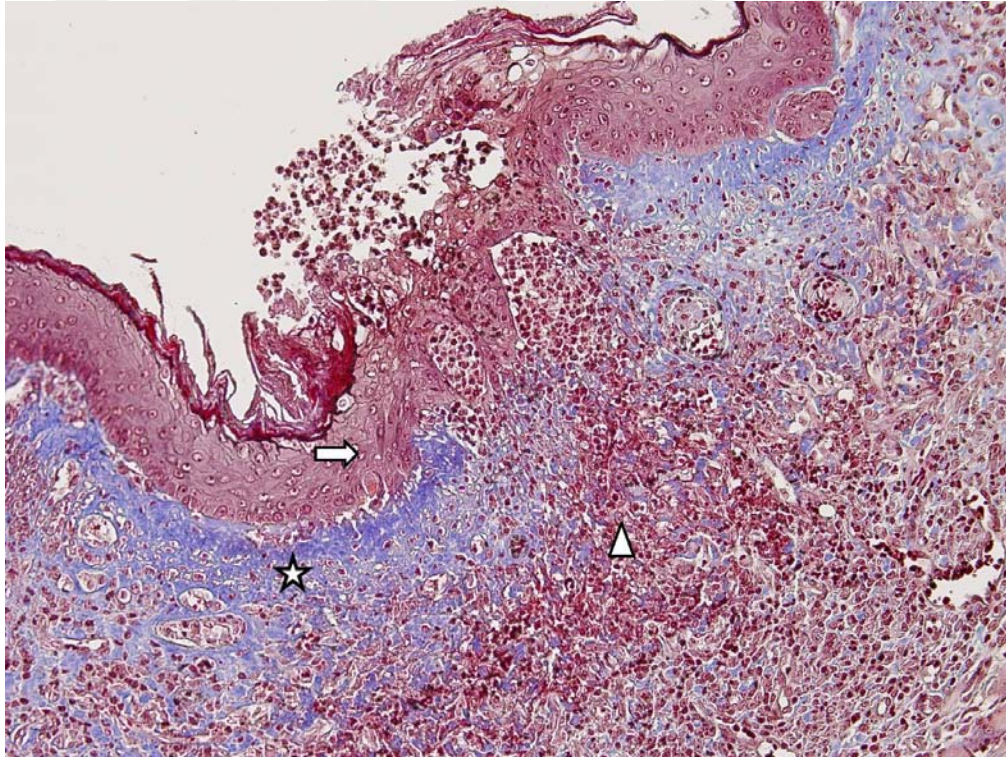
Resim 11. Grup 4'e ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), Tunika submukoza (SM), Tunika muskularis (TM) (H&E X100).



Resim 12. Grup 4'e ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), İnflamatuar hücre infiltrasyonu (Δ), kollajen birikimi (Yıldız) (MassonTrikrom X200).



Resim 13: Grup 5'e ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), Tunika submukoza (SM), Tunika muskularis (TM) (H&E X100).



Resim 14. Grup 5'e ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), İnflamatuvar hücre infiltrasyonu (Δ), kollajen birikimi (Yıldız) (MassonTrikrom X200).

Tüm gruplara ait histopatolojik hasar sonuçları ve stenoz indeksi tablo 6’da gösterildi. Gruplarda saptanan total hasar skorlarının ve stenoz indekslerinin karşılaştırılması ile ilgili sonuçlar ise tablo 7’de gösterildi.



Tablo 6. Çalışma gruplarına ait histopatolojik hasar ve stenoz indeksi sonuçları

Grup	Rat no.	İnflamasyon (0-1-2-3)	Epitel Kaybı (0-1-2-3)	Hemoraji (0-1-2-3)	M.mukoza Hasarı (0-1)	Submukozada Kollajen Birikiminde Artış (0-1-2)	T. Muskularisde Kollajen Birikimi (0-1-2)	Toplam	Stenoz İndeksi
Grup 1	1	0	0	0	0	1	0	1	0,82
	2	0	0	0	0	0	1	1	0,83
	3	1	0	0	0	0	0	1	0,91
	4	0	0	0	0	1	0	1	0,71
	5	0	0	0	0	1	0	1	0,81
	6	1	0	0	0	0	0	1	0,76
	7	1	0	0	0	0	0	1	0,75
Grup 2	1	3	3	2	1	2	2	13	1,13
	2	3	2	1	1	2	2	11	1,25
	3	2	3	2	1	2	2	12	1,27
	4	3	2	1	1	2	2	11	1,27
	5	3	3	2	1	1	1	11	1,36
	6	2	2	1	1	2	2	10	1,32
	7	2	3	1	1	2	1	10	1,12
Grup 3	1	2	1	1	1	1	2	8	1,08
	2	2	2	1	0	2	1	8	1,04
	3	3	1	2	1	1	2	10	1,00
	4	2	2	1	0	2	1	8	0,97
	5	2	1	2	1	1	2	9	0,92
	6	2	2	1	1	1	1	8	0,92
	7	3	2	2	0	2	1	10	1,04
Grup 4	1	1	2	2	0	2	1	8	1,12
	2	2	2	2	1	2	1	10	1,14
	3	1	3	2	0	2	2	10	1,08
	4	2	2	1	1	1	1	8	1,25
	5	1	2	2	0	2	2	9	1,20
	6	1	3	2	0	1	1	8	1,19
	7	2	2	2	1	2	1	10	1,21
Grup 5	1	2	1	1	0	1	1	6	1,00
	2	1	1	2	1	2	1	8	0,91
	3	2	1	1	0	1	1	6	1,12
	4	1	2	1	0	1	1	6	0,97
	5	2	1	1	1	2	1	8	0,92
	6	2	1	1	0	1	1	6	1,13
	7	2	2	1	0	2	2	9	0,83

Tablo 7. Histopatolojik hasar skorları ve stenoz indeklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 Median (% 25-75)	Grup 2 Median (% 25-75)	Grup 3 Median (% 25-75)	Grup 4 Median (% 25-75)	Grup 5 Median (% 25-75)	P values
Histopatolojik parametre						
İnflamasyon	0,00 (0,00-1,00)	3,00 (2,00-3,00)	2,00 (2,00-3,00)	1,00 (1,00-2,00)	2,00 (1,00-2,00)	< 0,001 P ^{1-2,3} = 0,001 P ¹⁻⁵ = 0,004
Epitel Kaybı	0,00 (0,00-0,00)	3,00 (2,00-3,00)	2,00 (1,00-2,00)	2,00 (2,00-3,00)	1,00 (1,00-2,00)	< 0,001 P ¹⁻² = <0,001 P ^{1-3,4,5} = 0,001 P ²⁻⁵ =0,004
Hemoraji	0,00 (0,00-0,00)	1,00 (1,00-2,00)	1,00 (1,00-2,00)	2,00 (2,00-2,00)	1,00 (1,00-1,00)	< 0,001 P ^{1-2,3} = 0,001 P ^{1-4,5} = <0,001
M.Mukoza Hasarı	0,00 (0,00-0,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (0,00-1,00)	1,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,005 P ¹⁻² = <0,001
Submukozada Kollajen Birikiminde Artış	0,00 (0,00-1,00)	2,00 (2,00-2,00)	1,00 (1,00-2,00)	2,00 (1,00-2,00)	1,00 (1,00-2,00)	0,002 P ¹⁻² = 0,002 P ¹⁻⁴ = 0,004
T. Muskularisde Kollajen Birikimi	0,00 (0,00-0,00)	2,00 (1,00-2,00)	1,00 (1,00-2,00)	1,00 (1,00-2,00)	1,00 (1,00-1,00)	0,001 P ¹⁻² = 0,001 P ^{1-3,4,5} = 0,002
SI (Stenoz indeksi)	0,81 (0,75-0,83)	1,27 (1,13-1,32)	1,00 (0,92-1,04)	1,19 (1,12-1,21)	0,97 (0,91-1,12)	< 0,001 P ^{1-2,3,4, 2-3, 3-4} = 0,002 P ^{1-5, 2-5} = 0,004
Toplam skor	1,00 (1,00-1,00)	11,00 (10,00-12,00)	8,00 (8,00-10,00)	9,00 (8,00-10,00)	6,00 (6,00-8,00)	< 0,001 P ^{1-2,3,4,5, 2-5} = 0,001 P ²⁻³ = 0,003

7.TARTIŞMA

Korozif madde alımına bağılı oluşan özefagus yanıkları halen sık olarak görölmektedir **(99)**. Hastalık, görölen erken ve geç komplikasyonlar sebebiyle toplum sağılıını tehdit eden problemlerden biridir **(25)**. Korozif özofagus yanıkları üzerine yapılmış çalışmalar gözden geçirildiğinde dikkat çekici olduğu görölen iki önemli faktör vardır. Birincisi, konuyla ilgili araştırma yapılan ölkelerin genellikle hastalığın daha sık göröldüğu gelişmekte olan ölkeler olmasıdır. İkinci önemli nokta ise yapılan çalışmaların özellikle geç dönemde gelişen striktürün önlenbilmesine yönelik çalışmalar olmasıdır. **(38, 59, 55, 100)**. Korozif özefagus yanıklarının sık karşılaşılan ve önlenmesi henüz mümkün olmayan komplikasyonu özefagus darlıklarıdır. Korozif özefagus yanığı vakalarının %75-95'i alkali madde maruziyeti sebebiyledir ve alkali maddelere bağılı özefagus striktürleri asit alımına bağılı görölen striktürlerden daha fazladır **(101)**. Oluşan yanığın derecesi alınan kimyasalın asit veya alkali olmasına, derişimine, maruz kalınan miktarına ve doku ile temas süresine bağılıdır **(53)**. Yapılan çalışmalarda kabul edilen görüş, maruziyet anında gelişen hasarın derecesinin, kronik dönemde meydana gelen darlık derecesini doğrudan etkilediğidir. Korozif yanıklara bağılı özefagus hasarında akut dönemde görölen patoloji; kanama, tromboz ve ödemin eşlik ettiği inflamasyondur. Yara iyileşmesi birbiriyle iç içe olan hemostaz, inflamatuvar cevap (0-3 gün), proliferatif faz (3-12 gün), ve remodelling (3-6 ay) fazından oluşmaktadır. Reepitelizasyon asıl olarak proliferatif fazda görölmekle birlikte ilk 3 gün içerisinde inflamatuvar faz ve proliferatif faz iç içe olduğundan reepitelizasyonun erken dönemde başladığı ve proliferatif fazda arttığı söylenebilir. Yaralanmanın ilk ve ikinci haftalarında submukozal damarlarda tromboz, nekroz ve ödemde artış görölür. Üçüncü haftadan sonra ise fibroblastların submukozaya yerleşmesi ile fibrozis ve hasarın derecesine göre darlık gelişmeye başlar **(52, 53, 54, 55)**. Tedavide amaç dilatasyon ve stent uygulanması ile striktürün genişletilmesidir. Eğer bu yöntem yetersiz kalırsa cerrahi uygulanabilir. Fakat bu girişimsel işlemler birçok komplikasyona sebep olabilmektedir. Mevcut tedavi yöntemleri değerlendirildiğinde korozif özefagus yanığı olan hastalara erken dönemde uygulanabilecek etkili bir tedavi yöntemi geliştirilmesi ve striktürün önlenbilmesi hastalığın prognozunu önemli derecede etkileyecektir.

Doku hasarı meydana geldiğinde immun sistemde aktivasyon ve inflamatuvar yanıt görülür. Bu aktivasyon sonrasında serbest oksijen radikallerinin üretildiği süreç başlar. Artmış olan serbest oksijen radikalleri; hücre zarının çeşitli bileşenleri, proteinler, nükleik asitler ve hücre dışı moleküllerle etkileşerek hücrenin yapısını ve fonksiyonlarını bozmaktadırlar. Korozif özefagus yanıklarında steroid ve antibiyotik kullanımının yanında striktür gelişimini önlemek için birçok tedavi yöntemleri uygulanmış deneysel çalışmalar bulunmaktadır **(53)**. Ancak henüz klinik uygulamaya girmiş bir çalışma bulunmamaktadır. D-Penisilinamin ve siklofosfamid gibi kemoteropatik ajanlar moleküllerin çapraz bağlarına ve kollajen üretimine etki ederek özefagus striktür gelişimini azaltmışlardır **(104,105)**. Bingöl-Koloğlu ve arkadaşları endotelial koruyucu antitrombotik ve antikoagulan etkileri olan heparinin özefageal darlık gelişimini azalttığını bildirmişlerdir **(106)**. Akgün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada verilecek NAC tedavisinin deney süresi boyunca verildiğinde daha etkili olduğunu bildirmişlerdir ve bu tedavinin striktür gelişmiş olgularda striktürün dilate edilmesine daha olanaklı olduğu gösterilmiştir **(88)**. NAC, thiol grubundan ve düşük molekül ağırlığına sahip bir antioksidandır. Oksidatif hasara karşı bazı mekanizmalarla hücreyi korur. Hücre içinde ve dışında reaktif oksijen radikallerine karşı korunmada önemli bir rolü olan GSH'nin hücre içi rezervinin artmasına katkıda bulunur. Ayrıca SOD enzim aktivitesini artırarak oluşan oksidatif hasarı azaltır. Ek olarak arginaz enzim aktivitesini artırıp, nitrik oksit düzeyini azaltarak reaktif oksijen radikallerine korur **(102, 107)**. Bu özellikleri sebebiyle birçok araştırmacı tarafından incelenen ve incelenmeye devam eden bir ilaçtır. Beyin, akciğer, karaciğer, , ince bağırsak ve böbrekte iskemi-reperfüzyon hasarı meydana getirilerek yapılan deneysel çalışmalarda NAC'in oluşan oksidatif hasarı azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir **(87, 103)**. Kostik yanıklarla benzer patofizyolojisi olan termal yanıklarda yapılan bir çalışmada NAC'in antioksidan, antiinflamatuvar özelliğiyle yanık hasarı üzerinde olan koruyucu ve tedavi edici etkileri gösterilmiştir **(87,88)**. Diğer bir çalışmada L- arjinin'in yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi, NO sentaz inhibitörlerinin GİS mukozasının bütünlüğü ve kanlanması üzerine olan zararlı etkilerini azaltıcı etkisi ile koroziv özofagus yanıklarında tedavi edici etkisi olduğu gösterilmiştir **(108)**. Bosnalı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aprotininin korozif özefagus yanığından sonra gelişen inflamatuvar cevabı sınırladığı gösterilmiştir **(24)**.

Diğer bir çalışmada deneysel olarak ratlarda kulanılan Çinko-L Karnizin'in antioksidan, antifibrotik, antienflamatuvar, yara iyileştirici etkileri ile tedavi uygulanan gruplarda yanık grubuna göre hidrokspirofen düzeylerini düşürerek, histopatolojik hasarlanmayı azalttığı ve belirgin stenozu azaltıcı etkisi göstermiştir (97). Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında yanık modelinde tedavide NAC uygulanan çalışmaların olduğu ancak henüz EP ve NAC+EP ile yapılmış bir çalışma olmadığı görülmektedir.

Yaptığımız çalışmada ratlarda oluşturduğumuz deneysel alkali özefagus yanık modelinde NAC, EP ve NAC + EP'nin tedavi edici etkisi, tedavi verilmeyen grup ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi almayan grup ile NAC ve NAC+EP alan grupta inflamasyonda artış görüldü. İnflamasyon NAC+EP grubunda diğer gruplara daha az görülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Tüm yanık gruplarında epitel kaybı, hemoraji ve tunica muskulariste kollajen birikiminde anlamlı artış saptandı. M.mukoza hasarı tedavi almayan grupta görülürken tedavi verilen gruplarda kontrol grubuyla arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tedavi verilmeyen yanık grubunda ve EP uygulanan grupta Submukozal kollajen birikiminde artış saptanırken NAC ve NAC+EP uygulanan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fark bulunmadı. Tedavi uygulanan gruplar kendi aralarında ikili olarak değerlendirildiğinde skorlama parametrelerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışmamızın en önemli sonlanım noktası olan total histopatolojik skora bakıldığında, kontrol grubu ile yanık oluşturulan tüm gruplar arasında akut hasar açısından anlamlı farklılıklar mevcuttur. Bu durum NaOH verilen gruplarda başarılı bir şekilde yanık modeli oluşturduğunu göstermektedir. Yanık oluşturulup tedavi verilmeyen grup ile NAC ve NAC+EP uygulanan grup karşılaştırıldığında total histopatolojik skorda anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttur. Ancak kontrol grubu ile NAC ve NAC+EP grubunun arasında da anlamlı farkın olması bize NAC ve NAC+EP'nin total histopatolojik skoru anlamlı derece azalttığını ancak tamamen normal seviyeye getirmediğini yani tedavinin etkili olduğunu ancak tam iyileşmenin sağlanamadığını göstermektedir. Sadece EP verilen grupta ise tedavi uygulanmayan yanık grubuna göre total histopatolojik skorda anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Stenoz indekslerine bakıldığında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm gruplarda stenoz indeksi anlamlı olarak artmış bulundu. Yanık oluşturulup tedavi verilmeyen grupla karşılaştırıldığında total histopatolojik skora benzer olarak NAC ve NAC+EP tedavisi uygulanan gruplarda stenoz indeksinin anlamlı derecede azaldığı ancak tamamen normal histopatolojik bulgulara dönmediği görüldü. EP tedavisi verilen grupta ise stenoz indeksinin, tedavi verilmeyen grupla istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü. Tedavide etkili olduğu görülen sadece NAC ile NAC + EP verilen gruplar stenoz indeksi ve total histopatolojik skor açısından karşılaştırıldığında, NAC+EP grubunun sayısal verilere bakıldığında daha etkili olduğu ancak istatistiksel olarak bu iki grup arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

7.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız etik kurul koşulları sebebiyle sınırlı sayıda rat kullanılarak yapıldığı için tedavi ve kontrol grupları arasındaki farklılıkları karşılaştırmak için sayıca yeterli olmayabilir.

Çalışmamızda NAC ve EP'nin sadece alkali maddelere bağlı özefagus yanıklarının akut dönemde tedavi edici etkileri değerlendirilmiştir; kronik dönemdeki etkileri ve asidik maddelere bağlı hasara etkileri incelenmemiştir. Deney prosedürü koroziv ösofagus yanığı kliniği ile başvuran gerçek hastaların kliniğine benzer metod ile uygulamaya çalışılmış olsa da deneysel bir çalışma olması sebebi ile çalışmamız gerçek ösofagus yanığını tam olarak yansıtmayabilir. Literatürde alkali maddeler ile oluşturulan yanık modeli, genel olarak laparotomi işlemi takiben özefagusun distal bölümüne enjektör ile girilerek veya özefagus distaline insizyon yapılarak oluşturulduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda gerçek hasta modeline en yakın olması düşünülerek, alkali yanık oluşturulması aşamasında alkali madde gavaj yoluyla özefagusa verildi. Ratların bir kısmı işlem sırasında bir kısmı ise 4 günlük gözlem esnasında eks oldu. Anestezi uygulamasından sonra işlem esnasında kaybedilen ratlara hemen sternotomi yapıldı ve akciğere aspire ettikleri görüldü. Bu durum muhtemelen anestezi etkisi altındaki ratların yutma reflekslerinin azalmasından kaynaklanmaktadır. 4 günlük gözlem esnasında kaybedilen ratların ise aspirasyona ve özefagus hasarına bağlı beslenme ve sıvı alımının bozulması, dolayısıyla dehidratasyona bağlı eks olduğu düşünülmektedir. Her bir ratın almış olduğu distile su miktarının takip edilmesi ve aynı miktarda sıvı alımlarının sağlanması amacıyla

ayrı ayrı kafeslerde gözlenmelerine rağmen tüm ratların benzer miktarda sıvı alması sağlanamadı. Bu durum çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Bu nedenle sonuçlarımızın doğrulanabilmesi için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



7.SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre deneysel ortamda tek başına NAC'ın ya da NAC ve EP'nin birlikte kullanımının korozif maddeye bağlı özefagus hasarını önlemede ve histopatolojik iyileşme sağlamada faydalı olabileceği saptanmıştır.



8. KAYNAKLAR

1. Millar AJW and Cywes S: Caustic strictures of esophagus. In: Pediatric Surgery. O'Neill JJ, Rowe MI, Grosfeld JL, et al (eds). Mosby, St Louis, MO, pp969-979, 1998.
2. Karaoğlu A. Önder, Özütemiz Ö. Akut koroziv özefajit: 108 olgunun değeriendirilmesi. Turk J Gastroenterol 1998; 1:55-60.
3. 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.
4. Adam JS, Brick HG. Pediatric caustic ingestion. Ann Otorhinolaryngol 1982; 91:656-658
5. Goldman LP, Weigert JM. Corrosive substance ingestion: a review. Am J Gastroenterol 1984; 79:85.
6. Wasserman RL, Ginsburg CM. Caustic substance injuries. J Pediatr 1985; 107:169.
7. Tiryaki T, Livanelioğlu Z and Atayurt H: Early bougienage for relief of stricture formation following caustic esophageal burns. Pediatr Surg Int 21: 78-80, 2005.
8. 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.
9. Larios-Arceo F, Ortiz G G, Huerta M et al. Protective effects of melatonin against caustic esophageal burn injury in rats. J Pineal Res 2008; 45: 219-23.
10. Türkyilmaz Z, Sönmez K, Karabulut R et al. Mitomycin C decreases the rate of stricture formation in caustic esophageal burns in rats. Surgery 2009; 145: 219-25.
11. Gumaste VV, Dave PB. Ingestion of corrosive substances by adults. Am J Gastroenterol 1992; 87: 1-5.

12. Akbal E, Köklü S, Karaca G et al. Beneficial effects of Ankaferd blood stopper on caustic esophageal injuries: an experimental model. *Dis Esophagus* 2012; 25: 188–94.
13. Chokshi N K, Guner Y S, Ndiforchu F, Mathis R, Shin CE, Nyugen NX. Combined laparoscopic and thoracoscopic esophagectomy and gastric pull up in a child. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009; 19: 197–200.
14. 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.
15. 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.
16. Clinical and Endoscopic Study of Upper GI Manifestation in Corrosive Acid Ingestion *International Journal of Scientific and Research Publications*, Volume 5, Issue 2, February 2015 1 ISSN 2250-3153
17. 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.
18. 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
19. Yagmurlu A, Aksu B, Bingol-Kologlu M, Renda N, Altinok G, Fitoz S, Gokcora IH, Dindar H. A novel approach for preventing esophageal stricture formation: sphingosylphosphorylcholine-enhanced tissue remodeling. *Pediatr Surg Int.*; 20(10): 778–82, 2004
20. Ozel SK, Dagli TE, Yuksel M, Kiyani G, Kotiloglu E. The roles of free oxygen radicals, nitric oxide, and endothelin in caustic injury of rat esophagus. *J Pediatr Surg.*; 39(9): 1381–85, 2004

21. Stevens A, Wilson I. The haematoxylin and eosin. In: Bancroft J. D., Stevens A. editors. Theory and Practice of Histological Techniques. 4. edition: Churchill Livingstone ;p.99, 1996.
22. 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.
23. 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. Sep;19(3):351-6, 2014.*
24. Bosnalı Y, Oral A, Demirci E, Erdoğan F, Salman B. Ratlarda Alkali Özefagus Yanığı Üzerine Aprotinin'in Antienflamatuar Etkileri. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2009; 23(3): 105-113.*
25. Huang YC, Ni YH, Lai HS, Chang MH. Corrosive esophagitis in children. *Pediatr Surg Int 20(3): 207-10, 2004*
26. 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.*
27. Beasley P. Anatomy of the pharynx and esophagus. Kerr AG, Gleeson M, eds. *Scott-Brown's Otolaryngology. 6th ed. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann; 1997.*
28. 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.*
29. Skandalakis JE. Cerrahi Anatomi. *Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri.*, Ankara: Palme Yayıncılık, 2008; 656-660.
30. Odar İV. *Anatomi Ders Kitabı*, Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık, 1986; 68-73.

31. Ovalle W., Nahirney P. Netter's essential histology. 2nd Edition. Canada;2013.
32. Koss LG. Cytologic diagnosis of oral, esophagus and peripheral lung cancer. J Cell Biochem 1993 ; Suppl 17F: 66-81.
33. Ökten İ. Özofagus Kanseri. Klinik Cerrahi Onkoloji, Ed:Ünal A, Özkan Matbaacılık, Ankara, 1997:445-467
34. 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.
35. Elshabrawi M, A-Kader HH. Caustic ingestion in children. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2011 Oct. 5(5):637-45.
36. 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
37. Chirica M, Bonavina L, Kelly MD, Sarfati E, Cattan P. Caustic ingestion. Lancet. 2017 May 20. 389 (10083):2041-2052.
38. 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
39. 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
40. 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

41. 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
42. Othersen BH Jr, Parker EP, Smith CD. The surgical management of esophageal stricture in children. *Ann Surg*; 207:590, 1988
43. 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
44. Spitz L, Lakhoo K. Caustic ingestion. *Arch Dis Child*; 68: 157, 1993
45. Boybeyi Ö, Karnak İ, Tanyel FC, Şenocak ME. Management of unusually extensive esophagogastric corrosive injuries: emergency measures and gastric reconstruction. *J Pediatr Surg*; 44; 1022-1026, 2009
46. Estrera A, Taylor W, Mills LJ, Platt MR. Corrosive burns of esophagus and stomach: A recommendation for an aggressive surgical approach. *Ann Thorac Surg*; 41: 276, 1986
47. Marshall F. Caustic burns of the esophagus: Ten-year results of aggressive care. *South Med J*; 72: 1236, 1979
48. 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.
49. Triadafilopoulos, G. Caustic esophageal injury in adults. [Internet]. 2017. Last updated May 23, 2017;www.uptodate.com.
50. Fishman, D. Caustic esophageal injury in children. [Internet]. 2017. Last updated Mar 01, 2017;www.uptodate.com

51. Rosseneu S, Afzal N, Yerushalmi B, Ibarguen-Secchia E, Lewindon P, Cameron D, Mahler T, Schwagten K, Köhler H, Lindley KJ, Thomson M. Topical application of mitomycin C in oesophageal strictures. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:336-41
52. Gunnarson M: Local corticosteroid treatment of caustic injuries of the esophagus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 108: 1088-1090, 1999.
53. Ulman İ, Mutaf O: A critique of systemic steroids in the management of caustic esophageal burns in children. *Eur J Pediatric surgery* 8: 71-74, 1998
54. Bautista A, Varela R, Villanueva A, Estevez E, Tojo R, Cadranel S: Effect of prednisolone and dexametasone in children with alkali burns of the esophagus. *Eur J Pediatr Surg* 6: 198-203, 1996
55. Çakmak M, Naycı A, Renda N, Erekul S, Yücesan S: The effect of corticosteoids and pentoxyfylline in caustic esophageal burns. *İnt Surg* 82: 371-375, 1997
56. Demirbilek S, Bernay F, Rızalar R, Barış S, Gürses N: Effect of estradiol and progesterone on the synthesis of collogen in corrosive esophageal burns in rats. *J. Pediatr Surg* 29(11): 1425-1428, 1994
57. Berthet B, Costanzo J, Arnaud C, Assadourian R: Influence of epidermal growth factor and interferon γ on healing of esophageal corrosive burns in the rat. *Br J Surg* 81: 395-398, 1994
58. Alkali burns of the esophagus. *Journal of Pediatric Surgery*; 40, 505-509, 2005
59. Guven A, Demirbag S, Uysal B, Topal T, Erdogan E, Korkmaz A, Ozturk H. Effect of 3-amino benzamide, a poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitor, in experimental caustic esophageal burn. *Journal of pediatric Surgery*; 43, 1474-79, 2008

60. Güven A, Gündoğdu G, Sadir S, et al. The efficacy of ozone therapy in experimental caustic esophageal burn. *J Pediatr Surg* 2008; 43:1679-1684.
61. Türkyılmaz Z, Sönmez K, Karabulut R, Gülbahar Ö, Poyraz A, Sancak B, Başaklar C. Mitomicin C decreases in the rate of stricture formation in caustic esophageal burns in rats. *Surgery*; 145(2): 219-25, 2009
62. Kıyan G, Aktaş S, Özel K, Islıben E, Kotiloglu E, Dalgı TE: Effects of hyperbaric oxygen therapy on caustic esophageal injury in rats. *Jour. Of Ped. Surg.* Vol:39, no: 8, 1188-1193, 2004
63. Ozbay B, Dulger H. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in Turkish population: relation to age, gender, exercise, and smoking. *Tohoku J Exp Med.* 2002; 197(2):119-24.
64. Rodvel VW. Harper'ın Biyokimyası Proteinlerin ve aminoasitlerin metabolizması. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul; 2004.
65. Cheeseman, K.H. and Slater, T.F. (1993) An introduction to free-radical biochemistry. *British Medical Bulletin*, 49, 481-493.
66. Wu, D. and Cederbaum, A.I. (2003) Alcohol, Oxidative Stress, and Free Radical Damage. *Alcohol Research and Health*, 27, 277-284.
67. Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C. (1999) *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press, Oxford.
68. Mates JM, Gomez CP, Blanca M. Chemical and biological activity of free radical scavengers in allergic diseases. *Clin Chim Acta.* 2000;296:1–15.
69. Halliwell, B. and Cross, C.E. (1994) Oxygen-Derived Species: Their Relation to Human Disease and Environmental Stress. *Environmental Health Perspectives*, 102, 5-12.

70. Akkuş İ. 1995. Serbest Radikaller ve Fizyo-patolojik Etkileri. Mimoza Yayınları, Konya.
71. Halliwell B. Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91: 14S-21S.
72. Çavdar, C., Sifil, A. and Çamsarı, T. 1997. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 3-4, 92-95
73. Krahenbuhl S, Talos C, Lauterburg BH, Reichen J. Reduced antioxidative capacity in liver mitochondria from bile duct ligated rats. *Hepatology* 1995;22:607-12.
74. Tahan V, Ozaras R, Canbakan B, Uzun H, Aydin S, Yildirim B, Aytekin H, Ozbay G, Mert A, Senturk H. Melatonin reduces dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats. *J Pineal Res* 2004 Sep;37:78-84.
75. Meister A. Selective Modification of Glutathione Metabolism. *Science*; 220: 472-477, 1983
76. Meister A. Glutathione Deficiency Produced by Inhibition of Its Synthesis, and Its Reversal; Application in Research and Therapy. *Pharmacol Ther*; 51: 155-85, 1991
77. Meister A. Glutathione Metabolism and its Selective Modification. *J Biol Chem*; 263; 17205-8, 1988
78. Kaya H, Oral B, Ozguner F, Tahan V, Babar Y, Delibas N. The effect of melatonin application on lipid peroxidation during cyclophosphamide therapy in female rats. *Zentralbl Gynakol* 1999;121:499-502.
79. Y. BP. Cellular defences against damage from oxygen species *physical rev* : 1994; 74: 139-62
80. Martinez- Coyula M. oxygen free radicals and human disease. *Broch* 1995; 77: 147-61

81. Anfossi G, Russo I et al. N-acetyl L- cysteine exerts direct antiaggregating effect on human platelets. *Eur J.Clin. Investigation* 2001; 31: 452-61
82. Goodman&Gilmours *The pharmacological basis of therapeutres* page 694- 695
83. Foresti R, Sarathchandra P, Clark JE, Green CJ, Motterlini R. Peroxynitrite induces heme oxygenase-1 in vascular endothelial cells: a link to apoptosis. *Biochem J* 1999; 339: 729–36.
84. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of Nacetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 6-20.
85. Jones AL. Mechanism of action and value of Nacetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 277–85.
86. Fu Z, Yang Z, Liu L, Liu Z, He B, Liu Z, Wu J. The influence of N-acetyl-Lcysteine on pulmonary injury and oxygen stress after smoke inhalation injury. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 18: 152-154, 2002.
87. Deniz L.M. Staz bölgesi nekrozunu engelleyen etkili bir antioksidan ilaç; Nasetilsistein. Uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, 2009
88. Liu AJ, Richardson MA Effects of N-acetylcysteine on experimentally induced esophageal lye injury. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* (5 Pt 1): 477-82, 1985-1994
89. Rashid ST, Salman M, prevention of contrast-ind. Nephropaty in vasculer patients undergoing angiography; a randhomize control trial of nac, *Vas. Sur.*2004;40: 1136-44
90. Chanay E, Zhed PJ, NAC for radiocontrast induced nephropaty: potential role emergency department *CJEM* 2004 jul; 6(4) : 253-8

91. Romano AH, Conway T. (1996) Evolution of carbohydrate metabolic pathways. *Res Microbiol.* 147(6–7):448–55
92. Murray, Granner, Mayes, Rodwell. Çeviri Editörleri: Nurten Dikmen, Tuncay Özgünen. *Glikoliz ve Pirüvatın Oksidasyonu.* Harper Biyokimya. İstanbul, Nobel Matbaacılık.2004 Sf: 190.
93. Fink MP. Ethyl pyruvate: a novel treatment for sepsis. *Curr Drug Targets.* 2007 Apr;8(4):515–8.
94. Fink MP. Ethyl pyruvate: a novel anti-inflammatory agent. *J Intern Med* 2007 Apr;261(4):349–62.
95. Lee JI, Burckart GJ. Nuclear factor kappa B: important transcription factor and therapeutic target. *J Clin Pharmacol* 1998; 38(11):981–93.
96. Das UN. Pyruvate is an endogenous anti-inflammatory and anti-oxidant molecule. *Med Sci Monit.* 2006; 12(5):RA79–84.
97. Özbayoğlu A. Korozif özofagus yanıklarında Çinko-L Karnizin (Polaprezinc)’in striktür gelişiminin engellenmesindeki etkilerinin belirlenmesi [tez]. Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2014.
98. Türkyılmaz Z, Sönmez K, Demirtola A et al. Mitomycin C prevents strictures in caustic esophageal burns in rats. *J Surg Res.* 2005;123:182-187.
99. Leape LL, Ashcraft KW, Scarpelli DG, Holder TM. Hazard to health-liquid lye. *N. Engl J Med;* 284:578, 1971
100. Yukselen V, Karaoglu AO, Ozutemiz O, Yenisey C, Tuncyurek M. Ketotifen ameliorates development of fibrosis in alkali burns of the esophagus. *Pediatr Surg Int.;* 20(6): 429–33, 2004

101. Ashcraft KW. Chemical esophageal injuries. In Ashcraft KW Holder TM (eds): In Pediatric Surgery, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders 1993; pp1082-3.
102. Kanter MZ. Comparison of oral and iv acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning. Am J Health Syst Pharm 63: 1821-1827, 2006.
103. Kelly GS. Clinical applications of N- acetylcysteine. Altern Med Rev; 3: 114-127, 1998
104. Gehanno P, Guedon C. Inhibition of experimental esophageal lye strictures by penicillamine. Arch Otolaryngol. 1981 Mar;107(3):145-7.
105. Küçükaydın M. , Balkanlı S., Yeşilkaya A., Özesmi Ç. , Korozif Özofagus Striktüründe Siklofosfamidin Etkisi., Pediatric Cerrahi, cilt.1, ss.74-79, 1987
106. Bingöl-Kologlu M, Tanyel FC, Müftüoğlu S, Renda N, Cakar N, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. J Pediatr Surg. 1999 Feb;34(2):291-4.
107. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of Nacetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. Free Radic Biol Med 6: 593-597, 1989.
108. Yavuz Y. Sodyum Hidroksit ile Koroziv Özofagus Yanığı oluşturulan ratlarda l-arjinin'in tedavi edici etkisi [tez]. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi;2003