

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ACIL TIP ANABİLİM DALI

138466

SODYUM HİDROKSİT İLE  
KOROZİV ÖZOFAGUS YANIĞI  
OLUŞTURULAN RATLARDA L-ARJİNİN'İN  
TEDAVİ EDİCİ ETKİSİ

138466

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Erdoğan M. SÖZÜER

12 YÜCEL YAVUZ  
DOKÜMANLAMA VE KAYIT

Dr. Yücel YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2003

## İÇİNDEKİLER

|  | Sayfa No |
|--|----------|
| KISALTMALAR .....                                | 3        |
| TABLO, ŞEKİL VE RESİMLER.....                    | 4        |
| GİRİŞ VE AMAÇ .....                              | 6        |
| GENEL BİLGİLER.....                              | 8        |
| ÖZOFAGUS ANATOMİSİ .....                         | 8        |
| YARA İYİLEŞMESİ .....                            | 11       |
| Kollajen oluşumu ve yara direnci .....           | 12       |
| Yara iyileşmesini etkileyen faktörler .....      | 12       |
| Yara iyileşmesinde görülen komplikasyonlar ..... | 13       |
| L-ARJİNİN .....                                  | 13       |
| NİTRİK OKSİT .....                               | 14       |
| ÖZOFAGUSUN KOROZİV MADDE İLE YANIKLARI .....     | 16       |
| Patofizyoloji .....                              | 17       |
| Klinik ve Komplikasyonlar .....                  | 19       |
| Tanı Yöntemleri .....                            | 20       |
| Endoskopi .....                                  | 20       |
| Radyolojik araştırmalar .....                    | 21       |
| Laboratuar çalışmaları .....                     | 21       |
| Tedavi .....                                     | 21       |
| Hastaların başlangıç bakımı .....                | 21       |
| Gastrik dekontaminasyon .....                    | 22       |
| Dilüsyon ve nötralizasyon .....                  | 23       |

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| Kortikosteroid kullanımı ..... | 23 |
| Antibiyotik Kullanımı .....    | 24 |
| Antiasitlerin kullanımı .....  | 24 |
| Dilatatörlerin kullanımı ..... | 24 |
| Çerrahi tedavi .....           | 25 |
| GEREÇ VE YÖNTEM .....          | 26 |
| BULGULAR .....                 | 31 |
| TARTIŞMA .....                 | 40 |
| SONUÇ .....                    | 49 |
| ÖZET .....                     | 51 |
| SUMMARY .....                  | 53 |
| KAYNAKLAR .....                | 55 |

## KISALTMALAR

|             |  |
|-------------|--|
| <b>ABD</b>  | : Amerika Birleşik Devletleri                |
| <b>cm</b>   | : Santimetre                                 |
| <b>cNOS</b> | : Yapısal (constitutive) nitrik oksit sentaz |
| <b>dk</b>   | : Dakika                                     |
| <b>DNA</b>  | : Deoksiribo nükleik asit                    |
| <b>eNOS</b> | : Endotelyal nitrik oksit sentaz             |
| <b>Gİ</b>   | : Gastrointestinal                           |
| <b>GİS</b>  | : Gastrointestinal sistem                    |
| <b>HE</b>   | : Hematoksilen- eosin                        |
| <b>iNOS</b> | : İndüklenebilir nitrik oksit sentaz         |
| <b>kg</b>   | : Kilogram                                   |
| <b>mg</b>   | : Miligram                                   |
| <b>ml</b>   | : Mililitre                                  |
| <b>MMH</b>  | : Müskülaris mukozadaki hasar                |
| <b>MT</b>   | : Massontrikrom                              |
| <b>NaOH</b> | : Sodyum hidroksit                           |
| <b>NO</b>   | : Nitrik oksit                               |
| <b>NOS</b>  | : Nitrik oksit sentaz                        |
| <b>nNOS</b> | : Nöronal nitrik oksit sentaz                |
| <b>SF</b>   | : Serum fizyolojik                           |
| <b>SMKA</b> | : Submukozadaki kollajen artışı              |
| <b>TMKB</b> | : Tunika müskülariste kollajen birikimi      |

## TABLO, ŞEKİL VE RESİMLER

Sayfa No

|                   |  |    |
|-------------------|--|----|
| <b>Tablo I</b>    | : Yanıklı segmentte oluşan ödem, enflamasyon gibi değişikliklerin derecelendirilmesi .....                                   | 29 |
| <b>Tablo II</b>   | : Özofagus duvarındaki hasarın submukozadaki kollajen artışı miktarına göre derecelendirilmesi .....                         | 29 |
| <b>Tablo III</b>  | : Müskülaris mukozadaki hasarın derecelendirilmesi .....   | 29 |
| <b>Tablo IV</b>   | : Özofagus duvarındaki hasarın tunika müskülariste kollajen birikimi ve hasarın şiddetine göre derecelendirilmesi .....      | 29 |
| <b>Tablo V</b>    | : Grup I deneklerin histopatolojik değerlendirme sonuçları .....   | 34 |
| <b>Tablo VI</b>   | : Grup II deneklerin histopatolojik değerlendirme sonuçları .....  | 34 |
| <b>Tablo VII</b>  | : Grup III deneklerin histopatolojik değerlendirme sonuçları .....   | 34 |
| <b>Tablo VIII</b> | : Grup IV deneklerin histopatolojik değerlendirme sonuçları .....  | 35 |
| <b>Tablo XI</b>   | : Grup V deneklerin histopatolojik değerlendirme sonuçları .....   | 35 |
| <b>Tablo X</b>    | : Grup VI deneklerin histopatolojik değerlendirme sonuçları .....  | 35 |
| <b>Tablo XI</b>   | : İkinci günün sonundaki grupların istatistik sonuçları .....  | 36 |
| <b>Tablo XII</b>  | : Yirmi sekizci günün sonundaki grupların istatistik sonuçları.....  | 36 |
| <b>Şekil 1</b>    | : Nitrik Oksit biyosentezi .....   | 15 |
| <b>Resim 1</b>    | : Grup V'de bir denekte müskülaris mukozada hasar ve submukozada fibrozis .....  | 37 |
| <b>Resim 2</b>    | : Grup II'de bir denekte submukozal ödem .....   | 37 |
| <b>Resim 3</b>    | : Grup V'de bir denekte müskülaris mukozada hasar .....  | 38 |
| <b>Resim 4</b>    | : Grup V'de bir denekte müskülaris mukozada hasar, submukozada hafif fibrozis ve tunika muskulariste kollajen birikimi ..... | 38 |

- Resim 5** : Grup VI'da bir denekte müskülaris mukozada hafif hasar .....39
- Resim 6** : Grup III'de bir denekte submukozal hafif ödem .....39



## GİRİŞ VE AMAÇ

Koroziv maddeler, vücutla teması halinde hem histolojik hem de fonksiyonel hasar veren maddelerdir (1). Koroziv madde ile oluşan üst gastrointestinal sistem (GİS) yanıkları genel popülasyonun, özellikle beş yaş altı çocukların önemli bir sorunudur. Çocuklarda kaza ile koroziv madde alımı en sık iki ile üç yaş arasında görülür (2). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Zehir Kontrol Merkezi'ne 17.000'i çocuk olmak üzere yılda 26.000 koroziv madde alımı nedeniyle başvuruların olduğu bildirilmiştir (3).

Koroziv özofagus yanıklarında minimal mukozal yaralanmadan, özofagus duvarında tam tabaka nekroza kadar varan değişiklikler meydana gelir (4,5). Alınan koroziv maddenin yaptığı yanığın yaygınlığını belirlemede; temas süresi, dokuya penetrasyonu, volümü, pH ve konsantrasyonuyla titre edilebilir asit veya alkali rezerv oranı etkilidir (1,6). Koroziv özofagus yanığı geç dönemde özofagus

striktürü, pilor stenozu, özofagus ve mide kanseri gelişimine neden olabilir (5). Bu hasarın ciddi komplikasyonlarından biri özofagial striktürdür ve striktür oluşumu için en önemli faktörler yanığın alanı ve şiddetidir (2,7).

Koroziv özofagus yanıklarının tedavisinde temel amaç striktür oluşumunun engellenmesidir (8). Bu nedenle son zamanlarda striktür oluşumunu engellemede yara iyileşmesini kontrol eden ajanların denenmesine yönelik çalışmalar yoğunlaşmıştır (9). Yanık sonrası striktür gelişimini önlemeye yönelik uygulanan teknikler çok tartışmalıdır. Klinisyenler en iyi yöntemin hangisi olduğuna karar vermiş değillerdir. Steroidler, antibiyotikler, stentler ve profilaktik dilatasyon uygulamalarının tamamı kullanılmaktadır. Ancak bu tedavi yöntemlerinin sonuçları hala tartışılmakta ve yeni tedavi metodları araştırılmaktadır (2,10,11).

Arjinin insan vücudu için büyüme ve gelişme dönemlerinde esansiyel bir aminoasittir. L-arjinin yara iyileşmesini hızlandırır, gastrointestinal (GI) hücrelerin metabolizmasında rol alır ve nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörlerinin GİS mukoza bütünlüğü ve kan akımı üzerine olan zararlı etkilerini azaltır veya geriye döndürür (12-14). Bu çalışmada bu yararlı etkilerinden faydalanarak L-arjininin koroziv madde ile oluşan özofagus yanığı sonucu gelişen özofagus striktürünü önleyip önleyemeyeceğini araştırmayı amaçladık.



## GENEL BİLGİLER

### ÖZOFAGUS ANATOMİSİ

Özofagus 23 ile 25 santimetre (cm) uzunluğunda, kastan yapılmış bir kanal olup, farinks ile mide arasında uzanır. Boyundaki krikoid kartilaj veya altıncı boyun omurunun alt kenarı hizasından başlar, 10. göğüs omuru hizasında diafragmadan geçer ve 11. göğüs omuru hizasında da midenin kardiyası ile birleşerek sonlanır. Bu seyri esnasında omurların hemen ön tarafında yer alır. Kısa bir mesafe boyunda uzandıktan sonra göğüs boşluğuna girer ve burada önce süperior mediastene daha sonra da posterior mediastene uzanır ve diafragmadaki hiatus özofagustan geçerek karın boşluğuna girer. Burada da kısa bir mesafe uzandıktan sonra mide ile birleşir (15,16).

Özofagus sindirim kanalının appendiks vermiformisten sonra en dar bölümüdür. Normal olarak dört yerde darlığı vardır. Bunlardan birincisi başlangıç

yerinde, ikincisi sol ana bronşla çaprazlaştığı yerde, üçüncüsü arkus aortayı çaprazladığı yerde, dördüncüsü de diafragmadan geçtiği yerde bulunur. Başlangıç yeri, en dar bölüm olup yaklaşık çapı 1.5 cm`dir (15-17).

### **Özofagusun bölümleri ve komşulukları (15,17)**

**Pars servikalis:** Ön tarafında trakea bulunur ve buna gevşek bağ dokusu ile bağlanmıştır. Arka tarafında ise boyun omurları, longus koli kası ve fascia prevertebralis bulunur. Yan taraflarında a. karotis kominis ve troid bezi ile komşudur.

**Pars torasika:** Superior ve posterior mediastende bulunur. Ön tarafında yukarıdan aşağıya doğru trakea, sol ana bronş, sol atriyum ve diafragma bulunur. Arka tarafında göğüs omurları, longus koli kası, sağ interkostal arterler, duktus torasikus, v. azygos ve son bölümün arkasında da aort bulunur. Sol tarafında arkus aortanın son kısmı, sol subklavyen arter, ductus torasikus ve sol plevra bulunur. Sağ tarafında sağ plevra ve azygos veni bulunur.

**Pars abdominalis:** Yaklaşık 1.25 cm uzunluğunda olan bu en kısa bölüm, karaciğerin sol lobunun arka yüzündeki sulcus içinde bulunur.

### **Özofagusun yapısı (15,17)**

İçten dışa doğru tunika mukosa, tela submukosa , tunica mürkularis ve tunika adventitia olmak üzere dört tabakadan oluşur.

**Tunika mukosa:** Burada uzunlamasına plikalar bulunur ve bu plikalar yutulan lokmanın özofagusu genişletmesi ile kaybolur. Mukozanın altında uzunlamasına seyreden çizgisiz kas liflerinin oluşturduğu bir tabaka bulunur.

Lamina muscularis mucosa denilen bu tabaka, özofagusun üst bölümlerinde bulunmaz ya da çok zayıftır.

**Tela submukosa:** Kas ve mukoza tabakalarını birbirine bağlayan gevşek bir tabakadır. Bu tabakada kan damarları, sinirler ve müköz bezler bulunur.

**Tunica mükülaris:** Dışta longitudinal içte de sirküler olmak üzere iki tabakalıdır. Özofagusun 1/3 üst kısmı çizgili kas liflerinden oluşur ve rengi de daha kırmızıdır. 1/3 orta bölümü hem çizgili hem de çizgisiz kas liflerinden, 1/3 alt bölümü ise sadece çizgisiz kas liflerinden oluşur. Bu nedenle yutulan gıda maddeleri yukarı bölümden hızlı, aşağı bölümden ise yavaş geçer.

**Tunika adventisya:** Bir çok elastik lif de içeren bağ dokusundan yapılmıştır. Lifleri daha derinde yer alan kas demetlerini sarar.

**Arterleri:** A. thyroidea inferior, pars thoracica aorta, a.bronchialisler, a.gastrica sinistra ve sol a. phrenica inferior'un dallarından gelir. Bu dallar özofagusta uzunlamasına seyreder (15).

**Venleri:** V. thyroidea inferior, v. azygos, v. hemiazygos ve v. gastrica'lara açılır. Alt kısımdaki venler portal ve sistemik venler arasında önemli porto-kaval anastomözler oluşturur (15).

**Sinirleri:** Çizgili kaslarını n. laryngealis recurrens'den gelen somatomotor lifler, çizgisiz kaslarını ise trunkus sempatikus ve n. vagus'tan gelen lifler innerve eder. Bu sempatik ve parasempatik lifler birisi kas tabakaları arasında, diğeri de tela submukozada bulunan iki sinir ağı oluşturur (15).

## YARA İYİLEŞMESİ

Yara, canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulmasıdır. Yara iyileşmesi travma ile başlatılan düzenli, birbiri içine geçmiş sıralı hücresel ve biyokimyasal olayların yeni doku oluşumu ile sonuçlanmasıdır (18).

Yara iyileşmesi birbirini izleyen koagülasyon , enflamasyon, fibroplazi ve remodelizasyon gibi fizyolojik olayların kesintisiz bir şekilde devam etmesi ile gerçekleşir (18). Zedelenmeden sonra travmaya karşı dokunun ilk cevabı enflamasyondur. Başlangıçta kısa süreli vazokonstriksiyonu takiben plazma ve doku kaynaklı enflamasyon mediatörleri (histamin, seretonin vb.) salgılanır. Bunlar vazodilatasyona (konjesyon) ve kapiller permeabilitede artışa neden olurlar. Sonuçta plazma sıvısı dokuya geçer (migrasyon). Plazma sıvısını, plazma proteinleri ve lökositler izler (eksudasyon) (19). Lökositler iltihap alanında marjinasyon, kemotaksis, fagositoz ve lökosit ürünlerinin hücre dışına salınımında rol oynar (20). Enflamasyonu onarım takip eder. Doku zedelenmesinin sonucu olarak fibroblastlar artar ve kapiller tomurcuklanmayı izleyen dönemde kollajenden meydana gelen nedbeleşme görülür. Yara yerinde ilk 48-72 saat içinde ölü dokuyu ortadan kaldırmak için makrofajlar toplanır. Yara kenarındaki zedelenmiş kapiller damarlar yara alanına girer (21). Bu damarlardan ekstravasküler boşluğa proteinler ve lökositler geçer. Bu kapiller sızıntı fibroblastların beslenerek ara maddeyi ve kollajeni oluşturmasını sağlar (19). Sonuçta nedbe dokusu ortaya çıkar. Yara iyileşmesi iki şekilde olur:

a) Birincil Yara İyileşmesi: Yara kenarlarının dikilmesinden sonra gerçekleşir. Birinci haftanın sonunda normal kalınlığa ulaşmış epidermis ile yara kapanır ve epitel altı bölge bağ dokusu ile dolmaya başlar. İkinci hafta da kollajen

birikimi giderek artar ve ikinci haftanın sonunda nedbe dokusunun ana yapısı oluşmuş olur (19).

b) İkincil Yara İyileşmesi: Burada defektin taban ve kenarları önce granülasyon dokusu ile döşenir, daha sonra epitelizasyon gerçekleşir (19).

### **Kollajen oluşumu ve yara direnci**

Nedbe oluşumunun ana elmanları fibroblastlardır. Bunlar yumuşak doku zedelenmesinin iyileşmesi sırasında temel ürün olan kollajeni sentezleyerek yara direncinin oluşmasını sağlarlar. Memelilerde en fazla görülen protein kollajendir. Tüm proteinlerde olduğu gibi kollajenin ön maddeleri de ribozomlarda yapılır. Farklı dokularda olmak üzere sekiz tip kollajen vardır. Tip I, II ve III interstisyel yerleşimli ve fibriler yapıdadır. Tip IV ve V bazal membranların ve interstisyel dokunun şekilsiz materyalinde bulunur. Tip VI, VII ve VIII az miktardadır ve nitelikleri tam olarak bilinmemektedir. Organizmanın ana yapısal kollajeni tip I'dir (22).

### **Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler (23)**

1- Yaş : Çocuklarda ve gençlerde yaralar daha kolay iyileşir.

2- Protein : Protein eksikliğinde kollajen iplikciklerinin yapımı yetersizdir.

Besine özellikle sistin ve metiyonin eklenmesi yaraların daha çabuk iyileşmesini sağlar.

3- C vitamini : Eksikliğinde kollajen kolay oluşamaz.

4- Demir eksikliği : Kollajen oluşumunda yetersizlik olur ve yaraların kapanması yavaşlar.

5- Diabetes mellitus : İnfeksiyona eğilimi artırır ve iltihap olayının sürmesi nedeni ile granülasyon dokusu oluşamaz ve iyileşme güçleşir.

6- Damarlar ve kan ile ilgili değişiklikler : Aterosklerozlu vakalarda, varis bölgelerinde ve damarlarında trombüsü olan yerlerdeki yaralar kolay iyileşemez.

7- Steroidler : İltihabın iyileşmesinde kollajen yapımı ve bağ dokusu oluşumunu güçleştirirler ve yarada infeksiyon olasılığını artırırlar.

8- İnfeksiyon : Yara iyileşmesini geciktirir.

9- İmmun sistem ile ilgili bozukluklar : İnfeksiyona eğilimi artırır.

10- Isı : Soğukta yara iyileşmesi yavaş, sıcakta ise daha hızlı olur.

11- Işınlr : İyonlayıcı radyasyon yara kontraksiyonuna engel olur.

12- Yabancı cisimler : Yaraların iyileşmesine engel olur.

13- Hareket : Kas hareketlerinin olduğu yerde yaralar kolay iyileşmez.

14- Tümör : Karsinom vakalarında o bölgedeki yara iyileşmez

#### **Yara iyileşmesinde görülen komplikasyonlar**

İnfeksiyon, yaranın iyileşmemesi, epidermoid kist oluşumu, keloid oluşumu, ağrılı nedbeler, nedbe bölgesinde direnç eksikliği, nedbeye bağlı darlıklar ve tümör oluşumudur (23).

#### **L-ARJİNİN**

Arjinin, insan vücudu için büyüme ve gelişme dönemlerinde esansiyel bir aminoasittir. L-arjinin barsakta L-ornitin ve L-sitrüline dönüştürülür. L-arjinin'in çeşitli biyolojik özellikleri vardır:

- Azot dengesinin düzenlenmesinde rol alır.
- Bozulmuş immunitenin düzeltilmesinde rol alır.

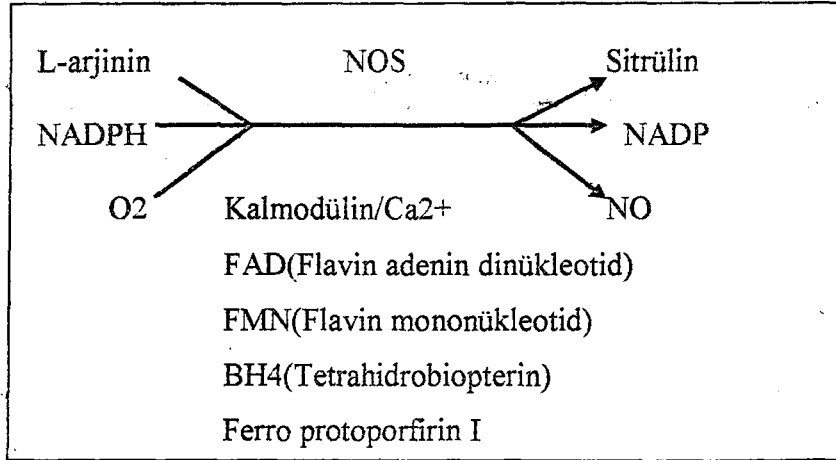
- Yara iyileşmesini hızlandırır.
- GI hücrelerin metabolizmasında rol alır.
- NOS inhibitörlerinin kompetitif antogonistidir. NOS inhibitörlerinin gastrik mukozal bütünlük ve kan akımı üzerine olan zararlı etkilerini azaltır ya da geri döndürür (12,13,14).

## **NİTRİK OKSİT**

Nitrik oksit (NO) lipofilik, kimyasal stabilitesi olmayan, reseptöre bağımlı olmadan kolayca diffüze olabilen ve bilinen en düşük moleküler ağırlıklı bioaktif memeli hücresi sekresyon ürünüdür. NO tek sayıda elektron içeren bir radikal olup, 3-5 saniye gibi çok kısa bir yarı ömre sahiptir (24,25). NO solubl guanilat siklaz'ın endojen stimulatörüdür. Kardiyovasküler sistemde, santral sinir sisteminde, inflamatuvar proseslerde, immun cevapta, pulmoner sistemde, gastrointestinal sistemde regülatör molekül olarak rol alır (26,27).

### **NO Biosentezi:**

NO damar endoteli hücrelerince yapılır. NO'in yapımı L-arjinin'e bağımlıdır (26). Endotelde L-arjinin aminoasidinin oksitlenmesi ile oluşmaktadır (28). L-arjinin'in terminal guanido nitrojen atomlarından sentezlenir (29). NOS olarak adlandırılan enzimlerce enzimatik yolla oluşturulur. NO'in L-arjinin ve oksijenden çeşitli kofaktörler aracılığı ile sentezi Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Nitrik Oksit biyosentezi (30)

#### NOS Biyosentezi:

Şimdiye kadar NOS'ın üç farklı izoformu saflaştırılmış ve tanımlanmıştır:

1- **Nöronal NOS (nNOS)** : İlk olarak sinir dokularında bulunmuştur.

Kalsiyuma bağımlıdır.

2- **Endotelial NOS (eNOS)** : İlk olarak vasküler endotel hücrelerinde tanımlanmıştır. Bu da kalsiyuma bağımlıdır.

3- **İndüklenebilen NOS (iNOS)** : İlk olarak endotoksinler ve sitokinler aracılığı ile karaciğer ve makrofajlarda uyarılan bir enzim olarak tanımlanmıştır (24,25,31).

nNOS ve eNOS'ın ikisi birden yapısal izoenzimler olarak da bilinirler (constitutive NOS : cNOS). İntrasellüler kalsiyum düzeylerine bağımlılık gösterirler (24,30,32,33). nNOS nöronlar, iskelet kası, bronş ve trakea epiteli, kalp, idrar yolları, glomerüllerin pariyetal epiteli, renal makula densa ve efferent arteriol endotelinde; eNOS ise glomerüler kılcal damarlar, afferent ve efferent arteriol endoteli dahil endotel hücrelerinde, kardiyak myozitlerde ve hipokampal nöronlarda bulunur. iNOS ise bunların aksine immunolojik ya da immunolojik



olmayan birtakım uyarıcılarla tüm çekirdekli hücrelerde ortaya çıkabilmektedir (24,31,32).

#### **NO` nun Biyolojik Etkileri:**

- Vasküler düz kas relaksasyonu ile vazodilatasyon. Vücuttaki kan basıncı ve kan akımının düzenlenmesinde L-arjinin-NO yoluna bağımlı bir vasküler ton ayarı vardır.

- Nörotransmisyon
  - Endotel hücresi ve vasküler düz kas hücresinde antiproliferatif etki
  - Trombosit adezyon ve agregasyonunda inhibisyon
  - Fibrinoliz
  - İmmünomodülatör etki (lökosit adezyonunun inhibisyonu)
  - Makrofaj aracılı nonspesifik immün yanıt (antimikrobial ve antitümör etkiler)
  - Apoptozis
  - Antioksidan ve antiaterosklerotik etki
  - Toksik peroksinitrit oluşumu
  - Renin sekresyonunun inhibisyonu, renal hemodinaminin düzenlenmesi
  - GİS'de mukozal kan akımının ve mukozal korunmanın düzenlenmesi
- (25,28,,31-34)

#### **ÖZOFAGUSUN KOROZİV MADDE İLE YANIKLARI**

Koroziv maddeler kimyasal reaksiyon yoluyla doku hasarına neden olurlar. Koroziv maddelerin büyük bir çoğunluğu asit ya da alkali maddelerdir (35). Asitler proton vericileridir ve  $pH=3$ 'ün altında önemli yaralanmalara sebep

olurlar. Asit maruziyetinin yaygın nedenleri arasında tuvalet taşı temizleyicileri, pil sıvısı, pas giderici ürünler, lağım temizleyicileri, metal temizleyici ürünler, tutkal temizleyicileri, lehim başlıkları bulunur (1,35-37). Alkali ajan pH=11'in üzerinde önemli hasara sebep olan bir proton alıcısıdır. Evlerdeki alkali ajan kaynakları ise lavabo açıcıları, saç şekil verici ürünler, fırın temizleyicileri, bulaşık makinesi deterjanları, beyazlatıcılar, amonyak içeren ürünler ve yüzme havuzu temizleyici ürünleridir (1,35,36).

Bunlar katı ya da sıvı halde olabilirler. Deri, göz, GİS ve solunum sistemi koroziv madde yaralanmasına maruz kalabilir (1,37,38). En çok hayatı tehdit eden ve uzun dönem morbiditeye neden olan maruziyet içilmesinden kaynaklanır (1).

### **Patofizyoloji**

Asit alımı: Koagülasyon nekrozu (yüzeysel doku proteinlerinin yıkımı veya kurutulması) yoluyla doku hasarına sebep olur. Doku yıkımı ve hücre ölümü skar oluşumuyla sonuçlanır ve daha derin yara oluşumuna engel olur (1,6,35-37,39). Farinks ve özofagusun skuamöz epiteli hasarın bu tipine nispeten dirençlidir. Asit alımlarının % 6-20'sinde özofagus olaya iştirak eder (35). Alınan asitler mide içerisine yerleşir. Mide içerisine yerleşen asit, gastrik nekroz, perforasyon ve kanamaya yol açabilir (35,36). Asit alımından sonra görülen yüksek mortalite oranı asidin sistemik absorpsiyonuna bağlanmıştır. Sistemik absorpsiyon; metabolik asidoz, hemoliz ve akut böbrek yetmezliğine sebep olarak ölüme sebep olabilir (35,36).

Alkali alımı: Alkali hasarı likefaksiyon nekrozundan dolayı derin doku hasarı meydana getirebilir. Kostik alkali maruziyetinden sonra proteinler hızlıca

denatüre edilir ve yağlar sabunlaşmaya uğrar. Başlangıçta alkali ile temasla direkt hücresel hasar olur. Lokal mikrodamarların trombozundan sonra daha fazla doku nekrozu meydana gelir. Hayvan çalışmaları göstermiştir ki, alkali temasını takiben saniyeler içinde eritem ve ödem meydana gelir, ülserler oluşabilir ve özofagusun submukoza ve müköler tabakalarına ulaşan ardışık enflamatuvar reaksiyonlara sebep olur. Mikroskobik muayenede transmural trombüs görülür ve bu da nekrotik fazda erken hücre ölümleri meydana getirir. Doku ödemi ve hiperemi hemen oluşur ve 48 saat kadar devam edebilir. Müteakiben granülasyon dokusu oluşur ve sonra yerini nekrotik doku alır. 2-4 hafta sonra skar dokusu striktür biçimine doğru büzülür ve kalınlaşır (1,3,35,36,38,40).

Bu olayın patolojisinde üç dönem tanımlanmıştır:

1-Akut inflamatuvar dönem (1-4 gün arası): Şiddetli enflamasyon, hücresel proteinlerin yıkımı, nekroz ve mukozal hemoraji çeşitli derecelerde meydana gelebilir.

2-Subakut dönem (4-15 günler arası ): Granülasyon dokusu ile nekrotik materyal, fibroplazi ve kollajen birikimi olur.

3-Skatrizasyon dönemi (15-28 günler arası): Genişleyen fibröz dokunun mükölaris eksterna yerine konması ile aktif fibroblastik proliferasyon meydana gelir (41).

Striktür oluşum riski, başlangıçta özofagusun endoskopik görüntülemesi ile yaranın derinliğine göre belirlenebilir. Koroziv özofagus yanıklarının derecelendirilmesine yönelik bir sistem geliştirilmiştir (1) :

I. Derece Yanıklar: Genel olarak ülser olmaksızın mukozanın ödem ya da hiperemisi olarak kabul edilir. Bu yanıklar striktür formasyon riski taşımazlar.

II. Derece Yanıklar: Submukozal lezyonları, ülserasyonları ve eksudayı içerir. IIA; dairesel bir lezyon yoktur ve striktür riski zayıftır. IIB; dairesel yakın yaralar vardır ve striktür riski yüksektir.

III. Derece Yanıklar: Derin ülserleri ve periözofagial dokulara invazyon ve nekrozu tanımlar. Bu lezyonlar değişmez bir şekilde striktüre ilerler ve yüksek oranda perforasyon riski taşır (1).

### **Klinik ve Komplikasyonlar**

Koroziv madde içen hastaların klinik araştırılmasında temasla şiddetli ağrıya dikkat etmemiz gerekir (1,36). Yutulan maddenin miktarı, konsantrasyonu, niteliği, pH ı önemlidir (1,35,36). Yutulan ajanın miktarı ve formülasyonuna (katı ya da sıvı) dayanarak hasta göğüs veya karın ağrısından şikayet edebilir (1). Ayrıca ağız ağrısı , ağırlı yutkunma, solunum sıkıntısı, bulantı, kusma ve ağızdan salya akması şikayetleri olabilir (1,6,35,36). Disfoni, stridor, interkostal çekilme, burun kanadı solunumu ve nefes darlığı laringotrakeal hasarın belirtisi olabilir (35,36,42). Peritoneal bulgular ve mental durum değişiklikleri kötü bulgulardır ve şiddetli yaralanmayı gösterir (1). Ağır özofagus yanıkları perforasyon, mediastinit, gastrik hemoraji, gastrokolik fistül, aortoözofagial fistül ve trakeoözofageal fistül ile sonlanabilir (1,35-37,43,44).

Disfaji koroziv madde içilmesinden sonra sık olarak ortaya çıkan semptom olup özofagus hasarına bağlı olarak peristaltik hareketlerdeki değişim sonucu gelişir (42). Disfaji eğer akut dönemden sonra da devam ederse derin kas tabakalarında gelişen fibrozisle ilgilidir. Striktür oluşumu disfajinin temel sebeplerindendir (39,40,42,44,45). Bu da hastalarda malnütrüsyona sebep olabilir

(44,45). Koroziv madde içme öyküsü olan ve geç dönemde disfaji ortaya çıkan her olguda karsinom aranmalıdır. Çünkü koroziv madde yanığı sonrasında özofagus kanseri gelişme riski % 2-8 arasında olup bu durumun 16-42 yıl sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir (42).

Yukarıda bahsedilen semptomların herhangi biri özofagus yanıklarına eşlik edebilir ancak bu semptomların varlığı özofagusta oluşmuş olan lezyonun varlığı veya ağırlığının göstergesi olamaz (42). Koroziv madde içen çocuklarda ağız ve çevresinde saptanan yanıkların özofagustaki hasarın göstergesi olamayacağı bildirilmiştir (42). Ağız içi ve farinkste bulgu olmaksızın önemli distal özofagus hasarı görülebilir (3,6).

### **Tanı Yöntemleri**

#### **Endoskopi:**

Endoskopi koroziv madde içilmesine bağlı hasarın saptanmasında önemli bir tanı aracıdır (1,35,36,46-48). Endoskopi için adaylar şunlardır; hava yolu stabilizasyonu yapılmış stridorlu tüm hastalar, hem kusan hem salyası akan çocuklar, kasıtlı içen yetişkinler, semptomu olan tüm hastalar, çok küçük ve anormal mental durumu olan çocuklar (1,35,36). Hatta yeterince çalışılmadığı için kazayla içen herhangi bir yetişkine de yapılabilir (1). Endoskopi gerekmeyenler ise; kazara içen asemptomatik çocuklar ve acil cerrahi tamir kriteri taşıyan hastalardır (1). Hastalara 12 saat içinde endoskopi yapılmalıdır. Tercihen en geç 24 saat içinde yapılmalıdır. Çok sayıda çalışma göstermiştir ki, bu zaman dilimi güvenlidir (1). Bu, hızlı tanı ve tedavi bilgisi sağlar ve hastanın nutrisyonel desteğe geçişini hızlandırır (1,36,46). Yaralanmadan sonra ikinci ya da üçüncü

günde yaranın yumuşama dönemi başlar ve kabaca iki hafta sürer. Bu dönemde eğer endoskopi yapılırsa perforasyon riski yüksektir (1). Endoskopi hasarın derecelendirilmesini sağlar ve buna göre tedavi yönlendirilir (1,35,36,46,47,49).

#### **Radyolojik araştırmalar:**

Göğüs ve batın grafileeri semptomatik tüm hastalarda istenmelidir. Akciğer ve batın grafileeri ile; mediastinit, plevral effüzyon, pnömomediastinum, pnömoperitoneum ve aspirasyon pnömonisi tespit edilebilir (1,35). Sağ lateral göğüs radyografisi serbest peritoneal havayı göstermede PA akciğer grafisinden daha değerlidir (1). Kontrast radyografi, yaralanmadan hemen sonra eğer tek başına kullanılacaksa lezyonun natürünü değerlendirmede yeterli bilgi vermez.(1,35)

#### **Laboratuvar Çalışmaları:**

Hasta gelir gelmez, kan grubu ve çapraz karşılaştırma için kan alınmalıdır. Çünkü hastalarda acil cerrahi müdahale gerekli olabilir. Aşırı miktarda asit ya da alkali içmiş hastalarda, genel durumu kötü ve şuuru bozuk hastalarda kan gazı, elektrolit, hepatik profil, tam kan sayımı ve pıhtılaşma faktörleri bakılmalıdır (1,35,36).

#### **Tedavi**

##### **Hastaların Başlangıç Bakımı:**

Birinci basamak doğrudan doğruya havayolu değerlendirmesidir. Solunum sıkıntısı olan hastalar önemli oral, farenjeal ve laringotrakeal hasara sahip olabilirler ve acil havayolu yönetimi gerekebilir. Potansiyel havayolu hasarlı hastalarda, entübasyon öncesi hasarın derecesini belirtmek için havayolunun

fiberoptik değerlendirilmesi yapılmalıdır (1,36). Kr nasotrakeal entübasyon havayolu hasarını arttırdığı için kontrendikedir. Direkt görme ile oral entübasyon kesin havayolu sağlanması için birinci sırada tercih edilir (1,36,38). Fazla içen hastalar acil cerrahi havayolu girişimi gerektirebilir. Ancak mümkün olduğunca bundan kaçınmak gerekir. Çünkü özofajial tamir gerekirse cerrahi alan değişebilir (1).

Koroziv madde alımının miktarını ve tipini saptamak için anemnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Kasıtlı veya kaza ile alıp almadığı belirlenmelidir. Suicidal amaçlı koroziv madde alanlarda, miktar fazla olabilir ve beraberinde başka ilaç ya da madde almış olabilirler. Semptomlarını tanımlamak istemeyebilirler (1). Koroziv madde içen hastalarda çok nedenleri sıklıkla, GİS kanaması, GİS perforasyonu ile volüm açığı ve asit-baz dengesizliğidir (1,36).

#### **Gastrik Dekontaminasyon:**

Hastaları kusturmak kontrendikedir. Çünkü kusmaya sekonder koroziv ajan st GİS'i ve havayolunu tekrar koroziv maddeye maruz bırakabilir (1,35,36,38,42). Orogastrik ya da nazogastrik sonda ile midenin boşaltılmasından, hasarlı doku perforasyon riski taşıdığı için kaçınılmalıdır (1,35,36,38,42). Ancak aşırı asit alımı ile ilk 30 dakika içinde başvuran hastalarda ince nazogastrik tüpün nazikçe yerleştirilmesi tavsiye edilebilir. Çünkü asidin sistemik emilimi ölümcül seyreder (1,2). Koroziv maddeler aktif kömüre iyi bağlanmazlar. Bu yüzden aktif kömür ne alkali ne de asit alımlarında kullanılmaz (36,38,39). Aynı zamanda aktif kömür endoskopi ile dokunun muayenesini değiştirebilir ve sonraki tedavi planını engelleyebilir (1).

### **Dilüsyon ve nötralizasyon:**

Dilüsyon tedavisinin kullanımı invitro ve invivo çalışmalarda araştırılmıştır. Genellikle literatür alkali maruziyetinin ardından erken [ilk 30 dakika (dk)] su veya sütün 1-2 fincanı [erişkinler için 250 mililitre (ml), çocuklar için 5 ml/kilogram (kg) ] ile dilüsyon tedavisi önerilmiştir (1,36,50). Dilüsyon tedavisinin uygulanacağı hastalar, su veya süt alımını kabul edenler ile kusma ve havayolu problemi olmayanlar olmalıdır. Ayrıca hastalarda belirgin karın ağrısı olmamalıdır. Dilüsyon tedavisinin potansiyel tehlikesi kusmadır. Katı koroziv maddelerle dokunun teması zaman alır. Küçük bir bölgede maddenin konsantrasyonu % 100'dür. Bu durumda dilüsyon, yapışan partüküllerin yıkanmasını sağlayarak faydalı olabilir. Çoğu kaynaklarda asit alımının tedavisi için dilüsyon önerilmemektedir (1,35,36).

Nötralizan tedavi koroziv madde alımlarında önerilmemektedir (1,5,35,36,39). Çünkü kuvvetli bazın asit ile reaksiyonu ekzotermik reaksiyon yapar ve gaz oluşturur. Bunun da doku hasarını daha da kötüleştirici potansiyeli mevcuttur (1,5).

### **Kortikosteroid kullanımı:**

Kortikosteroidlerin kullanılması hala tartışma konusudur. Kortikosteroidler enflamatuvar tamir proçesini durdurarak striktür oluşumunu önlediği teorisinden hareketle kullanılmıştır. Ancak çoğu hayvan çalışmalarda mortalite artmıştır (1,6). Antibiyotikle kombine edildiğinde ölüm biraz daha azalmıştır (1,6,36). Steroidlerin etkisini gösterecek yeterli insan verileri henüz yoktur. Eğer steroid kullanılacaksa uygun doz, 2 miligram (mg)/kg/gün prednizolon ya da ekivalanları kullanılmalıdır (1). İlk 24 saat içinde, endoskopi yapıldıktan hemen sonra tedaviye



başlanması önerilir (1,51). Günde üç doza bölünmeli ve tedavi seyrinde azaltılarak 14-21 günde kesilmelidir (1,51). Yardımcı antibiyotik tedavisi steroid başladığında endikedir. Penisilin, ampisilin ya da klindamisin uygundur (1). Kortikosteroidler tip I ve tip III yanıkta pek etkili değildir (1). Eğer üst solunum yolunda ileri derecede ödem ve solunum güçlüğü varsa kortikosteroid tedavisinin bu durumda yararlı olduğu bilinmektedir (42).

#### **Antibiyotiklerin kullanımı:**

Antibiyotik kullanımı steroid kullanılan hastalar için rutin olarak tavsiye edilir. Antibiyotiklerin striktür ya da yanık tedavisinde tek başına kullanılabilirliği gösterilmemiştir (1,36). Hatta olası bir perforasyon kliniğini baskılayabilir. Enfeksiyon kaynağı ortaya konulursa antibiyotik başlanabilir (1).

#### **Antiasitlerin kullanımı:**

Mide asiditesinin azaltılmasının, ağır özofagus yanıklarında gastro özafagial reflü de gelişebildiği bilindiğine göre yararlı olabileceği söylenebilir. Sükralfat kullanımının koroziv özofajitlerde mukoza koruyucu rolü ile yararlı olabildiğine dair yayınlar vardır (42).

#### **Dilatatörlerin kullanımı:**

Darlığın radyolojik olarak gösterilmesinden sonra yutma ve pasajın sağlanabilmesi için çeşitli yöntemlerle dilatasyon denenmelidir (52). Bu nedenle çeşitli bujiler (civalı) ve dilatatörler (maloney, tucker) antegrad veya retrograd yoldan kullanılabilir. Ancak koroziv striktürler kolayca perfore olabilirler. Son yıllarda çocuklarda da kullanılmaya başlanan balonlu dilatatörlerde perforasyon riski daha azdır. Striktür gelişen olguların sadece %33-48'i tekrarlanan dilatasyonlardan uzun vadede yarar görür (42).

### **Cerrahi tedavi:**

Koroziv madde içen hastalar için acil cerrahi girişim kararı, endoskopik muayene veya radyografik bulgularla perforasyon delili olan, şiddetli abdominal rijidite ve hipotansiyonu olan hastalarda kesindir (1,43). Geç cerrahi, gastrik çıkış yolu obstrüksiyonu tamiri ve striktür tamiri için kullanılır (1,53). Disfaji ve malnütrüsyona yol açan stenoz genellikle cerrahi düzeltme tedavisi gerektirir (45). Özofagus striktürünün cerrahi tedavisinde; kısa segment darlıklarında striktürün eksizyonu ve özofago-özofagostomi veya segmenter kolon interpozisyonu, uzun segment darlıklarında ise sağ veya sol kolon kullanılarak kolonik interpozisyon, jejunal transpozisyon veya midenin tüp oluşturularak yapılan özofagoplasti gibi teknikler günümüzde kullanılmaktadır. Son yıllarda serbest revaskülarize edilmiş intestinal greftler ile yapılan rekonstrüksiyon yöntemleri de önerilmektedir (54). Özofagoplasti teknikleri çok invazif yöntemlerdir. Morbiditesi çok yüksektir. Çünkü anastomozdaki sekonder striktürler ve özellikle interpoze barsak segmentinin ameliyattan sonraki aylar içinde geçirebileceği değişiklikler genellikle ameliyat ekibinin kontrolü dışında gelişmektedir. Dolayısıyla özofagoplasti ameliyatlarından sonra ikinci, üçüncü veya dördüncü ameliyat nadir değildir (10).

Görüldüğü gibi koroziv özofagus yanıklarında özofagus striktürü gelişme riski oldukça yüksektir. Tedavide kullanılan ajanların striktür oluşumunu önleme etkinlikleri oldukça sınırlı ve çoğu halen tartışmalıdır. Striktür oluştuktan sonra onu düzeltmek için yapılan ameliyat teknikleri de oldukça invaziv yöntemlerdir ve morbiditeleri yüksektir. Bu yüzden günümüzde striktür oluşumunu daha etkin bir şekilde azaltacak ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonunun desteği ile (proje no: 01-11-84) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi ve Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında, Etik Kurul izni alınarak yapıldı. Ağırlıkları 180-200 gram arasında değişen toplam 60 adet Wistar Albino cinsi dişi rat kullanıldı. Çalışma öncesinde ratlar özel kafeslerde tutuldu ve özel laboratuvar yemi ile beslendi.

### **Deney Grupları ve Uygulamalar:**

Ratlar randomize olarak onar rattan oluşan altı gruba ayrıldı.

**Grup I (48 saatlik sham grubu):** Bu grupta 10 adet rat kullanıldı. Bu gruptaki ratlarda sodyum hidroksit (NaOH) ile özofagus yanığı oluşturulmadı ve L-arjinin verilmedi. Özofagusun distal 1.5 cm'i 48. saatte inceleme için çıkarıldı.

**Grup II (48 saatlik kontrol grubu):** Bu grupta 10 adet rat kullanıldı. Bu gruptaki ratlarda NaOH ile özofagus yanığı oluşturuldu ve serum fizyolojik (SF) verildi. Özofagusun distal 1.5 cm'i 48. saatte inceleme için çıkarıldı.

**Grup III (48 saatlik deney grubu):** Bu grupta 10 adet rat kullanıldı. Ratlarda NaOH ile özofagus yanığı oluşturuldu ve L-Arjinin verildi. Özofagusun distal 1.5 cm'i 48. saatte inceleme için çıkarıldı.

**Grup IV (28 günlük sham grubu):** Bu grupta 10 adet rat kullanıldı. Bu gruptaki ratlarda NaOH ile özofagus yanığı oluşturulmadı ve L-arjinin verilmedi. Özofagusun distal 1.5 cm'i 28. günde inceleme için çıkarıldı.

**Grup V (28 günlük kontrol grubu):** Bu grupta 10 adet rat kullanıldı. Bu gruptaki ratlarda NaOH ile özofagus yanığı oluşturuldu ve SF verildi. Özofagusun distal 1.5 cm'i 28. günde inceleme için çıkarıldı.

**Grup VI (28 günlük deney grubu):** Bu grupta 10 adet rat kullanıldı. Ratlarda NaOH ile özofagus yanığı oluşturuldu ve L-Arjinin verildi. Özofagusun distal 1.5 cm'i 28. günde inceleme için çıkarıldı.

Hayvanlar deney öncesi 12 saat süreyle aç bırakıldı. Anestezi için ketamin hidroklorid (Ketalar 50 mg/ml 10 ml flakon- Eczacıbaşı) intramusküler olarak kullanıldı (50 mg/kg). Deney esnasında koroziv madde olarak %10 NaOH kullanıldı. NaOH, orogastrik tüp ile tüp özofagusu girer girmez verildi. Bunun için metal bir orogastrik tüp kullanıldı.

Tüm gruplarda ratlara ketamin hidroklorid (50 mg/kg) ile anestezi yapıldıktan sonra orogastrik tüp yardımıyla 4 ml SF mideye yavaş şekilde verildi. Daha sonra Grup I ve IV'deki ratlara 0.5 ml SF, orogastrik tüp özofagusu girer girmez 2 dk içinde infüzyon pompası (Life Care Pump-Abbott) ile verildi. Grup II

, III, V ve VI'dakilere ise 0.5 ml %10 NaOH orogastrik tüp özofagusu girer girmez 2 dk içinde infüzyon pompası ile verildi. Hemen arkasından tüm gruplardaki ratlara orogastrik tüp çıkarılmadan 0.5 ml SF puşe verildi. Deney bittikten 30 dk sonra grup I ve II'ye 0.5 ml SF , grup III'e ise 250mg/kg L-Arginin (SIGMA) 0.5 ml SF ile sulandırılarak orogastrikle verildi. Ertesi gün aynı saatte grup I ve II'ye 0.5 ml SF, grup III'e ise aynı dozda L-Arginin orogastrikle tekrar verildi. Deney başlangıcından 48 saat sonra grup I, II ve III'deki ratlar yüksek doz ketamin ile sakrifiye edildi ve hemen sonra özofagus distal 1.5 cm'lik kısım alındı.

Grup IV ve V'e ilki deneyden 30 dk sonra olmak üzere yedi gün her gün aynı saatte olmak üzere 0.5 ml SF orogastrikle özofagusu girer girmez verildi. Grup VI'ya ise ilki yine deneyden 30 dk sonra olmak üzere yedi gün aynı saatte aynı dozda (250 mg/kg) L-Arjinin orogastrikle verildi. Deney başlangıcından 28 gün sonra ratlar yüksek doz ketamin ile sakrifiye edildi ve hemen sonra özofagus distal 1.5 cm'lik kısım alındı.

#### **Histopatolojik Analiz:**

Histopatolojik inceleme için alınan özofagus distal 1.5 cm'lik kısım %10'luk formalin ile tespit edildi. Rutin doku işlemlerinden sonra bütün dokular parafin ile bloklandı ve 5-8 mikronluk parafin kesitler hazırlandı. Boyama işlemleri hematoksilin-eosin (HE) ve massontrikrom (MT) ile yapıldı. Boyanan preparatlar ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

**Tablo I :** Yanıklı segmentte oluşan ödem, enflamasyon gibi değişikliklerin derecelendirilmesi (56)

| Derece | Şiddet  |
|--------|---|
| 0      | Hafif (tek tek duran lökosit infiltrasyonu)                                 |
| 1+     | Orta (mikroapseler şeklinde küçük kümeler oluşturmuş lökosit infiltrasyonu) |
| 2+     | Ağır (daha yoğun şekilde kümeler oluşturmuş lökosit infiltrasyonu)          |

**Tablo II :** Özofagus duvarındaki hasarın submukozadaki kollajen artışına (SMKA) göre derecelendirilmesi (56,57)

| Derece | Şiddet   |
|--------|--|
| 0      | Artış yok  |
| 1+     | Müskülaris mukoza kalınlığının iki katı artış                |
| 2+     | Müskülaris mukoza kalınlığının iki katından daha fazla artış |

**Tablo III :** Müskülaris mukozadaki hasarın (MMH) derecelendirilmesi (56,57)

| Derece | Şiddet |
|--------|--------|
| 0      | Yok    |
| 1+     | Var    |

**Tablo IV :** Özofagus duvarındaki hasarın tunika müskülariste kollajen birikimi (TMKB) ve hasarın şiddetine göre derecelendirilmesi (56,57)

| Derece | Şiddet  |
|--------|---|
| 0      | Kollajen birikimi ve hasar yok                |
| 1+     | Düz kas liflerinin etrafında hasar var        |
| 2+     | Kas liflerinin yerini kollajen birikimi almış |

#### **İstatistiksel Analiz :**

İstatistiksel analizler Widows işletim sisteminde SPSS 10.0 bilgisayar istatistik programıyla yapıldı. Gruplar ışık mikroskopundaki histopatolojik

derecelendirme skorları ile grup I, II ve III kendi arasında ve IV, V ve VI da kendi arasında Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Daha sonra gruplar karşılıklı olarak her biri diğeri ile Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı ve  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.



## **BULGULAR**

### **Işık Mikroskopuyla Histopatolojik Değerlendirme**

Oluşturduğumuz ilk üç çalışma grubunda 48. saatte, son üç grupta ise 28. günde ışık mikroskopisinde saptanan bulgularla ilgili skorlar tablo 5-10'da, fotoğraflar ise sayfa 37-39'da sunulmuştur (resim 1-6).

#### **1. Ödem**

Çalışma periyodu süresince sham grupları (I ve IV) hariç, ikinci günün sonundaki (48. saat) gruplarda bariz ve 28. günün sonundaki gruplarda az miktarda olmak üzere tüm gruplarda ödem görüldü. İkinci günün sonundaki gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0.01$ ). Bu fark grup I ile II arasında çok belirgindi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.01$ ). Grup I ile III arasındaki fark daha azdı ve istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p > 0.05$ ). Grup II ile III arasındaki fark belirgindi ve istatistiksel olarak anlamlıydı



( $p < 0.05$ ). 28. günün sonunda gruplar (IV, V, VI) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ve gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ).

## **2. Enflamasyon**

İkinci günün sonundaki gruplar karşılaştırıldığında enflamasyonda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0.01$ ). Özellikle grup I ile II arasında bu fark çok belirgindi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.01$ ). Grup I ile III arasındaki fark daha azdı ve istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p > 0.05$ ). Grup II ile III arasında fark vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). 28. günün sonundaki gruplardan sadece grup V'de bir denekte enflamasyon vardı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

## **3. Müskülaris Mukozada Hasar**

Çalışma periyodu süresince sham grupları (I ve IV) hariç, ikinci günün sonundaki gruplarda daha az ve 28. günün sonundaki gruplarda daha belirgin olmak üzere tüm gruplarda müskülaris mukozada hasar görüldü. İkinci günün sonundaki gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). 28. günün sonundaki gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p < 0.01$ ). Grup V'de bir denek hariç hepsinde hasar mevcuttu. Grup IV ile V arasında fark çok belirgindi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.01$ ). Grup IV ile VI arasındaki fark daha azdı ve istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p > 0.05$ ). Grup V ile VI arasındaki fark vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

#### **4. Submukozada Kollajen Artışı**

İkinci günün sonundaki gruplarda SMKA yok denecek kadar azdı ve gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). 28. günün sonundaki gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p<0.01$ ). Grup IV ile V arasında fark çok belirgindi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ). Grup IV ile VI arasındaki fark daha azdı ve istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ). Grup V ile VI arasındaki fark belirgindi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ).

#### **5. Tunika Müskülariste Kollajen Birikimi**

İkinci günün sonundaki grupların hiç birinde tunika müskülariste kollajen birikimi yoktu. 28. günün sonundaki gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p<0.01$ ). Grup IV ile V arasında fark çok belirgindi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ). Grup IV ile VI arasındaki fark daha azdı ve istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ). Grup V ile VI arasındaki fark vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

**Tablo V : Grup I deneklerin histopatolojik değerlendirme sonuçları**

| No | Ödem | Enflamasyon | MMH | SMKA | TMKB |
|----|------|-------------|-----|------|------|
| 1  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 2  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 3  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 4  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 5  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 6  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 7  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 8  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 9  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 10 | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |

**Tablo VI : Grup II deneklerin histopatolojik değerlendirme sonuçları**

| No | Ödem | Enflamasyon | MMH | SMKA | TMKB |
|----|------|-------------|-----|------|------|
| 1  | 2+   | 1+          | 1+  | 1+   | 0    |
| 2  | 1+   | 1+          | 0   | 0    | 0    |
| 3  | 1+   | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 4  | 2+   | 1+          | 1+  | 1+   | 0    |
| 5  | 1+   | 1+          | 0   | 0    | 0    |
| 6  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 7  | 1+   | 1+          | 0   | 0    | 0    |
| 8  | 2+   | 1+          | 1+  | 0    | 0    |
| 9  | 1+   | 1+          | 0   | 0    | 0    |
| 10 | 1+   | 0           | 0   | 0    | 0    |

**Tablo VII : Grup III deneklerin histopatolojik değerlendirme sonuçları**

| No | Ödem | Enflamasyon | MMH | SMKB | TMKB |
|----|------|-------------|-----|------|------|
| 1  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 2  | 1+   | 1+          | 0   | 0    | 0    |
| 3  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 4  | 1+   | 1+          | 1+  | 1+   | 0    |
| 5  | 1+   | 1+          | 0   | 0    | 0    |
| 6  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 7  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 8  | 1+   | 1+          | 0   | 0    | 0    |
| 9  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 10 | 1+   | 1+          | 1+  | 0    | 0    |

**Tablo VIII : Grup IV deneklerin histopatolojik değerlendirme sonuçları**

| No | Ödem | Enflamasyon | MMH | SMKA | TMKB |
|----|------|-------------|-----|------|------|
| 1  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 2  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 3  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 4  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 5  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 6  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 7  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 8  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 9  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 10 | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |

**Tablo XI : Grup V deneklerin histopatolojik değerlendirme sonuçları**

| No | Ödem | Enflamasyon | MMH | SMKA | TMKB |
|----|------|-------------|-----|------|------|
| 1  | 0    | 0           | 1+  | 1+   | 1+   |
| 2  | 1+   | 1+          | 1+  | 1+   | 0    |
| 3  | 0    | 0           | 1+  | 2+   | 1+   |
| 4  | 1+   | 0           | 1+  | 1+   | 1+   |
| 5  | 0    | 0           | 1+  | 2+   | 2+   |
| 6  | 0    | 0           | 1+  | 1+   | 1+   |
| 7  | 0    | 0           | 1+  | 2+   | 1+   |
| 8  | 0    | 0           | 0   | 1+   | 0    |
| 9  | 0    | 0           | 1+  | 2+   | 1+   |
| 10 | 0    | 0           | 1+  | 1+   | 1+   |

**Tablo X : Grup VI deneklerin histopatolojik değerlendirme sonuçları**

| No | Ödem | Enflamasyon | MMH | SMKA | TMKB |
|----|------|-------------|-----|------|------|
| 1  | 0    | 0           | 1+  | 1+   | 1+   |
| 2  | 0    | 0           | 0   | 1+   | 0    |
| 3  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 4  | 1+   | 0           | 1+  | 1+   | 1+   |
| 5  | 0    | 0           | 0   | 1+   | 1+   |
| 6  | 0    | 0           | 1+  | 0    | 0    |
| 7  | 0    | 0           | 1+  | 1+   | 1+   |
| 8  | 0    | 0           | 0   | 1+   | 0    |
| 9  | 0    | 0           | 0   | 0    | 0    |
| 10 | 0    | 0           | 0   | 1+   | 1+   |

**Tablo XI : İkinci günün sonundaki grupların istatistik sonuçları**

|             | Grup I<br>Median<br>(min-max) | Grup II<br>Median<br>(min-max) | Grup III<br>Median<br>(min-max) | chi-Square | P      |
|-------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------|--------|
| Ödem        | 0 (0 - 0) <sup>b</sup>        | 1.0 (0 - 2.0) <sup>ac</sup>    | 0.5 (0 - 1.0) <sup>b</sup>      | 16.41      | < 0.01 |
| Enflamasyon | 0 (0 - 0) <sup>b</sup>        | 1.0 (0 - 1.0) <sup>a</sup>     | 0.5 (0 - 1.0)                   | 10.47      | < 0.01 |
| MMH         | 0 (0 - 0)                     | 0 (0 - 1.0)                    | 0 (0 - 0)                       | 3.24       | > 0.05 |
| SMKA        | 0 (0 - 0)                     | 0 (0 - 1.0)                    | 0 (0 - 0)                       | 2.14       | > 0.05 |
| TMKB        | 0 (0 - 0)                     | 0 (0 - 0)                      | 0 (0 - 0)                       | .00        | > 0.05 |

\*p<0,05 olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

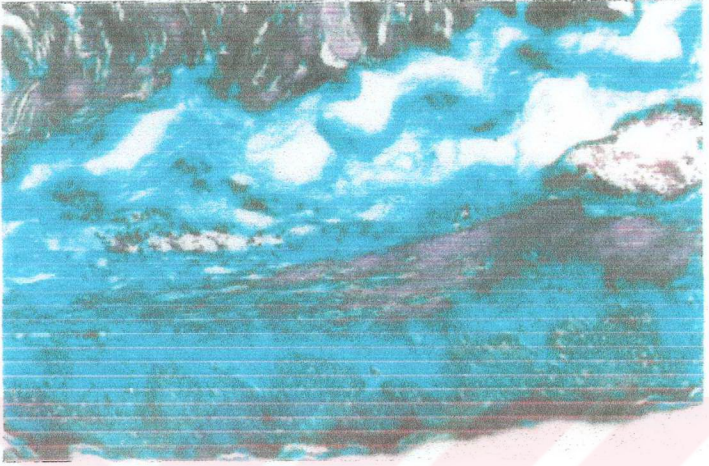
a: Grup I' e olan farkı gösterir. b: Grup II' e olan farkı gösterir. c: Grup III' e olan farkı gösterir.

**Tablo XII : Yirmi sekizinci günün sonundaki grupların istatistik sonuçları**

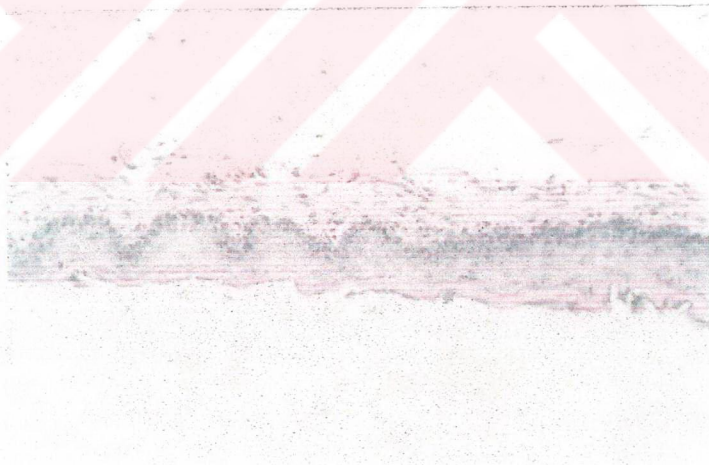
|             | Grup IV<br>Median<br>(min-max) | Grup V<br>Median<br>(min-max) | Grup VI<br>Median<br>(min-max) | chi-Square | P      |
|-------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------|--------|
| Ödem        | 0 (0 - 0)                      | 0 (0 - 0)                     | 0 (0 - 1.0)                    | 2.14       | > 0.05 |
| Enflamasyon | 0 (0 - 0)                      | 0 (0 - 0)                     | 0 (0 - 0)                      | 2.00       | > 0.05 |
| MMH         | 0 (0 - 0) <sup>b</sup>         | 1.0 (0 - 1.0) <sup>a</sup>    | 0 (0 - 1.0)                    | 16.00      | < 0.01 |
| SMKA        | 0 (0 - 0) <sup>bc</sup>        | 1.0(1.0-2.0) <sup>ac</sup>    | 1.0 (0 - 1.0) <sup>ab</sup>    | 20.84      | < 0.01 |
| TMKB        | 0 (0 - 0) <sup>b</sup>         | 1.0 (0 - 2.0) <sup>a</sup>    | 0.5 (0 - 1.0)                  | 12.97      | < 0.01 |

\*p<0,05 olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

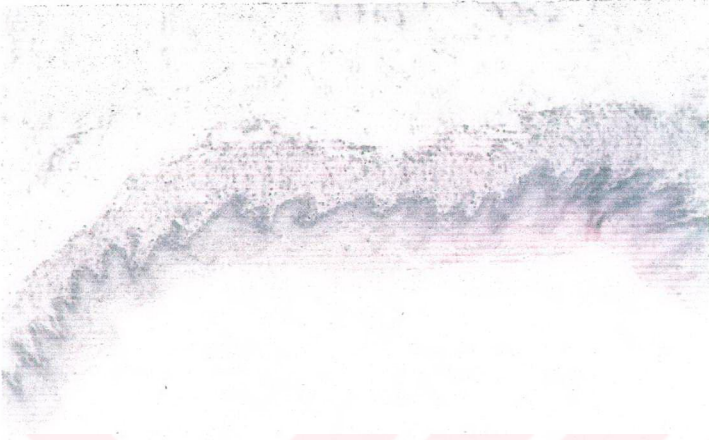
a: Grup I' e olan farkı gösterir. b: Grup II' e olan farkı gösterir. c: Grup III' e olan farkı gösterir.



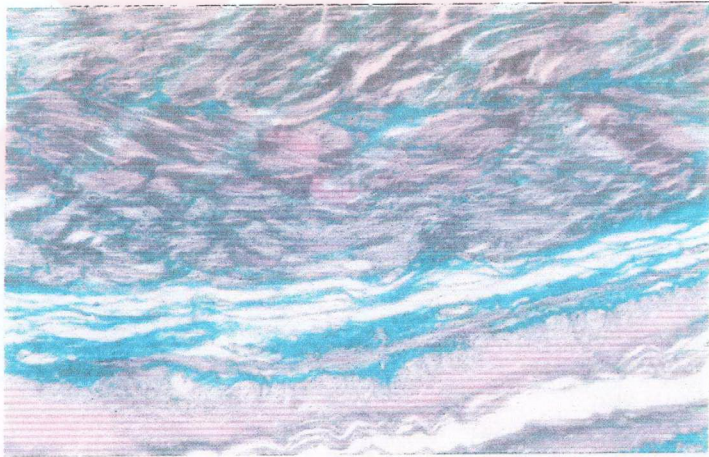
**Resim 1:** Grup V' de bir denekte muskularis mukozada hasar (1+) ve submukozada fibrozis (Massontrikromik (MT) x 100)



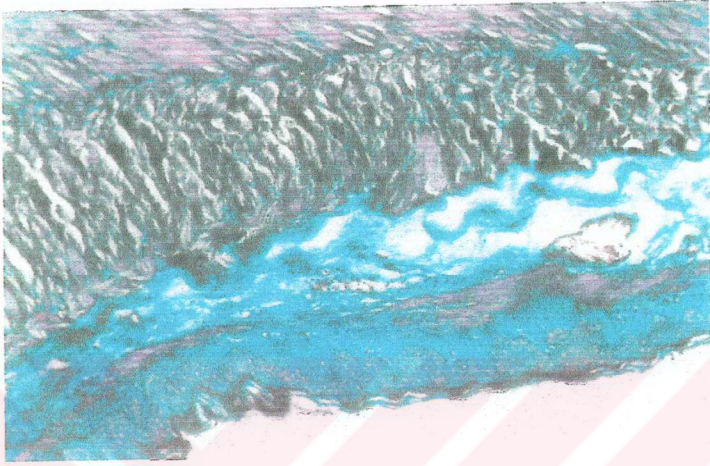
**Resim 2:** Grup II' de bir denekte submukozal ödem (2+) (HE x 40)



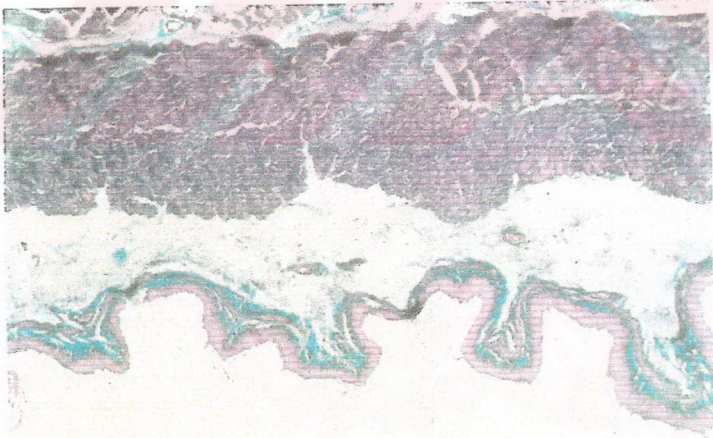
**Resim 3:** Grup V' de bir denekte muskularis mukozada hasar (1+) (Hematoksilen Eozin (HE) x 40)



**Resim 4:** Grup V' de bir denekte muskularis mukozada hasar (1+), submukozada hafif fibrozis ve tunika muskulariste kollajen birikimi (1+) (MT x 100)



**Resim 5:** Grup VI' da bir denekte muskularis mukozada hafif hasar (1+) (MT x 100)



**Resim 6:** Grup III' de bir denekte submukozal hafif ödem (1+) (MT x 40)



## TARTIŞMA

Koroziv özofagus yanıkları önemli bir sağlık sorunu olarak çözüm beklemektedir. ABD'deki istatistiksel verilere baktığımızda; ABD zehir kontrol merkezine 17.000'i çocuk olmak üzere yılda 26.000 koroziv madde alan hastanın başvurduğu bildirilmiştir (3). Koroziv madde ile oluşan üst GIS yanıkları genel popülasyonun, özellikle de beş yaş altı çocukların önemli bir sorunudur (2). Genel popülasyona göre çocuklar yaklaşık 10 kat daha yüksek bir risk altındadır (58).

İnsan özofagusu koroziv olarak adlandırılan maddelere karşı son derece duyarlıdır (57). Koroziv maddeler kimyasal reaksiyon yoluyla doku hasarına neden olurlar. Koroziv maddelerin büyük bir çoğunluğu asit ya da alkali maddelerdir (35). Etyolojide sıklıkla rol oynayan alkali maddeler sodyum hidroksit, potasyum hidroksit, amonyum hidroksittir. Asit koroziv maddeler ise hidroklorik asit, sülfirik asit, fosforik asit ve nitrik asittir (6,36,37). Özofagusta

meydana gelen yanığın derecesi koroziv maddenin kimyasal ve fiziksel özelliğine, miktarına, konsantrasyonuna, pH ve özofagus mukozasına temas etme süresine bağlıdır (1,59).

Koroziv özofagus yanıkları akut ve kronik dönemde ölüm dahil birçok komplikasyonlara neden olabilmektedir (8,57). Özofagial perforasyon, mediastinit, gastrit, gastrik perforasyon, peritonit, laringeal ödem ve pulmoner ödem gibi erken ve şiddetli komplikasyonlar, hem genel hem de spesifik cerrahi müdahaleleri gerektirir (57). Akut dönemin atlatılmasından sonra hasta ve hekimi ilgilendiren en önemli sorun striktür gelişmesidir (49,60). Yapılacak tedavi geç dönemde oluşacak bu komplikasyonu önlemeye yönelik olmalıdır. Striktür sıklıkla ikinci veya üçüncü derece özefagus yanığı olan hastalarda görülür (8).

Günümüzde uygulanan çağdaş tedavi yöntemlerinin hemen hepsi hayvan deneyleri sonrası edinilen bilgilere dayanmaktadır (5). Deneysel olarak ratlarda yapılan çalışmalarda %3.8 NaOH konsantrasyonu, 10 saniyede mukoza, submukoza ve az miktarda kas liflerinde nekroz meydana getirirken (4,6,9), %26.6 NaOH 10 saniyede özofagus duvarının total yıkımına sebep olduğu bulunmuştur. %10.7 NaOH ise mukoza, submukoza ve müsküler tabakada nekroz meydana getirebilmektedir (4, 9). Bu sebeple çalışmamızda %10 NaOH kullanmamızın deney amacımıza uygun olduğunu düşündük.

Hayvan çalışmaları göstermiştir ki; koroziv maddenin dokuya temasını takiben saniyeler içinde eritem ve ödem meydana gelmektedir. Doku ödemi ve hiperemi hemen meydana gelir ve 48 saat kadar devam edebilir. Akut enflamatuar dönem 1-4 gün arasında sürebilir. Ancak enflamatuar cevap 24-48 saat içinde en şiddetlidir. Müteakiben granülasyon dokusu oluşur ve daha sonra yerini nekrotik

dokuya bırakır. 2-4 hafta sonra skar dokusu striktür biçimine doğru büzülür ve kalınlaşır (1,35,36,39).

Kaygusuz ve arkadaşlarının (56) yaptığı çalışmada, deneyin dördüncü gününde tüm gruplarda az miktarda görülen ödemin sekizinci günde iyice azaldığı görülmüş. Yine enflamasyonun da tüm gruplarda az miktarda dördüncü günde görüldüğü ve sekizinci günde azaldığı tespit edilmiş. Tedavide İnterferon- $\alpha$ -2b ve Octreotide kullanılmış ancak ödem ve enflamasyonu azaltmada anlamlı bir fark bulunamamış.

Berthet ve arkadaşlarının (44) yaptığı çalışmada da ödem ve enflamasyonu değerlendirmek için ikinci günde bakılmış ve orta derecede ödem ve enflamasyon görülmüş.

Biz de çalışmamızda ikinci gün enflamasyonun ve ödemin daha şiddetli olacağını düşünerek ikinci günün sonunda deneyi sonlandırdık. Deney grubunda ödem ve enflamasyonu çok belirgin olarak saptadık. Tedavi grubunda ise ödem ve enflamasyonda anlamlı derecede azalma tespit ettik.

Yapılan deneysel çalışmalarda skatrizasyon fazı iki ile dört hafta arasında sürer ve dördüncü haftada tamamen sona erer (1,41). Bu yüzden biz de tıpkı diğer çalışmalarda olduğu gibi dördüncü haftanın sonunda SMKA'na ve TMKB'ne mikroskobik olarak baktık (56,57). Son zamanlardaki çalışmalar striktür oluşumunu engellemede yara iyileşmesini kontrol eden ajanlara yönelmektedir. (9,44,56,57). Özellikle de son çalışmalarda kollajen birikimini azaltan ajanlar kullanılmaktadır.

Striktür gelişiminin engellenmesi için hem mekanik hem de farmakolojik yöntemler kullanılmış ve çok sayıda deneysel çalışma yapılmıştır (1,6,8). Bu

yöntemlerden biri de erken dilatasyon yöntemidir. Bazı hayvan deneyleri striktürlerin önlenmesinde erken dilatasyonun önemli derecede başarılı olduğunu göstermiştir (61-63). Ancak erken dilatasyonun insanlarda perforasyonla sonuçlandığı bildirilmiştir (8). Yapılan bir deneysel çalışmada, erken dilatasyon yapılan 12 hastanın beşinde özofagus perforasyonu saptanmış (8). Günümüzde dilatasyon için en uygun zaman olarak ilk bir aydan sonraki dönem önerilmektedir. Broor ve arkadaşları (64), endoskopik dilatasyonu koroziv özofajial striktürlü disfajili hastalarda kısa ve uzun dönem için başarılı ve güvenli bulmuşlar.

Diğer mekanik yöntemler olarak intraluminal stentler ve nazogastrik tüp yerleştirilmesi hayvan deneylerinde ve insan vaka serilerinde kullanılmıştır (1,6). Sonuçlar striktür oluşmasında değişkendir. Hayvan modellerinde üç hafta boyunca stent kullanımının, striktürü önlemede steroid ve antibiyotik kullanımına göre daha iyi sonuç verdiği bulunmuştur (1,57). Wijburg ve arkadaşları (11), şiddetli koroziv özofagus yanığı bulunan 11 çocuğu nazogastrik tüp ile tedavi etmişler. Bu tedavi sonucunda çocukların yalnızca bir tanesinde striktür gelişmiş, ancak dezavantajları mekanik bir travma yapmaları ve tamir prosesini inhibe eden artmış reflü potansiyeli olarak bildirilmiştir (1,11,57). Aspirasyon ve mediastinitten ölüm rapor edilmiştir. Coln ve arkadaşlarının (65) çocuklar üzerinde yaptığı çalışmada, özofagusta derin çepeçevre yanığı olan yedi çocukta stent uygulanmış. Stentten sonra üç çocuğa dilatasyon yapılmış. Bunların altı tanesi hasardan 2-7 yıl sonra normal bulunmuş ve işlem süresince ciddi bir komplikasyon görülmemiş. Yine de insanların maruz kaldığı geniş seriler sınırlı olduğu için bu teknik yaygın olarak kullanılmamaktadır (1).

Özofagus koroziv madde yanıklarında ödem ve fibrozis sebebiyle duvar kalınlığı artmakta ve kollajen sentezi önemli derecede artarak, striktürün gelişmesine neden olmaktadır (56). 1950'lerde antienflamatuar özellikleri kanıtlanan steroidler, striktürlerin önlenmesinde önemli yer tutmuştur. Steroidlerin enflamatuar tamir proçesini durdurup striktür oluşumunu önleyeceği varsayılmıştır (1,51). Maalesef steroid kullanılan çoğu hayvan sepsisten ölmüştür. Antibiyotik tedavisi ile kombine edildiğinde ölüm biraz daha azalmıştır. Bu kombinasyon günümüzde yaygın olarak kullanılmakla birlikte yararlılığı halen tartışmalıdır (1). Köpeklerde yapılan kontrollü deneysel çalışmada, steroidlerin tek başına striktürü önlemede yetersiz kaldığı gösterilmiştir (54). Anderson ve arkadaşlarının (9) yaptığı kontrollü randomize klinik çalışmada, steroid kullanımının striktürü önlemede yetersiz kaldığı bildirilmiştir. Ferguson (49) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rutin kortikosteroid kullanımının özofagus striktürünü önlemede klinik faydasının olmadığı bulunmuştur. Birinci derece yanıklarda striktür oluşumu beklenmediği için bu kombinasyonun kullanılmasına gerek yoktur. Sadece ikinci derece yanıklarda etkili olabileceği söylenmektedir. Üçüncü derece yanıklarda ise, hem klinik hem de deneysel bazı çalışmalarda bu kombinasyonun etkin olmadığı ileri sürülmektedir (1,39, 57).

Latirojenler, yeni kollajen oluşumunda kovalent çapraz bağların oluşumunu engeller ve striktür oluşumunu önlemede kullanılırlar (1,9,41,57,66). Latirojenlerin hayvanlarda striktürlerin önlenmesinde etkili olduğu gösterilmesine rağmen, insanlarda şu ana kadar kullanımı rapor edilmemiştir. Rutin kullanımı şu an için tavsiye edilmemektedir (1,5,57).

Penisilamin yüksek dozlarda bakırın şelasyonuna neden olarak nedbe dokusunun sertleşmesini engeller (10). Gehanno ve arkadaşları (67) yaptıkları deneysel bir çalışmada özofagus koroziv madde yanıklarının tedavisinde penisilamin kullanmışlar ve striktürün önlenmesinde başarılı sonuçlar bildirmişlerdir.

Liu ve Richardson'un (41) yaptığı deneysel çalışmada N-Asetil Sistein' in koroziv özofagus yanığında striktürü azalttığı bulunmuştur.

$\beta$ -amino propionitril lizil oksidazı irrevesibl olarak inhibe eder ve nedbenin sertleşmesini engeller (10).  $\beta$ -amino propionitril dilatasyonla beraber bir köpek modelinde çalışılmış ve faydalı olduğu sonucuna varılmıştır (41).

Berthet ve arkadaşları (44), deneysel olarak ratlarda oluşturulan koroziv özofagus yanığında Epidermal Growth Faktör ve İnterferon Gama'nın etkisini araştırmışlar. Çalışmada kollajen üretiminin ve stenozun azaldığı tespit edilmiştir.

Demirbilek ve arkadaşları (57) deneysel bir çalışmayla, alkaliye bağlı özofagus yanıklarında Östrojen ve Progesteron'un hidroksprolin seviyesini önemli derecede azaltarak, yeni kollajen sentezini inhibe ettiğini ve striktür gelişimini azalttığını göstermişlerdir.

Kolşisin, kollajen sentezini artırır. Fakat aynı zamanda kollajen yıkımına neden olan kollejenaz enzimini de artırır (59). Deneysel olarak tavşanlarda NaOH ile oluşturulan özofagus yanığında, Kolşisin striktür oluşumunu önlememiştir. Çavuşoğlu ve arkadaşlarının (59) yaptığı bir çalışmada, kolşisinin fibroblastik proliferasyonu artırdığı bulunmuştur.

Küçükaydın ve arkadaşları (4) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada fibroblastik granülasyonu inhibe etmek ve granülasyon dokusunu azaltmak için

bir başka tedavi yöntemi olarak, antineoplastik ajanlardan siklofosfamidin etkisini araştırmışlar. Deney sonucunda, siklofosfamidin tedaviye eklendiği gruplarda geç dönemde (28. gün) histolojik olarak diğer gruplara göre daha az fibrin biriktiği ve kollajen sentezinin belirgin şekilde inhibe olduğu gözlenmiştir.

Alkali yanıklarında submukozal damarlardaki tromboz, mukozal iskemiye artırır ve daha geniş alanda nekroz oluşturur. Heparinin trombüs oluşumunu önleyerek yararlı etkisinin olabileceği düşünülerek Koloğlu ve arkadaşlarının (66) ratlarda yaptığı deneysel çalışmada koroziv özofagus yanığında heparinin striktür oluşumu üzerine etkisi araştırılmış, çalışma sonucunda heparinin histopatolojik olarak SMKA ve hidroksprolin seviyesini azalttığı bulunmuştur.

İnterferon- $\alpha$ -2b'nin DNA sentezini ve endotel hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu engelleyerek antiproliferatif bir etki yarattığı biliniyor. Keza Octreotide de potent inhibitör etkili bir maddedir. İnterferon- $\alpha$ -2b ve Octreotide'in kollajen sentezini ve fibrozisi azaltarak özofagus duvarının kalınlaşmasını ve striktürün gelişmesini önleyebileceği düşüncesiyle Kaygusuz (56) ve arkadaşlarının ratlarda yaptığı deneysel çalışmada koroziv özofagus yanıklarının iyileştirilmesinde İnterferon- $\alpha$ -2b ve Octreotide'in etkisi araştırılmış ve çalışma sonucunda; Octreotide' in özofagus duvar kalınlığındaki artışı ve lümen çapında azalmayı engellediği görülmüş ve benzer etkiler İnterferon- $\alpha$ -2b tedavisinde de biraz daha silik olarak görülmüştür.

Görüldüğü gibi yapılan çalışmalarda amaç; özofagusta oluşan yanık alanının küçültülmesi, hasarın derinliğinin azaltılması ve kollajen sentezinin azaltılarak striktürün en az seviyede olmasıdır. Kostik alkali maruziyetinden sonra proteinler hızlıca denatüre edilir ve yağlar sabunlaşmaya uğrar. Başlangıçta alkali

ile temasla direkt hücrel hasar olur. Lokal mikrodamarların trombozundan sonra daha fazla doku nekrozu meydana gelir (1,35,36). Hayvan çalışmaları göstermiştir ki; teması takiben saniyeler içinde eritem ve ödem meydana gelir ve özofagusun submukoza ve musküler tabakalarına ulaşan ardışık enflamatuar reaksiyonlara sebep olur. Ülserler oluşabilir. Mikroskopik muayenede transmural trombüs mevcuttur ve bu nekrotik fazda erken hücre ölümleri meydana getirir. Doku ödemi ve hiperemi hemen meydana gelir ve 48 saat kadar devam edebilir (1,3,35,36,38,40). L-arjinin etkisini, NO biyosentaz yoluyla NO'e dönüşerek gösterir. L-arjinin yara iyileşmesini hızlandırır, GI hücrelerin metabolizmasında rol alır ve NOS inhibitörlerinin GIS mukoza bütünlüğü ve kan akımı üzerine olan zararlı etkilerini azaltır veya geriye döndürür (12,13,14). Hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda mikrosirkülasyonun regülasyonunda NO'in önemli bir rolü olduğu bilinmektedir (55).

Brzozowski ve arkadaşlarının (68) yaptığı bir çalışmada ratlarda akut gastrik mukozal hasar oluşturulmuş ve intragastrik L-arginin'in mukoza koruyucu etkisi olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada mide kan akımı da ölçülmüş ve L-arginin etkisi ile kan akımının anlamlı derecede arttığı tespit edilmiş. Avşaroğulları ve arkadaşlarının (30) yaptığı çalışmada da L-arginin'in belirgin mukozal koruyucu etki gösterdiği gözlemlenmiştir.

Biz de deneysel olarak ratlarda koroziv özofagus yanığı oluşturduğumuz çalışmamızda L-arginin'in iyileştirici etkisini araştırdık. Sonuç olarak 48. saate ödemi istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığını gözlemledik. Enflamasyonda da azalma oldu. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Deneyin 28. gününde MMH'nı ve TMKB'ni azalttığını tespit ettik. Ancak bu



sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. SMKA'nı ise istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştı. Elde ettiğimiz bu bulgulardan L-arginin'in koroziv özofagus yanığında striktürü azaltma açısından yararlı olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda L-arginin'i sistemik olarak değil, özofagus yoluyla GIS'e verdik. Böylece yara üzerine lokal etkisinden de kısmen faydalanmak istedik. L-arginin'in gastrik mukozaya lokal şekilde hafif irritan olarak etki yaptığı ve bunun da adaptif sitoproteksiyonu harekete geçirebileceği bildirilmiştir. L-arginin'in İntragastrik kullanımında NO'in muhtemelen önemli tayin edici bir rolünün olmadığı, fakat çok baskın olmayan bir biçimde kısmen etkili olabileceği bildirilmektedir (68). Bu nedenle başka çalışmalarla NO'in sistemik etkisi araştırılıp, intragastrik kullanım ile kıyaslanması gerekir. Yapılan bir çalışmada 100 mg/kg'ın mide koruyucu etkisi olduğu bildirilmiş (30). Bedirli ve arkadaşlarının (69) yaptığı bir çalışmada ise, şiddetli hemorajik şokta santral organ hasarını azaltmak için tedavi amaçlı 250 mg/kg dozunda L-arginin kullanılmış. Biz çalışmamızda L-arginin'i günde tek doz olarak 250 mg/kg dozunda uyguladık. Yine yapılacak yeni çalışmalarla, yara iyileştirmeye yönelik uygun doza karar verilmesinin daha uygun olacağı kanaatindeyiz. Biz çalışmamızda günlük tek doz kullandık. Ancak L-arginin'in yarı ömrü çok kısa olduğu için (23,24), uygun günlük doz, multipl dozlarda verilerek yeni çalışmalar yapılabilir.

Çalışmamızda L-arginin'in koroziv özofagus yanıklarında kollajen birikimini azalttığını ve böylece striktür gelişimini engellediğini tespit ettik. Bizim bu tespitimizin başka çalışmalarla desteklenmesi halinde, klinikte kullanım alanına girebileceği düşüncesindeyiz.

## SONUÇLAR

Koroziv özofagus yanığının iyileşmesinde L-argininin etkisini araştırmak üzere ratlarda yapılan çalışma şu sonuçları ortaya koymuştur :

- 1- Orogastrik ile %10 NaOH verilen grupta (grup II) 2. günün sonunda (48. saatte) mikroskobik olarak ödem belirgin olarak tespit edildi.
- 2- Orogastrik ile %10 NaOH verilen grupta (grup II) verilen 2. günün sonunda mikroskobik olarak enflamasyon belirgin olarak tespit edildi.
- 3- Orogastrik ile %10 NaOH verilen grupta (grup V) 28. günün sonunda mikroskobik olarak MMH belirgin olarak tespit edildi.
- 4- Orogastrik ile %10 NaOH verilen grupta (grup V) 28. günün sonunda mikroskobik olarak SMKA belirgin olarak tespit edildi.
- 5- Orogastrik ile %10 NaOH verilen grupta (grup V) 28. günün sonunda mikroskobik olarak TMKB belirgin olarak tespit edildi.

6- Orogastrik ile %10 NaOH verilen ve L-arjinin ile tedavi edilen grupta (grup III) 2. günün sonunda ödemin belirgin olarak tedavi edildiği mikroskopik olarak tespit edildi.

7- Orogastrik ile %10 NaOH verilen ve L-arjinin ile tedavi edilen grupta (grup III) 2. günün sonunda enflamasyonun mikroskopik olarak azaldığı tespit edildi. Ancak istatistik olarak anlamlı değildi.

8- Orogastrik ile %10 NaOH verilen ve L-arjinin ile tedavi edilen grupta (grup VI) 28. günün sonunda ortaya çıkan MMH'ın mikroskopik olarak azaldığı tespit edildi. Ancak istatistik olarak anlamlı değildi.

9- Orogastrik ile %10 NaOH verilen ve L-arjinin ile tedavi edilen grupta (grup VI) 28. günün sonunda ortaya çıkan SMKA'nın belirgin olarak azaldığı mikroskopik olarak tespit edildi.

10- Orogastrik ile %10 NaOH verilen ve L-arjinin ile tedavi edilen grupta (grup VI) 28. günün sonunda ortaya çıkan TMKB'nin azaldığı mikroskopik olarak tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

## ÖZET

Koroziv özofagus yanıkları, önemli bir sağlık sorunu olarak çözüm beklemektedir. Akut dönemin atlatılmasından sonra hasta ve hekimi ilgilendiren en önemli sorun striktür gelişmesidir. Koroziv özofagus yanıklarının tedavisinde esas hedef striktür oluşmasının engellenmesidir. Son zamanlardaki çalışmalar striktür oluşumunu engellemede yara iyileştirilmesini kontrol eden ajanlara yöneldi.

Biz de çalışmamızda koroziv özofagus yanıklarında L-arginin'in iyileştirici etkisini araştırdık.

Çalışmamızda toplam 60 adet rat kullanıldı ve her biri onar rattan altı gruba ayrıldı. İlk üç grupta deney 48. saatte sonlandırıldı. Son üç grupta ise 28. günde sonlandırıldı. Grup I ve IV'deki ratlarda yanık oluşturulmadı ve tedavi edilmedi. Grup II ve V'deki ratlarda % 10 NaOH ile yanık oluşturuldu fakat

tedavi yapılmadı. Grup III ve VI'daki ratlarda % 10 NaOH ile yanık oluşturuldu ve ilki yanık oluşturulduktan yarım saat sonra olmak üzere 250 mg/kg/gün L-arginin günde tek doz verildi. Grup III'de tedavi iki kez yapıldı. Grup VI'da ise tedavi bir hafta yapıldı. İlk üç grupta 48. saatte (ikinci günün sonunda) son üç grupta ise 28. günde özofagus distal 1.5 cm'lik kısım alınarak histopatolojik olarak incelendi.

Histopatolojik incelemede ödem, enflamasyon, SMKA, MMH ve TMKB'ne bakıldı. İlk üç grup kendi arasında, son üç grup ise kendi arasında karşılaştırıldı. L-arginin ile tedavi edilen grupta ikinci günün sonunda ödemin belirgin olarak tedavi edildiği mikroskobik olarak tespit edildi. L-arginin ile tedavi edilen grupta ikinci günün sonunda enflamasyonun mikroskobik olarak azaldığı görüldü. L-arginin ile tedavi edilen grupta 28. günün sonunda ortaya çıkan MMH'nin mikroskobik olarak azaldığı tespit edildi. L-arginin ile tedavi edilen grupta 28. günün sonunda ortaya çıkan SMKA'nın belirgin olarak azaldığı mikroskobik olarak tespit edildi. L-arginin ile tedavi edilen grupta 28. günün sonunda ortaya çıkan TMKB'nin azaldığı mikroskobik olarak tespit edildi.

Sonuç olarak, L-arginin'in yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi, NO sentaz inhibitörlerinin GIS mukoza bütünlüğü ve kan akımı üzerine olan zararlı etkilerini azaltıcı veya geriye döndürücü ve mikrosirkülasyonunu artırıcı etkisi ile koroziv özofagus yanıklarında iyileştirici etkisi olduğu kanısına varıldı.

## SUMMARY

Corosive burns of the esophagus are still among serious health problems requiring new and effective treatment modalities. The most important problem following the acute phase is development of stricture. The main objective in treatment of corosive burn of the esophagus is prevention of stricture formation. Recent studies on prevention of stricture formation has been interested in agents which control wound-healing process.

We investigated wound-healing effects of L-arginine in corozive burns of the esophagus induced with 10 % sodium hydroxide in rats.

A total of 60 rats were divided into 6 groups, each containing 10 rats. The experiment lasted for 48 hours in the first 3 groups and 28 days in the second 3 groups. No corosive burn was induced in groups 1 and 4. Esophagial corosive burn was induced with 10 % NaOH in groups 2 and 5 but no treatment was applied. Esophagial corosive burn was induced with 10 % NaOH in groups III

and VI and 250 mg/kg of L-arginine was administered orally in single dose each day. The first dose was given 30 minutes after the induction of the burn. Group 3 received the treatment twice. The treatment lasted for 1 week in group 4. A 1.5-cm piece of the distal esophagus was excised at the 48<sup>th</sup> hour in the first 3 groups and on the 28<sup>th</sup> day in the second 3 groups and examined histopathologically.

Histopathologic examination was performed according to presence of the following changes: edema, inflammation, increase in submucosal collagen, damage to the muscularis mucosa, and collagen deposition in the tunica muscularis. Each of the first 3 groups was compared with one another. The same comparisons were made among the second 3 groups. Microscopic examination of the samples from the group given L-arginine revealed that edema was significantly resolved at the end of the 2<sup>nd</sup> day. Resolution of inflammation was observed microscopically at the end of the 2<sup>nd</sup> day. The 28<sup>th</sup> day microscopic examinations of the samples from the group treated with L-arginine showed a significant decrease in increase in submucosal collagen, decrease in damage to the muscularis mucoza, and decrease in collagen deposition in the tunica muscularis.

In conclusion, the findings of this experiment suggests that orally administered L-arginine may contribute to healing of corosive esophagial burn injuries through its effects on maintenance of gastrointestinal mucosal integrity and enhancement of microcirculation.

## KAYNAKLAR

- 1- Rama BR, Robert SF. Caustics and Batteries. In: Goldfrank LR, et al (ed), Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Sixth edition, Appleton -Large, Connecticut. 1998, pp 1399-1424.
- 2- Doolin EJ. Composite reconstruction of the esophagus and hypopharynx after severe caustic injury. Ann Otol Rhinol Laryngol 1994; 103: 36-40.
- 3- Scott JC, Jones B, Weisele D, et al. Caustic ingestion injuries of the upper aerodigestive tract. Laryngoscope 1992; 102: 1-8.
- 4- Küçükaydın M, Balkanlı S, Yeşilkaya A, Özesmi Ç. Korozif özafagus striktüründe siklofosfamidin etkisi. Pediatrik Cerrahi Dergisi 1987; 2: 74-79.
- 5- Moore WR. Caustic ingestions. Clinical Pediatrics 1986; 25: 192-196.
- 6- Rothstein FC. Caustic injuries to the esophagus in children. Pediatric Clinics of North America 1986; 33: 665-673.
- 7- Wijburg FA, Beukers MM, Heymans HSA, et al. Nasogastric intubation as sole treatment of caustic esophageal lesions. Ann Otol Rhinol Laryngol 1985; 94: 337-341.
- 8- Kirsh MM, Peterson A, Brown JW, et al. Treatment of caustic injuries of esophagus: A ten year experience. Ann Surg 1978; 188: 675-678.
- 9- Thompson JN. Corrosive esophageal injuries. II. an investigation of treatment methods and histochemical analysis of esophageal strictures in a new animal model. Laryngoscope 1987; 97: 1191-1202.
- 10- Mutaf O. Çocuklarda kostik özafagus yanıkları. Pediatrik Cerrahi Dergisi 1988; 2: 69-85.



- 11-Wijburg FA, Heymans HSA, Urbanus NAM, et al. Caustic esophageal lesions in childhood: Prevention of stricture formation. *Journal of Pediatric Surgery* 1989; 24: 171-173.
- 12-Cynober L. Can arginine and ornithine support gut functions. *Gut* 1994; 35: 542-545.
- 13-Baraul A, Lazarou SA, Efron BA, et al. Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans. *Surgery* 1990; 108: 331-337.
- 14-Seifter E, Rettura G, Baraul A, et al. Arginine: essential aminoacid for injured rats. *Surgery* 1978; 84: 224-230.
- 15- Arıncı K, Elhan A. *Anatomi 1.cilt. Güneş Kitapevi, Ankara 2001,ss 239-241*
- 16-Odar İV. *Hazım Organlarının Anatomisi. In: Odar İV (ed). Anatomi Ders Kitabı 2. cilt. Hacettepe-Taş, Ankara 1984, ss 30-151.*
- 17-Williams PL. The tongue, pharynx and oesophagus. In: Williams PL and et al (ed). *Gray' s Anatomi. Edinburgh London, New York 1989 ,pp 1319-1333.*
- 18-Peters JH, DeMeester TR. Esophageus and diaphragmatic Hernia. In Schwartz SI (ed). *Principles of surgery. Sixth edition. McGraw- Hill, New York 1994, pp 1103-1106.*
- 19-Robbins SL, Kumar V, Cotran RS. Inflammation and repair. In: Staff WBS (ed). *Robbins pathologic Basis of Disease. Fourth edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1989, pp 39-86.*
- 20-Wade BH, Mandell GL. Polymorphonuclear leukocytes: Dedicated professional phagocytes. *Am J Med* 1983; 74: 686-693.
- 21-Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987; 235: 442-447.

- 22-Prockop DJ, Kivirikko KI. Heritable diseases of collagen. *N Engl J Med* 1984; 311: 376-386.
- 23-Yenerman M. İltihabın iyileşmesi ve Onarım. In: Yenerman M (ed). Genel Patoloji. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Vakfı Yayınevi, İstanbul 1994, ss 941-960.
- 24-Kone BC. Nitric oxide in renal health and disease. *Am J Kidney* 1997; 30: 311-333.
- 25-Bayındır O. Nitrik oksitin patolojik olaylardaki rolü. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir 1996, ss 7-25.
- 26-Moncoda S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-142.
- 27-Kuo PC, Schroeder RA. The emerging multifaceted roles of nitric oxide. *Ann Surg* 1995; 221: 220-235.
- 28-Biliar TR. Nitric oxide: novel biology with clinical relevance. *Ann Surg* 1995; 221: 339-349.
- 29-Masuda E, Kawano S, Nagana K, et al. Endogenous NO modulates ethanol induced gastric mucosal injury in rats. *Gastroenteroloji* 1995; 108: 58-64.
- 30-Avşaroğulları ÖL. Uzmanlık Tezi Kayseri-2000. Etanol İle Akut Gastrik Mukozal Hasar Oluşturulan Ratlarda İntragastrik L-arjinin'in Mukoza Koruyucu Etkisi.
- 31-Kone BC, Baylıs C. Biosynthesis and homeostatic roles of nitric oxide in the normal kidney. *Am J Physiol* 1997; 272: 561-578.
- 32-Pfeilschifter J, Kunz D, Mühl H. Nitric oxide: an inflammatory mediator of glomerular mesengial cells. *Nephron* 1993; 64: 518-525.

- 33-Moncada S. The L-arginine: nitric oxide pathway. *Acta Physiol Scand* 1992; 145: 201-227.
- 34-Ketteler M, Border WA, Nob NA. Cytokines and L-arginine in renal injury and repair. *Am J Physiol* 1994; 267: 197-207.
- 35-Kardon E. Caustic ingestion. *Emedicine Journal* 2001; 2: 2-11.
- 36- Bruno GR, Carter WA. Caustics. In: Judith E. Tintinalli, Gabor D. Kelen, J. Stephan Stopczynski, *Emergency Medicine*. Mc Graw Hill Company North Carolina –2000; 175: 1168-1174.
- 37-Kurtoğlu S. Zehirlenmeler Teşhis ve Tedavi. *Erciyes Üniversitesi Basımevi, Kayseri* 1992; 433-446.
- 38-Howell JM. Alkaline ingestions. *Annals of emergency Medicine* 1986; 15:820-825.
- 39-Lovejoy FH. Corrosive injury of the esophagus in children. *The New England Journal of Medicine* 1990; 6: 668-670.
- 40-Nuutinen M, Uhari M, Karvali T, et al. Consequences of caustic ingestions in children. *Acta Pediatr* 1994; 83: 1200-1205.
- 41-Liu AJ, Richardson MA. Effects of N-Acetylcysteine on experimentally induced esophageal lye injury. *Ann Otol Rhinol Laringol* 1985; 94: 477-482.
- 42-Kutlu T, Tümay G. Çocukluk çağında korozif madde içilmesi. *Hipokrat* 2001; 108: 317-322.
- 43-Sarfati E, Gossot D, Assens P, et al. Management of caustic ingestion in adults. *Br. J. Surg.* 1987; 74: 146-148.

- 44-Berthet B, Di Costanzo J, Arnaud C, et al. Influence of epidermal growth factor and interferon  $\gamma$  on healing of oesophageal corrosive burns in the rat. *British Journal of Surgery* 1994; 81: 395-398.
- 45-Berthet B, Castellani P, Assadourian R, et al. Early operation for severe corrosive injury of the upper gastrointestinal tract. *Eur J Surg* 1996; 162: 951-955.
- 46-Rabbert P, Preler L, Neubauer TH. Diagnostic and therapeutic management of esophageal and gastric caustic burns in childhood. *Eur J Pediatr Surg* 1993; 3: 202-205.
- 47-Zargar SA, Kochhar R, Nagi B, et al. Ingestion of strong corrosive alkalis: Spectrum of injury to upper gastrointestinal tract and natural history. *The American Journal Of Gastroenterology* 1992; 87: 337-341.
- 48-Çiftçi AO, Şenocak ME, Büyükpamukçu N, et al. Gastric outlet obstruction due to corrosive ingestion: incidence and outcome. *Pediatr Surg Int* 1999; 15: 88-91.
- 49-Ferguson MK, Migliore M, Staszak VM, et al. Early evaluation and Therapy for caustic esophageal injury. *The American Journal of Surgery* 1989; 157: 116-120.
- 50-Homan CS, Maitra SR, Lane BP, et al. Therapeutic effects of water and milk for acute alkali injury of the esophagus. *Annals of Emergency Medicine* 1994; 24: 14-19.
- 51-Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG. A controlled Trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophageus. *The New England Journal of Medicine* 1990; 323: 637-640.

- 52-Ball WS, Strife JL, Rosenkrantz J, et al. Esophageal strictures in children. Radiology 1984; 150: 263-264.
- 53-Tekant G, Eroğlu E, Erdoğan E, et al. Corosive injury-induced gastric outlet obstruction : A changing spectrum of agents and treatment. Journal of Pediatric Surgery 2001; 36: 1004-1007.
- 54-Kılıç AB. Uzmanlık Tezi Adana- 1994. Kostik Özofagus Yanığında Darlık Gelişmesini Önlemeye Yönelik Yöntemlerin İncelenmesi (Deneysel Çalışma).
- 55-Salzman AL. Nitric oxide in gut. New Horiz 1995; 3: 352-364.
- 56-Kaygusuz İ. Uzmanlık Tezi Elazığ- 1998. Özefagus Koroziv Yanıklarının İyileşmesinde İnterferon-  $\alpha$ -2b ve Octreotide Etkinliği.
- 57-Demirbilek S, Bernay F, Rızalar R, et al. Effects of estradiol and progesterone on the synthesis of collagen in corrosive esophageal burns in rats. Journal of Pediatric Syrgery 1994 29: 1425-1428.
- 58-Christesen HBT. Epidemiology and prevention of caustic ingestion in children. Acta Pediatr 1994; 83: 212-215.
- 59-Çavuşoğlu S. Uzmanlık Tezi İstanbul-1994. Deneysel Olarak Özofagusta Oluşturulan Koroziv Yanıkların Tedavi Sonrası Histopatolojik İncelenmesi.
- 60-Edmonson MB. Caustic Alkali ingestions by farm children. Pediatrics 1987; 79: 413-416.
- 61-Goldthorn JF, Ball WS , Wilkinson LG, et al. Esophageal strictures in children: treatment by serial balloon catheter dilatation. Radiology 1984 ; 153: 655-658.

- 62-London RL, Trotman BW, DiMarino AJ, et al. Dilatation of severe esophageal strictures by an inflatable balloon catheter. *Gastroenterology* 1981 ; 80: 173-175.
- 63-Myer CM , Ball WS, Bisset GS. Balloon dilatation of esophageal strictures in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 529-532.
- 64-Broor SL, Raju GS, Bose PP, et al. Long term results of endoscopic dilatation for corrosive oesophageal strictures. *Gut* 1993; 34: 1498-1501.
- 65-Coln D, Chang JHT. Experience with esophageal stenting for burns in children. *Journal of Pediatric Surgery* 1986; 21: 588-591.
- 66-Bingöl-Koloğlu M, Tanyel FC, Müftüoğlu S, et al. The preventive effect of heparin on stricture formation after caustic esophageal burns. *Journal of Pediatric Surgery* 1999; 34: 291-294.
- 67-Gehanno G, Guedon C. Inhibition of experimental esophageal lye strictures by penicillamine. *Archives of Otolaryngology* 1981; 107: 145-147.
- 68-Brzozowsky T, Konturek SJ, Sliwowski Z. Role of L-arginine, a substrate for nitric oxide-synthase, in gastroprotection and ulcer healing. *Gastroenteroloji* 1997; 32: 442-452.
- 69-Bedirli A, Sozuer EM, Muhtaroglu S, et al. The role of oxygen free radicals and nitric oxide in organ injury following hemorrhagic shock and reinfusion. *Int J Surg Investig* 2000; 2: 275-284.