



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

**DENEYSEL KORUZİF ÖZOFAGUS YANIK MODELİNDE
CURCUMİNİN KORUYUCU ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. İ. Kürşat GÜRLEK

UZMANLIK TEZİ

**TOKAT
2014**



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL KORUZİF ÖZOFAGUS YANIK MODELİNDE
CURCUMİNİN KORUYUCU ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. İ. Kürşat GÜRLEK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Mustafa KÜPELİ

TOKAT

2014

TEŐEKKÖR

Eđitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma imkânı bulduğum sayın hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç.Dr. Mustafa KÜPELİ'ye, asistanlık eğitimimin ilk yarısında çalışma fırsatı bulduğum Doç.Dr.Ali YEĞİNSU'ya ve Doç.Dr.Makbule ERĐİN'e, histopatolojik inceleme esnasında ki yardımlarından dolayı Yrd.Doç.Dr.Akgül ARICI'ya biyoistatistik sonuçlarının yorumlanmasında katkıda bulunan Öğr. Gör. Yunus Emre KUYUCU'ya, klinik ve ameliyathanede beraber çalıştığım tüm değerli doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr.İ.Kürşat GÖRLEK

Tokat 2014

ÖZET

Özofagus, gıdaların ağızdan mideye geçişini sağlayan yaklaşık 1-2 cm çapında, 20-25 cm uzunluğunda serozası olmayan musküler, tübüler bir organdır. Korozif maddelerin kaza sonucu alımı erişkinlerde ve daha sıklıkla çocuklarda karşılaşılan bir durumdur. Çocuklarda en sık kaza ile alımı görülürken erişkinlerde korozif madde içimi genellikle suicid amaçlı olmaktadır. Korozif madde alımından sonra hastaların %20-40'ında özofagus hasarı oluşur. Bu hasarın oluşumunda etkili olan faktörler korozif maddenin asit ya da alkali oluşu, konsantrasyonu ve alınan miktarıdır.

Özofagustaki hasarın belirlenmesi için ilk 24-48 saat içinde endoskopi yapılabilir. Yanığın derecesi endoskopik bulgulara göre belirlenmektedir. Özofagusta oluşan hasar akut ve kronik dönem olarak ikiye ayrılabilir. Akut dönem hasarı en iyi 1. gün saptanırken 4.günden sonra normale döner. Uzun dönem hasarı özofagusta gelişen nedbe dokusuna bağlı darlık şeklinde kendini gösterir ve en iyi 21-28.günlerde saptanır.

Biz bu çalışmamızda korozif etkisi kanıtlanmış bir kimyasal olan sodyum hidroksit alımını takiben akut dönemde oluşacak olan özofagus hasarını araştırmayı ve yemeklerde baharat olarak kullanılan Zerdeçal'dan izole edilen ve antienflamatuar, antimutajenik, antimetastatik, anjiogenez düzenleyici, nöroprotektif, antifungal, antibakteriyel, antiviral, antioksidan ve immünite düzenleyici fonksiyonları olan curcumin kullanarak önlenmesinin araştırılmasını planladık.

Anahtar Kelime: Özofagus, Korozif Madde Hasarı, Curcumin

ABSTRACT

The oesophagus is a non-serosal, tubular and muscular organ which is about 20-25 centimetres long, 1-2 centimetres diameter and it connects the [pharynx](#) to the [stomach](#). Oesophageal muscle pushes food down into the [stomach](#). Burn resulted from corrosive chemical agents that are taken orally for suicide especially in adults or accidentally in children. After corrosive chemicals are taken, 20-40% of the patients have got oesophageal injury. The effective factors of the oesophageal injury are; the formation of acid or alkaline corrosive substances occurs, the concentration and the amount received.

Oesophageal endoscopy within the first 24-48 hours of the damage done to determine the degree of burn. Damage in the esophagus can be divided into acute and chronic phases. The acute phase of injury is determined at 1st day mostly, after 4th day, findings return to normal. Long-term damage is esophageal stenosis which developed in the scar tissue shows best determined in 21-28th day.

In this study we demonstrated the corrosive effect of sodium hydroxide, a chemical that will occur in the acute period following receipt of esophageal injury prevention. We aimed to decrease the oesophageal damage by using curcumin, which has anti-inflammatory, anti-mutagenic, anti-metastatic regulators of angiogenesis, neuroprotective, anti-fungal, anti-bacterial, anti-viral, anti-oxidant and the regulatory functions of immunity.

Keywords: Oesophagus, Corrosive chemical agents, Curcumin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
KISALTMALAR	vii
TABLOLAR LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
RESİMLER LİSTESİ	x
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Özofagusun Yapısı	2
2.2 Özofagus Anatomisi	3
2.3 Özofagus Fizyolojisi	6
2.4 Evlerde Kullanılan ve Kostik Etkisi Olan Maddeler	8
2.5 Kimyasal Özofagus Yanıkları	11
2.6 Curcumin Hakkında Genel Bilgiler	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1 Deney Hayvanları	28
3.2 Curcumin Hazırlanma Tekniği	28
3.3 NaOH Hazırlanma Tekniği	28
3.4 Deney Protokolü	29
3.5 Deney Grupları	33
3.6 Histopatolojik İncelemeler	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	56
6. KAYNAKLAR	62

KISALTMALAR

- NaOH : Sodyum Hidroksit
ATP : Adenozintrifosfat
NO : Nitrit oksit
VIP : Vazoaktifintestinalpolipeptit
H₂SO₄ : Sulfirik asit
KOH : Potasyum hhidroksit
HCl : Hidrojen klorür
H&E : Hemotoksilen-eozin
MT : Masson-trikrom
İP : İntraperitoneal

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Korozif maddeler ve kullanılan formları	8
Tablo 2: Hafif ve orta şiddette olan hasarlarda semptomlar	15
Tablo 3: Şiddetli hasarda görülen semptomlar	15
Tablo 4: Di Costanzo Gradeleme Sistemi	16
Tablo 5: Türkyılmaz ve ark. tarafından yapılan histopatolojik değerlendirme yöntemi	35
Tablo 6: Grup 1'i oluşturan ratların histopatolojik değerlendirilmesi	36
Tablo 7: Grup 2'yi oluşturan ratların histopatolojik değerlendirilmesi	38
Tablo 8: Grup 3'ü oluşturan ratların histopatolojik değerlendirilmesi	41
Tablo 9: Grup 4'ü oluşturan ratların histopatolojik değerlendirilmesi	44
Tablo 10: Grup 1- Grup 2 SM Fisher's Exact Test	49
Tablo 11: Grup 1- Grup 2 MM Fisher's Exact Test	49
Tablo 12: Grup 1- Grup 2 TM Fisher's Exact Test	49
Tablo 13: Grup 1- Grup 3 SM Fisher's Exact Test	50
Tablo 14: Grup 1- Grup 3 MM Fisher's Exact Test	50
Tablo 15: Grup 1- Grup 3 TM Fisher's Exact Test	50
Tablo 16: Grup 1- Grup 4 SM Fisher's Exact Test	51
Tablo 17: Grup 1- Grup 4 MM Fisher's Exact Test	51
Tablo 18: Grup 1- Grup 4 TM Fisher's Exact Test	51
Tablo 19: Grup 2- Grup 3 SM Fisher's Exact Test	52
Tablo 20: Grup 2- Grup 3 MM Fisher's Exact Test	52
Tablo 21: Grup 2- Grup 3 TM Fisher's Exact Test	52
Tablo 22: Grup 3- Grup 4 SM Fisher's Exact Test	53
Tablo 23: Grup 3- Grup 4 MM Fisher's Exact Test	53
Tablo 24: Grup 3- Grup 4 TM Fisher's Exact Test	53
Tablo 25: Grup 2- Grup 4 SM Fisher's Exact Test	54
Tablo 26: Grup 2- Grup 4 MM Fisher's Exact Test	54
Tablo 27: Grup 2- Grup 4 TM Fisher's Exact Test	54

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Curcuminin keto formu	24
Şekil 2: Curcuminin enol formu	24
Şekil 3: Curcuma Longa bitkisinde bulunan 3 önemli curcuminoid	25
Şekil 4: Curcuminin metabolitleri	26
Grafik 1: Grup 2'yi oluşturan ratların histopatolojik değerlendirme parametrelerinin grafik analizi	40
Grafik 2: Grup 2'deki deneklerin histopatolojik inceleme sonucu özofagus hasarı açısından değerlendirilmesi	40
Grafik 3: Grup 3'ü oluşturan ratların histopatolojik değerlendirme parametrelerinin grafik analizi	42
Grafik 4: Grup 3'teki deneklerin histopatolojik inceleme sonucu özofagus hasarı açısından değerlendirilmesi	43
Grafik 5: Grup 3'ü oluşturan ratların histopatolojik değerlendirme parametrelerinin grafik analizi	45
Grafik 6: Grup 4'teki deneklerin histopatolojik inceleme sonucu özofagus hasarı açısından değerlendirilmesi	45
Grafik 7: Submukozal Kollajen Birikimine göre grupların kıyaslanması	46
Grafik 8: Submukozal Kollajen Birikimine göre gruplara dağılımı	46
Grafik 9: Muskularis Mukoza hasarına göre grupların kıyaslanması	47
Grafik 10: Muskularis Mukoza hasarına göre grup dağılımı	47
Grafik 11: Tunika Muskularis hasarı ve kollajen birikimine göre grupların kıyaslanması	48
Grafik 12: Tunika Muskularis hasarı ve kollajen birikimine göre grup dağılımı	48

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Curcumin(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)	29
Resim 2: NaOH (Merck,KGaA, Germany)	29
Resim 3: .Kullanılan anesteziik maddeler	30
Resim 4: Rata silikon idrar sondasının orogastrik yolla takılma işlemi	31
Resim 5: Altmış derece açıyla yatırılan ratakoroziif maddenin verilişii	32
Resim 6: Balonun proksimalindenkorosif maddenin geçişii için pencere açılan silikon idrar kateteri	33
Resim 7: Grup 1'e ait ratlardan örnek özofagus histolojik görüntüsü (HE X 40)	37
Resim 8: Hasarlanmayan özofagusun tabakaları (HE X 200)	37
Resim 9: Özofagusun yüzey epitelinde ülserasyon, kanama, tüm özofagus duvarında hasarlanma ve iltihabi hücre infiltrasyonu (HE X 100)	39
Resim 10: Özofagus yüzeyinde ülsere görünüm, submukozada hafif kollajen birikimi (MT X 100)	39
Resim 11: Tunika muskularistedejenere kas lifleri arasında hafif kollajen birikimi (MT X 100)	42
Resim 12: Submukozal kollajende artış (MT X 100)	44

1.GİRİŞ

Korozif özofagus yanıkları, sindirim sisteminin üst kısmında hızlı ve ilerleyici hasara neden olarak travmalara karşı dayanıksız ve oluşan komplikasyonların tedavisinin cerrahları en çok zorladığı organların başında gelen özofagusun ciddi bir hastalığıdır. Özofagus korozyonları çocuklarda kazara içilmesi, erişkinlerde ise özellikle intihar amaçlı içilmesi sonucu görülür. Korozif maddenin alımından çok kısa süre içinde önce mukozal hasar ardından ise derin doku hasarı meydana gelebilir. Fakat maruz kalınan korozif maddenin pH'sı, cinsi, yoğunluğu, yanığın oluşma yeri, dokuya temas ettiği süre ve miktarı doku hasarının şiddetini belirler (1-5). Alkali veya asitli korozif maddeler değişik mekanizmalar ile farklı organlarda yanık oluşturabilirler; genellikle asitli maddeler mideyi etkilerken, alkaliler özofagusu etkiler. Asitler içildiğinde ağrıya sebep olurlar ve bu yüzden yutulması zordur genellikle hemen çıkarılırlar. Alkali solüsyonlar ise tatsız ve kokusuz oldukları için koruyucu refleksler uyarılmadan kolayca yutulurlar (6).Bu nedenle asit veya alkali maddelerin yaptığı hasar oluşum mekanizması ve yol açtığı sonuçları açısından birbirinden farklıdır.

Alkalilere bağlı yaralanmalar asitlere kıyasla daha sık görülürler. Yapılan bir çalışmada korozif madde içen 108 hasta incelenmiş ve %72.2 alkali %27.8 asit içildiği görülmüş (7). Ciddi yanıklardan %75-90 alkaliler sorumludur. Alkaliler özofagus ve midenin tüm tabakalarında geniş infamasyon ve sabunlaşma ile karakterize likefaksiyon nekrozu yaparak lipoprotein membranlarda hasara neden olmaktadır. Çok kısa süre içinde özofagus mukozasında, submukozasında ve muskularis mukozada likefaksiyon nekrozuna yol açabilirler.

Yapılan çok sayıda deneysel ve klinik çalışmaya rağmen mortalite ve morbiditesi yüksek olan ve halk sağlığını ciddi anlamda tehdit eden özofagus korozyonlarının kesin bir tedavi protokolü oluşturulamamıştır. Curcumin uzun süredir tedavi ve baharat olarak kullanılan zerdeçaldan izole edilen bir maddedir. Birçok farklı alanda çalışma yapılsa da özofagus korozyonları üzerine yapılmış bir çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır. Çalışmamızda NaOH ile özofagus korozyonu oluşturulan deneklere farklı konsantrasyonlarda curcumin verilerek histopatolojik yöntemle özofagus hasarının kontrol grubuna göre kıyaslanması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Özofagusun Yapısı

Özofagus duvarı şu yapılardan oluşmaktadır:

i.Tunika Mukoza: Özofagus lümenini saran en içteki müköz tabaka, muskularis mukoza, lamina propriya ve çok katlı yassı epitelden oluşmuştur. Muskularis mukoza longitudinal seyirli kaslardan oluşmuştur. Alt uçta, son 2–3 cm'lik terminal özofagusta, mukoza çok fazla sayıda transvers şekilde kıvrımlar içerir. Lümenin disfonksiyonunda tüm bu kıvrımlar kaybolur. Lamina propriya elastik ve kollajenöz lif ağlarından oluşmuştur. Epitele doğru mikroskopik papillalar oluşturur.Lamina propriada küçük vasküler yapılar seyrek bir lenfatik doku ve mideye yakın bölümde mukus salgılayan kardiya glandlarına benzeyen glandları da içerir.

ii. Tela Submukoza:Gevşek bağ dokusundan meydana gelir ve kollajen lifler, vasküler yapılar, lenf kanal ağları, sinirler ve derin müköz glandları içerir. Bezlerin ve düz kasların işleyişini idare eden plexus nervorum submukozus (Meissner pleksusu) da bu tabakada bulunur. Özofagus glandları mikst tip ve küçük dallanan yapıdadır. Salgı kanalları müskularis mukozaya açılır (8).

iii. Tunika Muskularis: Musküler tabaka kontraksiyonları yutma işleminde görev alır. Özofagus duvarında iki farklı kasa tabakası bulunur: İçte sirküler, dışta longitudinal. Longitudinal kas tabakası krikoid kıkırdağın üst kenarından ve m.arytenoidea'yı örten sağlam bir submukozal doku olan tendo cricoesophageus'tan kaynaklanır. Longitudinal kaslar, özofagus duvarını kesintisiz olarak saran çok sayıda, yassı, ince kas demetlerinden meydana gelir. Kas lifleri özofagustan mide girişine kadar gelirler ve bu kas lifleri midenin ön ve arka duvarlarında kısmen transvers şekilde seyrederek. Özofagogastrik bileşmeden sonra longitudinal kaslar mide duvarındaki kaslarla devam ederler. Sirküler kaslar, farinks kaslarının en aşağıdaki parçası ve yutmanın istemli kontrolünün en alt noktası olan m.cricopharyngeus'un devamı niteliğindedir. Krikoid kıkırdak seviyesinden başlar ve özofagusu tümüyle sararak aşağı doğru devam ederler. Bu kaslar üst üste binmiş halkalar şeklindedirler. Distal özofagusta sirküler tabakanın iç yüzünde, mukoza ve

submukoza'nın altında görülebilecek olan biraz daha farklı, iplik benzeri kas lifleri vardır. Bunlar kısa, ince, seyrek, düzensiz dağılımlı, X veya Y şeklinde sonlanan liflerdir. Fakat bu lifler hiçbir zaman devamlılık gösteren bir tabaka ve fasiküler bir ağ oluşturmazlar (9, 10).

iv. Tunika Adventisya:Sıkı olmayan bağ dokusundan oluşur, özofagusu örter ve çevre yapılara bağlar. Abdominal kısmı periton ile örtülüdür. Paraözofageal dokuyu, küçük damarları, lenfatik kanalları ve sinir liflerini içerir (8, 11).

2.2 Özofagus Anatomisi

Özofagus 25cm uzunluğunda farinksi mideye bağlayan dinamik, musküler ve tübüler bir organdır. Serozası olmayıp üst sınırı 6.servikal vertebra hizasında krikoid kıkırdağın alt sınırından başlayan, 10. torakal vertebra seviyesinde diyaframı geçerek 11.torakal vertebra hizasında midenin kardiasında sonlanır. Yetişkinlerde boş özofagusun çapı 1-1.5cm olup lümen hava ile doldurulduğu zaman 2.5-3cm çapa ulaşır. Özofagus sindirim kanalının apendiks vermiformisten sonra en dar bölümüdür. Seyri boyunca uzunluğuna 2 eğrilik gösterir. Başlangıçta orta hatta seyrederken boyun köküne inince hafif sola kayar. 6. torakal vertebra seviyesinde yavaş yavaş orta hatta geçer ve 7. torakal vertebra hizasında tekrar hafif sola kayar. Diyafragmada hiatus özofagusta öne geçer.

Özofagusun 4 yerde darlığı mevcuttur. Birinci darlık başlangıçta, 2.darlık arkus aortayı çaprazladığı yerde, 3. darlık bronkus principalis sinistra ile çaprazlaşma yerinde, 4. darlık ise diyafragmadan geçtiği yerde bulunur. Bunlardan birincisi yani başlangıç yeri, en dar yeri olup yaklaşık 1.5cm kadardır. Üst kesici dişlerden itibaren 1. darlık 15cm, 2.darlık 23.5 cm, 3.darlık 27.5cm, 4.darlıkta 40cm uzaklıkta bulunur (12,13).

Özofagus pars servikalis, pars torakalis ve pars abdominalis olmak üzere 3 parçaya ayrılır.

Servikal Özofagus

Ön tarafında trakea bulunur ve buna gevşek bağ doku ile bağlanmıştır. Nervus laryngeus rekürrens, trakea ve özofagus arasındaki oluktan yükselir. Arkasında kolumna vertebralis yer alır. Yan taraflarında a. karotis kommunis ve glandula tiroidea ile komşudur. Trakea ile yakın komşuluğu nedeniyle özofagus perforasyonu oluştuğunda trakea özofagial fistüller görülebilir. Ayrıca sol tarafında duktus torasikus bulunur (10,12-14).

Torakal Özofagus

Torakal özofagus, 2. ve 10. torakal vertebralar arasında uzanan, üst sınırı incisura jugularis seviyesinde, alt sınırı ise diyaframın hiatus özofagusundan geçirilen yatay bir plan düzeyindedir. Mediastinum süperiorda; posteriorunda torakal vertebralar, anteriorunda ise trakea bulunur. Mediastinum posteriora aortanın sağ arka tarafından geçer. Aorta özofagusun sol tarafında bulunurken daha sonra posterioruna geçer. Özofagus diyaframdan geçmeden önce belirgin bir genişleme gösterir ve 10. torakal vertebra hizasında hiatus özofagustan geçerek midenin kardiyasına ulaşır.

Ön tarafında trakea, bronkus principalis sinister, sol atrium ve diyafram bulunur. Arka tarafında torakal vertebralar, musculus longus colli, sağ a. interkostalisler, duktus torasikus, v. hemiazigos ve son bölümün arkasında aorta bulunur. Sol tarafında mediastinum süperiorda; arkus aortanın son kısmı, a. subklavya sinistra, duktus torasikus ve sol akciğeri kaplayan plevra, trakea ve özofagus arasındaki olukta ise sol n. laryngeus rekürrens uzanır. Sağ tarafında plevra ile kaplı sağ akciğer ve vena azigos bulunur. Radiks pulmonarislerin altında sol n. vagus özofagusun önünde, sağn. vagus özofagusun arkasındadır. Bu iki sinir özofagus çevresinde sempatik lifler ile birleşerek pleksus özofagus adı verilen bir sinir ağı oluşturur. Mediastinum posteriourun alt bölümünde duktus torasikus özofagusun sağ tarafında bulunur, yukarıya çıktıkça arka tarafına geçer, 4-5. torakal vertebra hizasından sol yanına geçerek yukarıya doğru devam eder. Bazı hastalarda diyaframın üzerinde özofagusun sağında bursa infrakardiyakus adı verilen küçük seröz bir kese bulunabilir.

Torakal özofagusun aorta ile yakın komşuluğu nedeniyle özofagus perforasyonlarında aorta-özofageal fistüller görülebilir

Abdominal Özofagus

Özofagus diyaframın arka kısmında 10. torakal vertebra hizasında hiatus özofagustan geçerek karın boşluğuna girer. Yaklaşık 1-2cm uzunluğunda olan bu en kısa bölüm processus ksifoideus ve 10. torakal vertebra seviyesinde, orta çizginin hafif solundadır. Karaciğerin sol lobunun arka yüzündeki impresyo özofageada yer alır. Bu bölümün sadece ön ve sol tarafı periton ile kaplıdır. Arkada aorta abdominalis ve trunkus vagalis posterior, sağda karaciğerin lobus kaudatusu, solda midenin fundusu, önde karaciğerin lobus hepatis sinisterin arka yüzü, trunkus vagalis anteriorun komşuluğundadır (12, 13,15).

Özofagusun Damar ve Sinirleri

Özofagusun kendisine ait arter, ven ve lenfatikleri yoktur. Bu yüzden damarları çevre dokuların arter, ven ve lenfatiklerinden köken alır. Özofagusun servikal kısmını, sağ ve sol superior ve infeior tiroid arterlerden gelen vasküler dalları besler. Torakal kısım aort ve bronşial arterlerden beslenirken abdominal kısım ise arteria gastrica sinistra ve arteria phrenica abdominalis sinistra tarafından beslenir.

Özofagusun venleri submukoza ve özofagusun dışında 2 ağ oluştururlar. Özofagus üst bölümün venöz drenajı bu ağ yardımı ile v. thyroidea inferior, v. azygos, v. hemiazygos yoluyla v.cava superiora dökülür. Özofagus alt kısım ise v. gastrica sinistra aracılığı ile v. portaya drene olur.

Özofagusun lenfatik drenajı, lamina propria ve submukozadaki zengin lenfatik damar ağı ile bunların birleştiği musküler ve adventisiyal lenfatik damarlarla olur. Musküler tabaka lenfatikleri longitudinal şekilde uzanırlar. Bu nedenle karsinomların intramukozal ve submukozal yayılımı sıklıkla bulunur.

Servikal segmentteki lenfatikler internal juguler ve üst trakeal lenf nodlarına, torasik özofagus lenfatikleri üst, orta ve alt mediastinal lenf nodlarına drene olur. Abdominal segmentin lenfatik drenajı ise superior gastrik, çölyak, ana hepatic arter, splenik arter çevresindeki lenf bezi gruplarına olmaktadır.

Özofagusun sinirleri turunkus sempatikus ve her iki n. vagustan gelir. Özofagusun üst 1/3 kısımdaki çizgili kas innervasyonu n.laryngeus rekurrensler tarafından sağlanır. Bu bölüme aynı zamanda 9-11. kafa çiftlerinden ve turunkus sempatikustan dallar gelir. Parasempatik lifler n.vagustan gelir ve özofagusun peristaltizmi ve submüköz tabakada yer alan bezlerin salgılarını düzenler. Sempatik lifler ise turunkus sempatikusun torasik bölümünden gelir. Gastrointestinal sistemde sempatik uyarı sekresyon ve motor aktivite inhibisyonu yaparken, sfinkterde ve kan damarlarında konstruksiyon oluşturur (16).

2.3 Özofagus Fizyolojisi

Özofagus alınan gıda maddelerinin farinksten mideye taşınmasını sağlayan bir kanal görevi yapar. Özofagus fizyolojisi hakkındaki bilgiler büyük oranda organ içindeki basıncın saptanmasını ve kaydedilmesini sağlayan manometrik tetkikler sayesinde elde edilmiştir. Trigeminal, glossofaringeal ve vagus sinirlerinin afferent uyarılarıyla başlayan yutma işleminin ve 3 fazı vardır. Efferent lifler trigeminal, glossofaringeal ve hipoglossal sinirlerin içinde farinks kaslarına gelir. Yutmanın birinci fazı olan istemli faz yutma işlemini başlatır. Dilin yukarıya ve geriye doğru basıncı ile lokma sıkıştırılır ve dil lokmayı farinkse doğru iter. Yutma işlemi bundan sonra hemen hemen tamamen durdurulamaz biçimde ilerler. Yutmanın farinks fazı istemsiz fazdır ve lokmanın farinksten özofagusa geçişini sağlar. Lokma ağzın gerisine itildiği zaman yutma reseptör alanları uyarılır ve buradan doğan impulslar farinks kaslarında bir dizi otomatik kasılmaya yol açar. Bu sırada epiglottis trakeayı kapatarak besinlerin solunum sistemine girişini önler; özofagus açılır ve farinksten başlayan peristaltik dalga besini faringoözofagial sfinkterin açılmasını takiben özofagusa iter. Bu işlemlerin tamamı 1-2 saniye içerisinde gerçekleşir. Yutmanın 3. fazı özofagus fazıdır ve besinin mideye geçişini sağlar. Üst özofagus sfinkteri istirahat basıncı 20-80mmHg olan yaklaşık 3cm uzunluğunda bir bölgedir. Yutma sırasında gevşeyen bu bölge besin geçişini takiben 50-100cmH₂O basıncında kasılarak 3-5cm/sn hızında bir basınç dalgası oluşturur. Bu peristaltik dalga ve yerçekiminin etkisi ile lokma özofagus içerisinde mideye doğru ilerler. Alt özofagus sfinkteri ise istirahat halinde 20-30mmHg basınçla kapalı durumdadır. Esas

fonksiyonu gıdaların özofagusa geri kaçışını önlemek olan bu sfinkter vagal liflerde salınan asetilkolin ile kasılır; ATP (adenozin trifosfat), NO (nitrik oksit) ve VIP (vazoaktif intestinal polipeptid)ile gevşer. Eğer bu primer peristaltik hareketler yiyeceklerin mideye ulaşması için yeterli olmazsa yiyeceklerin özofagusta oluşturduğu gerilim ile oluşan sekonder peristaltik dalga oluşur. Sekonder peristaltik hareket özofagusun intrensek nöronları ile kontrol edilir (17).

2.4 Evlerde Kullanılan ve Özofagusa Kostik Etkisi Olan Maddeler

Tablo 1: Korozif maddeler ve kullanılan formları

KOSTİK MADDE	CİNSİ	TİCARİ ŞEKLİ
Asitler	Sülfirik asit	Piller Endüstriyel temizleyiciler Metal kaplama
	Oksalik asit	Tiner Metal temizleyiciler
	Hidroklorik asit	Çözücüler Tuvalet temizleyiciler
	Fosforik asit	Tuvalet temizleyiciler
Alkaliler	Sodyum karbonat	Sabun yapımı
	Sodyum hidroksit	Lavabo açıcılar Disk piller Fırın temizleyiciler
	Potasyum hidroksit	Yağ çözücüler
Amonyak	Amonyum hidroksit	Ev temizleyicileri
Deterjanlar (Ağartıcılar)	Sodyum hipoklorit	Çamaşır suları, temizleyiciler
	Sodyum polfosfat	Endüstriyel deterjanlar
Protoplazmik zehirler (Alkaloid asitler)	Formik asit	Turşu yapımı
	Asetik asit	
Condy Kristalleri	Potasyum permanganat	Dezenfektan, saç boyası

Deterjanlar, Sabunlar, Şampuanlar

Bu gruba giren ürünler non-iyonik veya anyonik yüzey aktif maddelerdir.

a) Non-iyonik yüzey aktifleri: Yağ alkollerinin etilen oksit ile kondensasyonu sonucu oluşan alkil etoksilat, alkil fenoksi polietoksi etanol, polietilen glikol stearat gibi ürünlerdir.

b) Anyonik yüzey aktifleri: Alkil sodyum sülfat, alkil sodyum sülfonat, dioktil sodyum sülfosüksinat, lineer alkil benzen sülfonat gibi yağ asitlerinin sodyum, potasyum ve amonyum tuzlarıdır.

Klinik etkileri

Bu ürünlerin alımına bağlı bulantı, kusma, ishal ve bunlara ikincil dehidratasyon; elektrolit bozuklukları, hipokloremik alkaloz, ve metabolik asidoz gelişmektedir. Solunum yollarına aspire edilmesi halinde üst solunum yollarında ödem ve solunum sıkıntısı oluşturabilir. Bulaşık makinesi deterjanları gibi düşük oranda fosfat içeren deterjanlar daha alkali yapıdadırlar ve ağız-özofagus yanıklarına neden olurlar. Kostik maddenin göze temasında genellikle sadece geçici irritasyon olur, kalıcı hasar oluşmaz. Özellikle fosfat içeren deterjanlar gözü daha çok etkilemektedir. Deterjanın deriye sürekli teması, deride kuruma, dermatit ve egzamaya yol açmaktadır. Bulaşık makinesi deterjanları; sodyum karbonat, sodyum silikat ve sodyum tripolifosfat gibi maddelerin ilavesiyle daha alkali hale getirilmiş deterjanlardır. Bunlar katı granül veya sıvı şeklinde olabilirler ve pH'ları 10.5-13 arasındadır.

Aşındırıcı Temizleyiciler

Ağartıcı içermeyen mekanik temizleyiciler non-toksiktir, el sabunlarının kusma ve ishal gibi hafif sistemik etkileri vardır. Elde yıkama için kullanılan bulaşık deterjanları da yine el sabunları gibi kusma ve ishale yol açarlar. Bulaşık makinesi deterjanları ise ciddi yanıklara neden olabilirler.

Yumuşatıcılar

Bu gruba giren ürünler, kuaterner amonyum yapısında bileşikler olup katyonik maddelerdir. Katyonik deterjanların anyonik ve non-iyonik olanlara göre

sistemik toksisiteleri fazladır. % 7,5'un üzerindeki konsantrasyonlarda ağız, farinks ve özofagusta yanık oluşturabilirler.

Klinik etkileri

Mide bulantısı, kusma, diare, cilt nekrozu, dermatit, metabolik asidoz, konvülsiyonlar, hepatik nekroz, methemoglobinemi, akciğer ödemi, bronkospazma neden olabilirler. Göze temasında % 0,1'lik konsantrasyonlarda hiçbir etki oluşmazken % 10'luk solüsyonlarda ciddi korneal hasar gelişebilir.

Ağartıcılar

Çamaşır suyu (sodyum hipoklorit) % 3-6 (genellikle % 5,4) arası değişen konsantrasyonlarda kullanılan bir temizlik maddesidir. Konsantrasyonu ve etkilenme süresine bağlı olarak hafif iritan veya kostik etki gösterebilir.

Kimyasal Çözücü Temizlik Ürünleri

Kireç çözücüler (NaOH), yağ çözücüler (NaOH), lavabo açıcılar (NaOH, KOH), tuvalet temizleyiciler (H₂SO₄, HCl) kuvvetli alkali veya asit özellikteki maddelerdir. Temas ettikleri dokuda ciddi hasara neden olurlar. Sindirim sisteminde ciddi yanıklara hatta perforasyonlara, gözde ve deride ciddi yanıklara neden olurlar.

Sodyum Hidroksit (NaOH)

Kuvvetli alkali yapıdadır. pH 11,5 ve üzerinde ciddi özofagus hasarı yapar. İçilmesi halinde stridor, kusma, hipersalivasyon ve karın ağrısı ile birlikte ciddi özofagus yanıklarına sebep olur. Kronik dönemdegastrointestinal sistemde fistül, darlık ve karsinomlarayol açabilir. İnhale edilmesi durumunda üst solunum yollarında ödem, solunum yetmezliği, pulmoner ödem ve pnömoni gelişir. Göze temasında ciddi konjonktival iritasyon, kornea epitelinde hasar, görme kaybı ve perforasyona neden olabilir. Hipotansiyon ve taşikardi şiddetli gastrointestinal kanama ve nekroz mevcutsa gelişebilir.

Sülfürik asit (H₂SO₄)

Sülfürik asit deri, göz, burun, mukozal membranlar, solunum sistemi ve sindirim sistemine iritan bir maddedir. Sülfürik asitin inhalasyonu halinde burunda,

boğazda gıcık hissi; öksürük, bronkospazm, nefes darlığı ve pulmoner ödem gelişebilir. İçilmesi durumunda kanama, nekroz, sindirim sisteminde perforasyonlar ve ani dolaşım kollapsı oluşabilir. Hemoraji, darlık ve fistül geç etkileri arasında bulunur. Cilde temasında şiddetli hatta hayatı tehdit edici yanıklara neden olabilir. Sülfürik asitin göze temasında eğer düşük konsantrasyonlardaysa sadece irritasyon, lakrimasyon, konjonktivit oluşur. Yüksek konsantrasyonlardaise korneal yanıklar, görme kaybı ve göz küresinin delinmesi ortaya çıkabilir.

Amonyaklı Bileşikler

Günlük hayatta kullanılan temizlik maddelerinin bir kısmında % 3 ila %10 arasında değişen konsantrasyonlardaamonyak bulunmaktadır. Bu bileşikler üst solunum yolları ve göze iritan maddelerdir. Oral alınımı dudak, ağız ve özofagusta yanıklara yol açabilir.

Saat Pili

Piller genel yapıları açısından; civa oksit, manganezdioksit, gümüş oksit, çinko, lityum içerirler. %45 gibi yüksek konsantrasyonda KOH içeren bu piller sızıntı yaptığı durumlarda çok kısa süre içinde özofagusta perforasyona yol açabilir. Ayrıca elektrik yanığı etkisi de yapabilirler (18, 19, 20).

2.5 Kimyasal Özofagus Yanıkları

Fizyopatoloji

Korozif madde alımı sindirim sisteminin üst kısmında hızlı, ilerleyici yanıklara neden olur. Bu durum korozif özofajit olarak adlandırılır (21). Özofagus, travmalara karşı dayanıksız ve oluşan komplikasyonların tedavisinin cerrahları en çok zorladığı organların başında gelir. Özofagus korozyonları çocuklarda kazara içilmesi, erişkinlerde ise özellikle intihar amaçlı içilmesi sonucu görülür. Karaoğlu tarafından yapılan bir çalışmada korozif madde alımı sonrası başvuran 108 hasta incelenmiştir. Bu hastaların %45.4'ü erkek %54.6'sı kadınlardan oluşturduğu görülmüştür (7). Erişkin yaş grubundaki hastaların %71.3'ü yanlışlıkla %28.7'si ise intihar amaçlı korozif madde içmiştir. İntihar amaçlı korozif madde içen hastaların

%16.3'ü erkek kazara içenlerin ise %83.7'si erkek olarak bulunmuştur(7).Yine ülkemizde pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada retrospektif olarak incelenen 394 korozif madde içen olgunun %62.2'si erkek %38.8 kız olarak tespit edilmiş ve bu olguların %43.6'sının çamaşır suyu içtiği görülmüş. Korozif maddenin alımından saniyeler sonra mukozal hasar dakikalar içinde ise derin doku hasarı meydana gelebilir. Alınan korozif maddenin pH'sı, cinsi, yoğunluğu, yanığın oluşma yeri, dokuya temas ettiği süre ve korozif maddenin miktarı; doku hasarının şiddetini belirler. (1-5).Ülkemizde pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada çamaşır suyu içen 104 hastanın semptomu olan 54'üne endoskopi yapılmış ve 45 hasta normal bulunmuş yağ çözücü içen 100 hastanın ise 90'ına endoskopi yapılmış ve sadece 25 hasta normal bulunmuş (22). Oral alınan maddenin katı veya sıvı olduğunun bilinmesi temas süresi hakkında bilgi verir. Katı gıdalar orofaringeal bölgeyi daha fazla etkilerken, sıvı gıdalar özofagusta daha yaygın hasara neden olurlar. Alkali veya asitli korozif maddeler değişik mekanizmalar ile farklı organlarda yanık oluşturabilirler. Çoğu zaman asitli maddeler mideyi etkilerken alkaliler özofagusu etkiler. Asitler içildiğinde ağrıya sebep oldukları için yutulması zordur ve hemen çıkarılırlar. Alkali solüsyonlar tatsız ve kokusuz oldukları için koruyucu refleksler uyarılmadan kolayca yutulurlar (6).

En kuvvetli baz lityum hidroksit (LiOH) iken diğer kuvvetli bazlar; sodyum hidroksit (NaOH), potasyum hidroksit (KOH), kalsiyum hidroksit (Ca(OH)₂), amonyum (NH₃) ve baryum hidroksittir (BaOH). Ciddi özofagus yanığına en sık neden olan maddeler, kuvvetli bazlar olan NaOH ve Na₂HCO₃'tür. NaOH, kolay bulunabilen ve ucuz olduğu için sık kullanılan hijyenik temizlik ürünüdür (23).

Asit veya alkali maddelerin yaptığı hasar oluşum mekanizması ve yol açtığı sonuçları açısından birbirinden farklıdır. Asitlere bağlı yaralanmalar da, vasküler tromboz ve çevre bağ dokusunda konsolidasyona neden olan yüzeysel koagulasyon nekrozu oluşur. Bu koagulasyon nekrozu ile oluşan skar dokusu asidik maddenin mukoza altına geçmesini engeller. Ancak hidroklorik asit bir istina olarak alkaliler gibi likefaksiyon nekrozu oluşturur(3).Asitli maddeler alındığında ağızda ağrıya neden olurlar ve bu sebeple az miktarda içilirler. İntihar girişimlerinde asitli maddenin alınma miktarı fazla olabilir, bu durumda asitli madde midede hasara sebep olur. Farinks ve özofagus epiteli asit asit yanıklara nispeten dirençlidir.

Olguların %6-20'sinde özofagus etkilenir(24).Hasarlanma özellikle özofagusun daraldığı ve koroziif maddenin tutulduğu seviyelerde olur. Buna rağmen yüksek konsantrasyonlu sülfirik ve hidroklorik asidin özofagus mukozasına penetre olarak, olguların %50'sinde ciddi hasara neden olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur(25).Farklı bir çalışmada ise asit veya alkali içen vakalar arasında özofagus hasarı açısından farklılık olmadığı saptanmıştır (26). Asit madde alımı sırasında hasta aç ise, fundusta birikebileceği gibi küçük kurvatürden antruma kadar ilerleyip antrumdagöllenebilir ve burada yanık oluşturabilirler(1,27). Hastalarda sıklıkla pilorospazm geliştiği için duodenuma nadiren geçiş görülse de %20 oranında etkilendiğini gösteren yayınlarda mevcuttur(4).

Alkalilere bağlı yaralanmalar asitlere kıyasla daha sık görülürler. Yapılan bir araştırmada koroziif madde içen 108 hasta incelenmiş ve %72.2 alkali %27.8 asit içildiği görülmüş (7). Belirgin yanıklarda %75-90 alkaliler sorumludur. Alkali maddeler özofagus ve midenin tüm tabakalarında geniş infamasyon ve sabunlaşma ile karakterize likefaksiyon nekrozu yaparak lipoprotein membranlarda hasara neden olmaktadırlar. Saniyeler içinde özofagus mukozasında, submukozasında ve muskularis mukozada likefaksiyon nekrozuna yol açabilirler. Hatta kedilerde yapılan deneysel bir çalışmada %30.5 konsantrasyondaki NaOH çözeltisinin 1 ml'sinin özofagus epiteline 1 saniye teması halinde özofagus duvarında perforasyona yol açabileceği gösterilmiş(3,28). Alkali maddelerin vücut dokularına hızlı yayılabilmesi, içerdiği hidroksil radikalinin nükleik asit, protein ve fosfolipid gibi esansiyelintrasellüler partiküllerde bulunan serbest hidrojen iyonuna hızla bağlanmasından kaynaklanır. Alkalilerde toksik etkiyi bu OH⁻ iyonu sağlarken asitler de H⁺ iyonu toksik etki gösterir (4). Mukozadaki inflamasyona, nekroza katkıda bulunan vasküler tromboz ve takip eden bakteriyel kolonizasyon eşlik eder. Alkali maddelerin pH'sı ne kadar yüksekse yıkıcı etkiside o kadar fazla olur. Özofagus ülserasyonunda kritik pH değeri 12.5'tir.

Klinik

Korozif madde alımına bağlı hem akut hemde kronik dönemde sorunlar gelişebilir. Akut dönemde gelişen sorunlar korozif özofajit, gastrit, bulbit, özofageal ve gastrik perforasyonlar ve perforasyona bağlı gelişen mediastinit/peritonit, epiglottitis, larinks/trakea ödemi, pnömoni/abse, ampiyem ve şok sayılabilir. Hasarın lokalizasyonu ve gelişen semptomlar Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir. Kronik dönemde gelişen sorunlar ise özofagus/antrumda darlık, hiatus hernisi, özofagus/mide kanseri gelişmesidir. Kostik yaralanmaların %15-%38'inde disfaji görülür ve özofagus darlığı gelişebileceğinin göstergesidir. Fakat yapılan farklı bir çalışmada korozif madde alımı sonrasında disfaji şikayeti ile hastaneye başvuran 106 hastanın %75'inde hafif düzeyde hasar olduğu veya hiç hasar olmadığı gösterilmiştir (29).Kronik dönemde görülen erken doyma, kilo kaybı ve progresif kusma gastrik obstrüksiyonun belirtileridir (16, 30, 31).

Özofagus ve mide hasarı orofaringeal muayenesi normal olan hastaların %20-45'inde gelişebilir (32,33). Hastanın şikâyetleri ve fizik muayene bulguları yaralanmanın ciddiyeti ile uyumlu olmayabilir. Ağız içinde görülen yanık korozif madde içildiğine dair önemli bir bulgu olsa da hasarın şiddetini göstermesi açısından kullanılabilir bir parametre değildir. Yapılan bir çalışmada ağız içinde yanık görülmeyen hastaların %10-30'unda özofagusta yanık olduğu gösterilmiştir (1). Benzer şekilde yapılan farklı bir araştırmada korozif madde içilmesi sonrası değerlendirilen 489 çocuğun ağız içinde yanığı olmayanlarının %45'inde ciddi özofagus hasarı gösterilmiş (34). Posterior faringeal ve laringeal ödem solunum güçlüğüne neden olabilir. Solunum sıkıntısı ilk 24 saat içinde tam oluşmayabilir bu nedenle korozif madde alımını takiben hastalar ilk 24 saat hastanede yakın gözetim altında tutulmalıdırlar. Yapılan bir çalışmada pediatrik yaş grubundaki 134 hasta özofagus hasarı açısından yüksek ve düşük dereceli olarak ikiye ayrılmış ve sık görülen bulgu, belirti ve beyaz küre sayısı değerlendirilmiş; klinik bulgular ile özofagus yaralanma şiddeti arasında ilişki olduğu gösterilmiş (35). Şiddetli ağrısı olan, solunum sıkıntısı tarifleyen, batında hassasiyeti olan, taşikardisi, lökositozu, olan hastalarda organ perforasyonu gibi hayati tehdit edici bir komplikasyon geliştiği akla gelmelidir (1, 24, 36,37).

Tablo 2: Hafif ve orta şiddette olan hasarlarda semptomlar

Oral/Faringeal	Laringeal	Özofageal	Gastrik
Ağrı	Ses kısıklığı	Disfaji	Karın ağrısı
Odinofaji	Afoni	Odinofaji	Kusma
Mukoza ülserasyonu	Stridor	Göğüs ağrısı	Hematemez
Salivasyon artışı		Sırt ağrısı	
Dilde ödem			

Tablo 3: Şiddetli hasarda görülen semptomlar

Hava yolu obstrüksiyonu	Aspirasyon	Perforasyon
Stridor	Öksürük	Ağrı
Ajütasyon	Hipoksi	Taşikardi
Siyanoz	Ateş	Ateş
Hipoksi	Lökositoz	Lökositoz
		Şok

Tanı

Korozif madde içme şüphesi ile getirilen her hastanın genel durum değerlendirilmesinin yapılması gerekir. Hastadan detaylı bir öykü almak içilen maddenin cinsinin ve miktarının belirlenmesi açısından çok önemlidir, fakat özellikle çocuklarda bu mümkün olmamaktadır. Mümkünse içilen madde istenmeli ve yakıcı maddenin kimyasal özellikleri tespit edilmelidir. Hastanın içtiği miktarın belirlenmesi de bu sayede mümkün olabilir. Fizik muayene sırasında hastanın ağız çevresinin, ağız içinin, dudakların muayenesinden sonra gerek görülürse larinks ve fariks muayenesi de yapılmalıdır. Fizik muayene sırasında hastanın vücudunda veya kıyafetlerinde korozif maddeye bağlı yanık veya renk değişikliği de tespit edilebilir (1, 2, 19, 38-40).

Daha önce de belirtildiği gibi hikâye ve fizik muayene özofagus hasarının şiddetini belirlemede yetersiz kalmaktadır; bu yüzden tanı koydurucu en önemli yöntem özofagoskopi ilk 24-48 saat içinde yapılmalıdır (19). Fakat korozif madde

içtiği şüpheli olan, klinik belirtileri olmayan çocukların sıvı gıdaları sorunsuz aldıkları görülürse endoskopi yapılmayabileceğini söyleyen yazarlar vardır(40, 41).Yine benzer bir çalışmada çamaşır suyu içen çocuklarda nadiren şiddetli hasar görülmesi nedeniyle endoskopiye gerek olmadığı belirtilmiştir (40, 42,43). Ancak çamaşır suyu içtikten sonra striktür geliştiğini söyleyen yayınlar da mevcuttur (44). Üst solunum yollarında yanık olduğu düşünülen hastalarda rijit endoskoplar yerine fleksibl endoskoplar tercih edilmeli ve endoskopi genel anestezi altında yapılmalıdır(45).Erken dönemde yapılan endoskopi sırasında yanık görüldüğü seviyede durulmalı ve perforasyon riski nedeniyle işlem sonlandırılmalıdır (19).Hastada stridor ve faringeal yanık mevcutsa havayolu obstrüksiyonunu arttırma riski nedeniyle erken özofagoskopi yapılmamalıdır. Bu gibi durumlarda fiberoptik laringoskopi yapılabilir (1,22, 38,46-49).

Fleksibl özofagoskopide yanığın derinliği tam olarak gösterilemese de yanığın evrelendirilmesinde Di Costanzo ve ark. tanımladığı derecelendirme sisteminin kullanılması yanığın şiddetinin tarif edilmesinde fikir birliği sağlayabilir (18) (Tablo 4).

Tablo 4: Di Costanzo Gradeleme Sistemi

Grade	Bulgular
Grade 0	Normal mukoza
Grade 1	Mukozal ödem ve hiperemi
Grade 2a	Frajil hemorajik mukoza, erozyon, eksudatif membranlar, yüzeysel ülserler
Grade 2b	Evre 2a'ya ilave olarak derin ve çepeçevre saran ülserler
Grade 3a	Yer yer nekroz alanları, siyah-gri renkli alanlar
Grade 3b	Yaygın nekroz

Radyolojik çalışmalar akut dönemde komplikasyonların gösterilmesinde faydalıdır. Bu dönemde çekilecek olan iki yönlü akciğer grafi, ayakta direk batın grafisi özofagus veya mide perforasyonunu gösterebilir; şüpheli durumlarda bilgisayarlı tomografi hatta suda çözünen kontrast madde ile yapılan özofagogram kullanılabilir. Kontrastlı pasaj incelemesi ile floroskopik olarak özofagus motilitesi, lümen genişliği özellikle striktür gelişen hastaların geç dönemde takibinde çok faydalı olmaktadır. Özofagus darlıklarında duvar kalınlığının kontrastlı tomografi ile gösterilebileceğini ve özofagus dilatasyonlarına cevap ile korelasyon gösterdiğini belirten yayınlar mevcuttur. Fakat özellikle pediatrik yaş grubunda boyun bölgesine yönelik sık tekrarlanan radyolojik tetkiklerin tiroid malignitelerini tetikleyebileceği unutmamalıdır (38,39, 50-52).

Tedavi

Korozif özofagus yanıklarında tedaviden daha önemli olan önleyici tedbirlerin alınmasıdır. Özellikle 5 yaşın altındaki hastalarda korozif madde alımı daha çok kaza yolu ile olmakta ve bunun nedenleri arasında ailelerin ihmali sonucu; özellikle ucuz olduğu için tercih edilen açıktan satılan temizlik ürünlerinin içecek şişelerinde saklanması ve çocukların kolay ulaşabileceği yerlerde tutulması sayılabilir. Hukuki önlemler olarak üretici firmalarının kostik madde içeren temizlik ürünlerinin satışının çok renkli paketlerde yapılmasının önlenmesi, kapak özelliklerinde çocukları açamayacağı kilit sistemlerinin mecbur tutulması ve bu ürünlerinin satışının denetim altına alınması bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda gelişmiş ülkelerde eğitim ve hukuki kısıtlamalarda özofagus yanığı sıklığının %75 oranında azaltıldığı gösterilmiştir.

Özofagus korozyonlarının tedavisinde erken tanı ve tedavi önemlidir. Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük aileler tarafından uygulanan kusturma, su veya süt içerilmesi, korozif maddenin nötralize olacağını düşündüren asit veya alkali maddelerin alınması gibi müdahalelerden kaçınılmalıdır. Çünkü su veya süt gibi dilüsyon amaçlı içilen sıvılar kusmayı kolaylaştırır; kusma sırasında korozif madde özofagusa geri döner ve doku hasarının artmasına neden olur. Ayrıca kusma sırasında aspirasyon riski de vardır. Nötralizasyon amaçlı asit-alkali reaksiyon oluşturulursa ısı artışı nedeniyle doku hasarı artar. (16, 19, 34, 39,53) Fakat

köpeklerde yapılan bir çalışmada Homan ve ark.nötralizasyonun intralüminal sıcaklık artışına neden olmadığını göstermişlerdir (54). Yine hayvanlarda yapılan farklı bir çalışmada kostik madde alımından sonraki 30 dakikada nötralizasyon yapılırsa hasarın azalabileceği gösterilmiştir (55). Bu çalışmalara rağmen kusmayı kolaylaştıran her türlü nötralizasyon eyleminden kaçınılmalıdır. Perforasyona yol açabileceği için mide irrigasyonu amaçlı nazogastrik tüp konulmamalıdır; eğer nazogastrik tüp uygulaması yapılması gerekiyorsa bu işlem endoskopi yardımı ile yapılmalıdır (4, 23, 53,57-59).

Acil Tedavi Yaklaşımı

Hasta başvurduğunda ilk yapılması gereken hava yollarının kontrolü, açıklığının sağlanması, başa pozisyon verilip farinksin aspire edilmesidir. Üst solunum yollarında ciddi hasar mevcutsa ödem ve solunum güçlüğü görülebilir; entübasyon hatta trakeostomi endikasyonu doğabilir. Bu durumda kortikosteroid tedavi yararlı olabilir (1,36).Steroid tedavi yara gerilimini, epitelizasyon hızını, neovaskülarizasyonunu azaltarak yara kontraksiyonunu inhibe eder (60). Steroidler bu etkiyi 2 yolla oluşturur:Prolin hidroksilaz ve lizil oksidaz aktivitelerini azaltırlar ve kollajen sentezini yavaşlatırlar; kollajenaz aktivitesini arttırarak yıkımı hızlandırırlar. Zayıf ve yumuşak bir nedbe dokusu oluşumuna yol açarlar. Yaralanmadan sonraki ilk 3 gün içinde başlanması halinde doğrudan inflamasyon sürecini etkileyerek kollajen metabolizmasını etkilerler

Steroid tedavinin akut inflamasyonu, protein sentezini ve skar oluşumunu azaltmasına rağmen etkisinin sürekli olmadığı söylenmiştir. Genel olarak önerilen 3-6 haftalık steroid tedavisinden sonra geç de olsa, yara iyileşmesi tamamlanacak ve darlık oluşacaktır.

Korozif madde alımından sonra kortikosteroid kullanımı tartışmalıdır. Bu konuda çok sayıda çalışma yapılmış olup çalışma sonuçları birbirleriyle uyumlu değildir. Bautista ve arkadaşları alkali alımından sonraki ilk 24 saat içinde kortikosteroid alımının granülasyon ve fibroblastik doku reaksiyonunu inhibe ettiğini ve özofagus striktürü gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir. Hovel ve arkadaşları alkali madde içen ve 2-3. derece yanığı olan 24'ü erkek 12'si kız, 36 pediyatrik hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada prednizolon alan hastalarda %66.7, deksametazon

alan hastalarda %38.9 striktür geliştiğini gözlemlemiştir. Dekzametazonun (1mg/kg/gün) prednozolona (2mg/kg/gün) göre daha üstün olduğunu belirtmiştir(32, 61, 62).Yapılan başka bir çalışmada korozif madde alımı olan 361 hasta incelenmiş ve 2-3. derece özofagus yanığı olan hastalar iki gruba ayrılmış, steroid ve antibiyotik verilen grupta %19 darlık görülürken, hiçbir şey verilmeyen grupta %41 darlık görülmüş, 1. derece yanığı olan ve kortikosteroid verilmeyen 72 hastada darlık görülmemiş. Hayvan çalışmalarında alkali hasarı sonrası erken dönemde verilen steroid tedavinin granülasyon dokusu ve fibrozis gelişimini durdurarak özofagus darlığı insidansını azalttığı gösterilmiştir(63-65).Kutlu tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada 2 ve 3. derece yanığı olan ve 3 hafta boyunca steroid tedavisi alan hastaların 6ay-4 yıl süresince yapılan takiplerinde hiçbir striktür olgusuna rastlanılmamıştır (66).Steroid tedavisini savunan yazarlar tedaviye mümkün olduğunca erken başlayıp en az 3-4 hafta süresince kullanılmasını önermektedirler(1, 36, 37,64,67-69).

Steroid tedavisine karşı çıkan yazarlar steroidlerin enfeksiyon riskini arttırdığını ayrıca perforasyon, peritonit, mediastinit, gibi hayati tehdit edici durumların kliniğini gizlediğini ve tanının atlanmasına yol açtığını belirtmektedirler. Anderson tarafından yapılan bir çalışmada steroid tedavi alan gruptaki 31 çocuğun 10'unda tedavi verilmeyen kontrol grubundaki 29 hastanın 10'unda darlık gelişmiş ve kortikosteroidlerin darlık gelişiminden koruyucu olmadığı raporlanmıştır. Ulman ve Oakes tarafından benzer şekilde yapılan kontrollü çalışmada steroidlerin darlık üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir (50, 70, 71). Ferry tarafından 60 pediatrik hasta üzerinde yapılan çalışmada steroid tedavinin plaseboya üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir.Tedavi ne olursa olsun özofagus yanıklarında %20- 38 arasında darlık geliştiğini raporlayan yazarlar mevcuttur (70, 72, 73).

Özofagus korozyonu şüphesi olan hastalara rutin olarak antibiyotik tedavisi verilmesi gereksizdir (74). Ancak ileri evre özofagiti olan hastalarda perforasyon olmadan dahi mikroorganizmaların permabilitesi artmış olan dokuları geçerek mediastinit, sepsisemi ve şok tablosuna yol açmaları olasıdır. Bu gibi durumlarda antibiyotik tedavisi muhakkak verilmelidir. Aspirasyon ve solunum sisteminin etkilendiğinden şüphelenilen hastalarda akciğer enfeksiyonlarından korunulması amaçlı daha geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmalıdır. Ayrıca antibiyotik

tedavisinin darlık gelişiminin önlenmesinde önemli rolü olduğunu raporlayan yayınlar mevcuttur (16, 39, 75).

Özofagus korozyonlarında darlık gelişiminin önlenmesi amaçlı çok sayıda deneysel çalışma yapılmıştır. D-penisilamin, sükralfat, trimetazidine, indometazin, vitamin E, vitamin C, N-asetil sistein, heparin, epidermal growth faktör, gama interferon, mitomisin C, kolşisin, östrojen ve progesteron gibi birçok madde üzerinde çalışılmış fakat klinik uygulamaya geçirilememiştir (69, 76-80).

Akut Dönemde Cerrahi Tedavi

Estrara ve ark. tarafından endoskopi sırasında 2.-3. derece yanık saptanan hastalara eksploratif laparotomi yapılmıştır. Yanığı olan ve tam kat nekrozu olan hastalara radikal özofagogastrektomi, servikal özofagostomi ve beslenme jejunostomisi uygulamışlardır. Tam kat nekroz tespit edilmeyenlere ise özofagus lümeninin açıklığını sağlamak ve epitelyal büyümeyi hızlandırmak için stent takılmış ve 21 gün tutulmuştur. Bu çalışma ile striktür oluşumunu engelleme adına çok başarılı sonuçlar bildirirler de laparotomi genel uygulamaya geçmemiştir (51).

Striktür gelişmesini engelleme amaçlı erken dönemde özofagus dilatasyonu denenmiş fakat perforasyon riskini arttırması nedeniyle kabul görmemiştir. Ağır yanığı olan hastalara daha sonra retrograd dilatasyon yapılması planıyla gastrostomi açılabilir. (39,40)

Kostik Tam Kat Özofagial Nekroz ve Perforasyonun Cerrahi Tedavisi

Kostik özofagus yaralanmasını takip eden ciddi sistemik bozukluklar nedeniyle hastaların rekonstrüksiyonu genellikle 6 ay sonrasına planlanmaktadır (51). Özofajektomi yapılacak hastalarda planlanan rekonstrüksiyonda genellikle mide tercih edilirken, koroziif maddeye bağlı mide hasarının olduğu durumlarda kolon ya da jejenum tercih edilir. Cerrahi teknik olarak diğer özofagus hastalıklarında kullanılanlara benzer olsa da koroziif maddeye bağlı oluşan yaralanmalarda rezeksiyon kararı vermek zor olabilir. Özofagustaki irreversible hasarın değerlendirilmesinde, hastanın genel durumu ve zamanla özofagusta oluşan değişiklikler en iyi göstergedir. Ancak bu değişikliklerin değerlendirilmesinde yapılacak olan endoskopi perforasyona neden olabileceğinden risklidir. Kostik

özofagus yaralanmasının cerrahi tedavisi birçok faktöre bağlıdır: Perforasyonun boyutu ve lokalizasyonu, komşu dokularla olan ilişkisi ve hastanın genel durumu. Geniş alan, tam kat gastrik ve özofagial nekroz acil şartlarda özofagogastrektomi ve servikal özofagostomi gerektirir. Böylece orofaringeal sekresyonların perforasyon alanına ulaşması önlenir. Geniş alan özofagial nekroz varlığında eksklüzyon ve diversiyon genellikle tercih edilmez. Çünkü nekrotik özofagus mediastinal kontaminasyona, sistemik inflamatuara yanıt ve sepsise yol açabilir. Bu yüzden nekroz ve perforasyon varlığında özofagus genellikle yerinde bırakılmaz (51).

Kronik Dönem Tedavi

Özofagus striktürleri ikinci ve üçüncü derece yanıkların en sık sekeleridir. Striktürlerin gelişme zamanı değişebilse de en sık 3.hafta ile 3.ay arasında görülür. Darlıkların çoğu hafif ve orta düzeyde olduğundan dilatasyonla iyi yanıt alınabilmektedir. Darlık geliştiği zaman hastada disfaji ve kusma şikâyetleri başlar. Erken dönemde sadece katı gıdalarla yeme güçlüğü oluşurken, ilerleyen dönemde sıvı gıdaların alımında da zorlanma başlar. Özofagus hasarına ek olarak solunum yolları hasarlanmışsa trekeada darlık meydana gelebilir. Hastalarda beslenme sorununu takiben kilo kaybı da görülebilir. Oluşan darlık bölgesinin lokalizasyonunun ve şiddetinin değerlendirilmesi için, kontrastlı özofagus pasaj grafisi çekilebilir. Eğer darlık lümeni tam tıkamış ve hastanın beslenmesini engelleyecek düzeyde ise, gastrostomi açılabilir. Gastrostomi, hastanın beslenmesi yanında retrograd dilatasyon yapılmasında da kullanılacaktır.

Dilatasyon işlemi anterograd ve retrograd şeklinde ikiye ayrılır. Anterograd dilatasyonda darlık görülerek ilerlenmelidir aksi halde perforasyon riski yüksektir. Anterograd dilatasyonda içinden geçen kılavuz tel ile kullanılabilen (en sık Savary Gilliard dilatatörler) ve kılavuz telsiz elle ayarlanabilen (en sık Maloney dilatatörler) tipte dilatatörler kullanılır. Dilatasyon esnasında mukozanın zedelenmemesi gerekir. Mukoza hasarı oluşturulursa tüm iyileşme reaksiyonları tekrar başlayacak ve tekrar skar dokusu oluşacaktır. Retrograd dilatasyonda ise gastrostomi açılan hastada farinks-mide arasına yerleştirilen kılavuz tel üzerinden mideden farinkse doğru dilatatör ilerletilir. Kılavuz telin üzerinden ilerletildiği için perforasyon riski düşüktür. Fakat bu kolaylık nedeniyle abartılı yapılan dilatasyonlar nedbe dokusunda

hasarlanmaya ve perforasyona yol açabilir. Bu işlemde anterograd dilatasyona göre dilatatörün mide ve özofagusun fragil bölgelerinin zedelenme riski daha azdır fakat retrograd dilatasyon için gastrotomi açılması gerekliliği bu işlemin zorluğudur (2, 38,51,78, 81- 88).

Dilatasyon işeminde kullanılan bir diğer yöntem ilk kez 1981 yılında London tarafından uygulanan endoskopik veya radyolojik kontrollü balon dilatasyonudur. Balon dilatasyonda, diğer mekanik dilatasyonlardakinin aksine itici veya çekici güçler olmadan, radyal genişletici güçlerden faydalanılır (81,89,90). Bu yöntemle rezeksiyon veya anastomoz darlıklarında ve kısa segment darlıklarında başarılı sonuçlar raporlanmıştır. Kostik yanıklarda başarısız olduğu, hatta perforasyon riskini arttırdığını gösteren yazarlar mevcuttur (84,87).

Dilatasyon işlemleri sırasında gelişebilecek komplikasyonlar: Göğüs ağrısı, hemoraji, özofagus perforasyonu, trakeoözofagial fistül, mediastinit, ampiyem, peritonit, bakteriyemi, aspirasyon pnömonisi, solunum yetmezliği kardiyak aritmi veya beyin apsesi (1, 51, 77,83, 91).

Lezyon içine steroid enjeksiyonu diğer bir tedavi yöntemidir. Güçlü bir steroid olan triamcinolone acetonide cilt yanıklarında oluşan hipertrofik nedbelerin, keloidlerin ve yanık kontraktürlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu uygulamadan yola çıkarak Holder ve Aschraft triamcinolone acetonide’i özofagus darlıklarında önce deneysel sonra klinik olarak kullanmışlar; Gandhi bu işlemi dilatasyon ile kombine ederek başarılı sonuçlar bildirmiştir (92-96).

İlk olarak 1966 yılında Fell tarafından özofagus darlıklarında kalıp uygulaması yapılmıştır. Artan tecrübe ve sistemlerin geliştirilmesi ile dilatasyona dirençli benign striktür tedavisinde geçici metal olmayan genişleyebilir stentlerin etkili olabileceği gösterilmiştir. Bunlardan biri olan silikon kaplı stentler (polyflex stent) olgularda kullanım için yurt dışında onay almıştır. Fakat benign striktürlerde uygulanan bu stentlerin kayabileceği klinik tecrübelerle raporlanmıştır. Ayrıca kalıp oluşturma maksatlı kullanılan bu stentler perforasyon ve trakeobronşial fistül gibi komplikasyonlara neden olabilir. Stent uygulanan hastaların %40’ında stentin oluşturduğu granülasyon dokusu ve fibrozise bağlı darlık geliştiği gösterilmiştir (51). Özellikle ciddi ve uzun segment darlığı olan hastalarda dilatasyon işleminin başarı

şansı düşüktür. Dilatasyon tedavisinden fayda görmeyen bu hastalara cerrahi tedavi yöntemleri uygulanabilir.

Cerrahi Tedavi

Klasik tedavi yöntemleriyle sağaltılamayan, genişletmelere cevap alınamayan, servikal özofagostomi yapılmak mecburiyetinde kalınan özofagus lümeni aşırı daralmış veya trakeaözofageal fistül gelişen hastalarda çeşitlik cerrahi tedavi yöntemleri uygulanabilir. Daralmış özofagus segmenti eğer kısa bir segmentse rezeksiyon ve ucuca anastomoz yapılabilir; özofagus yerine kolon jejunum veya mide kullanılarak geçiş sağlanabilir. Cerrahi tedavi yöntemlerinin şekli, uygulama zamanlaması ve sırası hakkında bir görüş birliği yoktur. Özofagus rezeksiyon anastomozu, yalnızca kısa darlıkta uygulanabilir. Rezeksiyon anastomoz yapılamayacak kadar uzun segment darlığı olan hastalarda, özofagus replasman ameliyatları yapılmaktadır (58, 97-103).

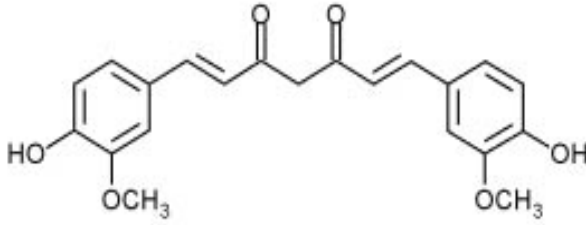
Kondüit olarak midenin tümü kullanılabilirdiği gibi gastrik tüp replasmanı da bir seçenek olarak kullanılabilir. Kostik maddenin oluşturduğu hasar özofagus obliterasyonu ile birlikte mediastinal fibroze yol açar ve kondüitin (mide, kolon, vb) ciltaltı, retrosternal veya transtorasik geçirilmesini mecburi kılar. Benzer şekilde özofagusun yerinde bırakıldığı özofageal bypass da bir tedavi seçeneğidir. Kolon interpozisyonu yapılacaksa kolonun her kesimi kullanılabilse de genellikle sağ kolon kullanılır. Sağ kolon akciğer hilusunun ve sternumun arkasından geçirilerek özofagus sağlam kısmıyla ağızlaştırılır. Kolon ameliyatlarının ardından özofagus-kolon veya kolon-mide anastomoz darlıkları, kolonun toraksta aşırı bükülmesi, geriye kaçan mide içeriğinin kolonda ülserasyonlara yol açması gibi komplikasyonlar görülebilir. Ayrıca, geride bırakılan özofagial dokudan malignite gelişim riski mevcuttur veya mukosel gelişebileceği de bildirilmiştir. Genel yaklaşım olarak bir zaman sınırı koymadan özofagusun yararlı hale getirilmesi için çaba gösterilmeli, yerine başka organ getirilmeden sorunun çözümü aranmalıdır (11, 51).

2.6 Curcumin Hakkında Genel Bilgiler

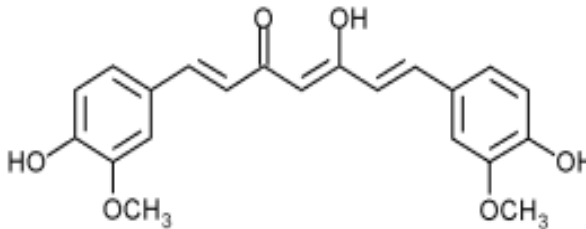
Curcuma longa, Hindistan ve Çin'de yaygın olarak bulunan Zingiberaceae ailesine ait sarı çiçekli ve büyük yapraklı bir bitkidir. Bu bitkinin köklerinden elde edilen tümerik (zerdeçal) sarı rengi sayesinde gıda boyası olarak ve çeşni olarak kullanılan köri baharatının ana bileşenidir. Curcuminden dolayı sarı renk karakterindeki Turmeric, ilk kez 1842 yılında Vogel tarafından izole edilmiştir.

Curcumin'in Kimyasal Özellikleri

Curcuma longa bitkisinin rizomlarından izole edilen curcumin [1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione] polifenolik bir bileşiktir. Keto ve enol olmak üzere 2 formu bulunmaktadır (Şekil 1,2). Keto formu asidiktir ve pH 3-7 aralığında curcumin güçlü bir H atom donörüdür. pH 8'in üzerinde curcuminin enol formu hakimdir. curcumin bir elektron donörü gibi hareket etmektedir. Bu kimyasal özelliği sayesinde fenolik antioksidanların çöpçü aktivitesini gerçekleştirir

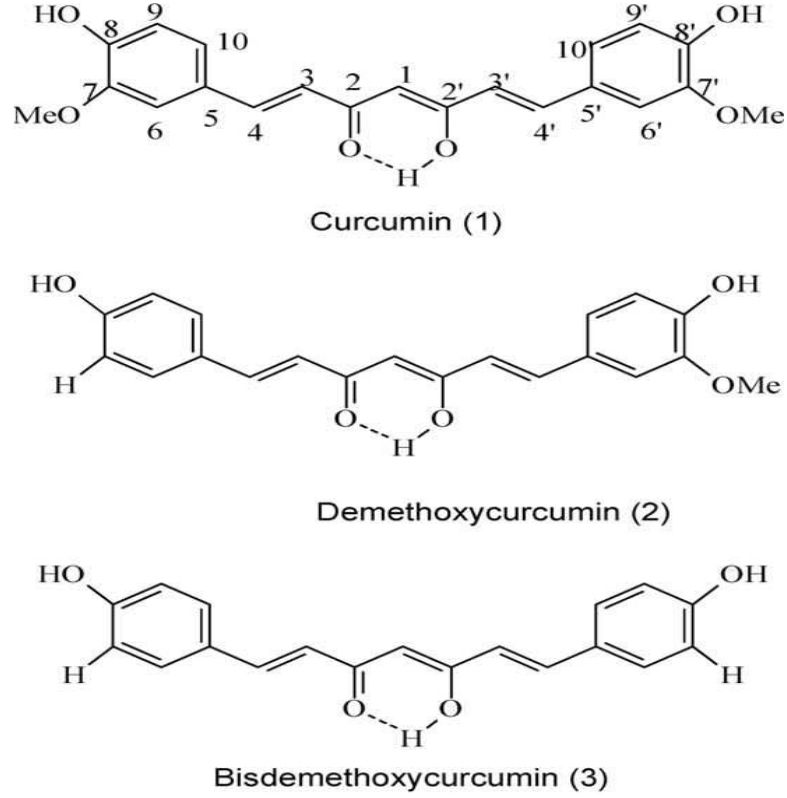


Şekil 1: Curcuminin keto formu



Şekil 2: Curcuminin enol formu

Doğal Curcuma Longa bitkisinde 3 önemli curcuminoid bulunmaktadır. Bunlar demetoksicurcumin, bisdemetoksicurcumin ve en aktif şekli olan diferuloylmetan'dır (104), (Şekil 3).

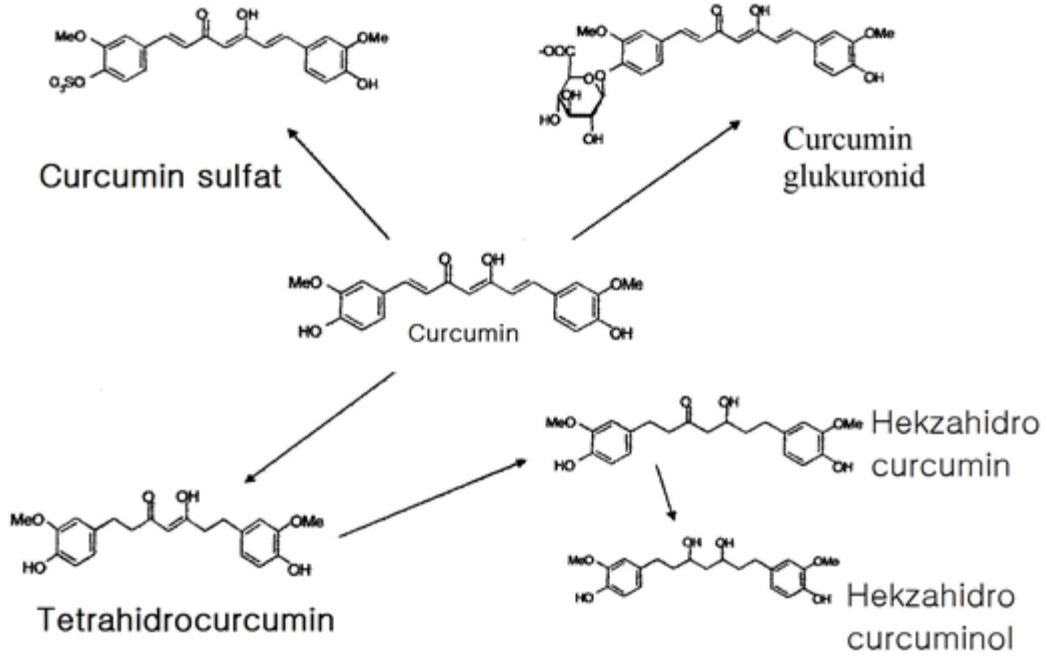


Şekil 3: Curcuma Longa bitkisinde bulunan 3 önemli curcuminoid

Curcumin'in Farmakokinetik Özelliği

Curcumin su içerisinde çözünmez, lipofilik özelliği sayesinde hücre zarından kolaylıkla geçerek sitoplazmaya ulaşır. Lipofilik özelliğinden dolayı plazma membranı, endoplazmik retikulum ve çekirdek kılıfı gibi membranöz yapıların içinde yoğunlaşmaktadır. Ayrıca curcumin dolaşımında çok az miktarda yer almakta veya hiç bulunmamaktadır (105). Curcumin oral yolla alındığında bağırsakta tetrahydrocurcumin adlı metabolite dönüşür, emilim sonrasında tüm dokulara yayılır ve karaciğerde glukuronid ve sülfat konjugasyonuna uğrar. Oral curcuminin %25'i idrarla geri kalan % 75'i gaita ile atılır (106).

Başka çalışmalarda gösterilmiş ki farelere intraperitoneal olarak verilen curcumin (0,1 g/kg) öncelikle dihidrocurcumin ve tetrahydrocurcumin formlarına transforne olup daha sonra büyük çoğunluğu monoglukuronid konjugatları haline dönüşerek, %11'i ise dekonjuge safra asidi olarak atılmaktadır. Oral alımın ardından kan curcumin konsantrasyonları 1-2 saat sonra en yüksek düzeyde bulunmuştur ve 12 saat içinde azaldığı gösterilmiştir. Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü Korunma Bölümü yapılan çalışmalarda sıçanlarda, köpeklerde, maymunlarda 3,5 g/kg üzerindeki dozlarda üç aydan uzun kullanımda yan etki raporlamamıştır (107-109),(Şekil 4).



Şekil 4: Curcuminin metabolitleri

Curcumin'in Klinik Özellikleri

Curcumin'in antioksidan, antiinflamatuvar, antikarsinogenik, antialerjik, antidemans etkileri birçok farklı çalışmada gösterilmiştir. Bunun yanında curcumin anoreksia, öksürük, diabetes mellitus, romatizma, alzheimer, sinuzit gibi hastalıklara karşı da etkili bir ajandır(110-113).1992 yılında Pulla Reddy ve Lokesh (114) yaptığı çalışmalarda curcuminin serbest oksijen radikallerini temizlediği gösterilmiştir. Özellikle superoksid anyonları ve hidroksil radikalleri gibi lipid peroksidasyonunda

ortaya çıkan serbest oksijen radikallerin temizleyicisidir. Lipid peroksidasyonu inflamasyonda, kanser olgularında ve birçok kalp rahatsızlıklarında önemli role sahiptir. Curcumin yapılan fare deneylerinde, karaciğer hücrelerinde, eritrosit membranında ve beyin hücrelerinde inflamasyonu baskılayıp lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Radyasyona karşı koruyucu etkisi de antioksidan özelliğinden kaynaklanır. Radyasyon nedeniyle oluşan indirgenmiş ve okside olmuş hasarlı protein yapıların tamirlerinde rolü mevcuttur. Curcuminin beta pozisyonunda bağlanmış iki keton grubu içermesi, antioksidan özellik taşımasında rol oynar. Ayrıca serbest radikalleri temizleme özelliği sayesinde DNA'yı oksidatif hasardan da korur.

Curcumin antiinflamatuvar etkisini, araşidonik asit metabolizmasında, siklooksijenaz-2'yi inhibe edip, doğal inflamatuvar mediatörlerin oluşumunu engel olarak gösterir (115). Son yıllarda, curcumin'in antikarsinojenik özelliğine yönelik çalışmalarda artış mevcuttur. Curcumin'in güçlü bir antioksidan antiinflamatuvar olduğu, karsinojen DNA hasarını ve tümör genesisi inhibe ettiği, yapılan deneysel çalışmalarda raporlanmıştır (111). Curcumin'in deri, meme bezi, ağız, özofagus, mide, bağırsak, kolon, akciğer ve karaciğer gibi kanser tiplerinde tümör genezisi baskıladığını öne sürülmüştür (116). Curcumin, hücre proliferasyonu, tümör invazyonunu ve damarlanmasını baskımlarken, tümör hücrelerinin apoptozisini ise arttıracaktır (110,117, 118). Curcuminin yapılan birçok farklı çalışmada travmatik beyin hasarında ve serebral iskemik zedelenmede nöroprotektif etkinliği, lipid peroksidasyonunu azalttığı, diyetle alınmasının Alzheimer hastalığından korunmada önemli olduğu, gösterilmiştir (119-122).

Akpolat ve ark. (114) tarafından radyasyon hasarının önlenmesine yönelik yapılan bir çalışmada, radyasyonun jejunum mukozası üzerinde oluşturduğu hasarın curcumin verilerek büyük ölçüde önlendiği raporlanmıştır. Yapılan çalışmalarda yüksek dozlara rağmen curcuminin ciddi yan etkisi saptanmamış fakat diyare ve karın ağrısı bildirilmiş. Bu yan etkilerinde yandaş hastalıklara bağlı olabileceği düşünülmüş.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Deney Hayvanları

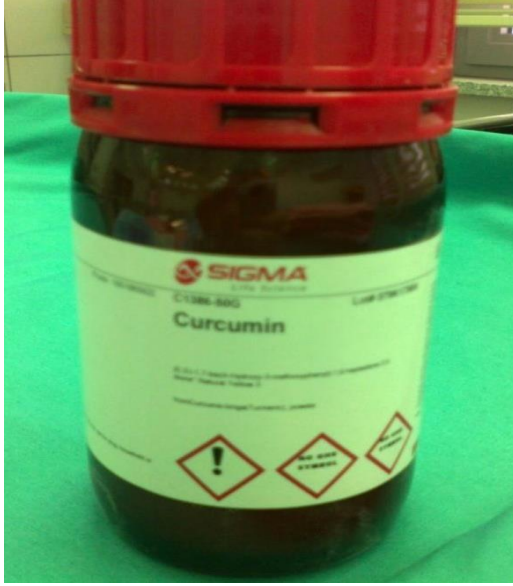
Çalışmamız, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından (2013-HADYEK-37) onaylandıktan sonra, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde yine aynı merkezden temin edilen deneklerle Deney Hayvanları Etik Kurul kurallarına uygun olarak yürütülmüştür. Deneyler 20-24C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ışık döngülü ortamda tutulan, standart laboratuvar yemi ve musluk suyu ile beslenen 230-250 gr ağırlıklarında altı aylık 28 adet dişi Winstar-Albino cinsi sıçan üzerinde yapılmıştır. Sıçanlar rastgele sham grubunda 6, kontrol ve çalışma gruplarında 7'şer rat olacak şekilde dört gruba ayrıldı.

3.2 Curcumin Hazırlanma Tekniği

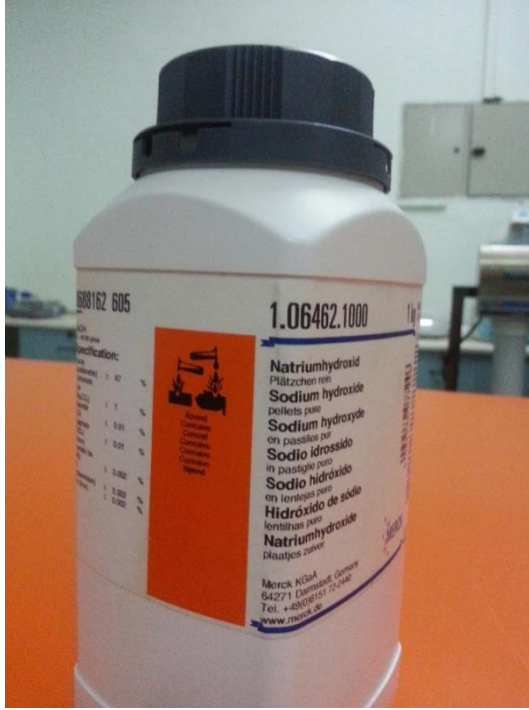
Curcumin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) temin edildikten sonra steril şartlarda 100mg/kg ve 200mg/kg dozunda % 5 etil alkol %95 izotonik solüsyonu içerisinde çözülerek soğuk zincir kuralları içerisinde İP verilmek üzere hazırlandı (Resim 1). Curcumin dozu hassas terazide tartılarak ayarlandı.

3.3 NaOH Hazırlanma Tekniği

NaOH (Merck,KGaA, Germany) temin edildikten sonra % 20'lik çözelti şeklinde hassas terazi ile tartılarak manyetik karıştırıcı yardımı ile distile su içinde hazırlandı (Resim2).



Resim 1:Curcumin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)



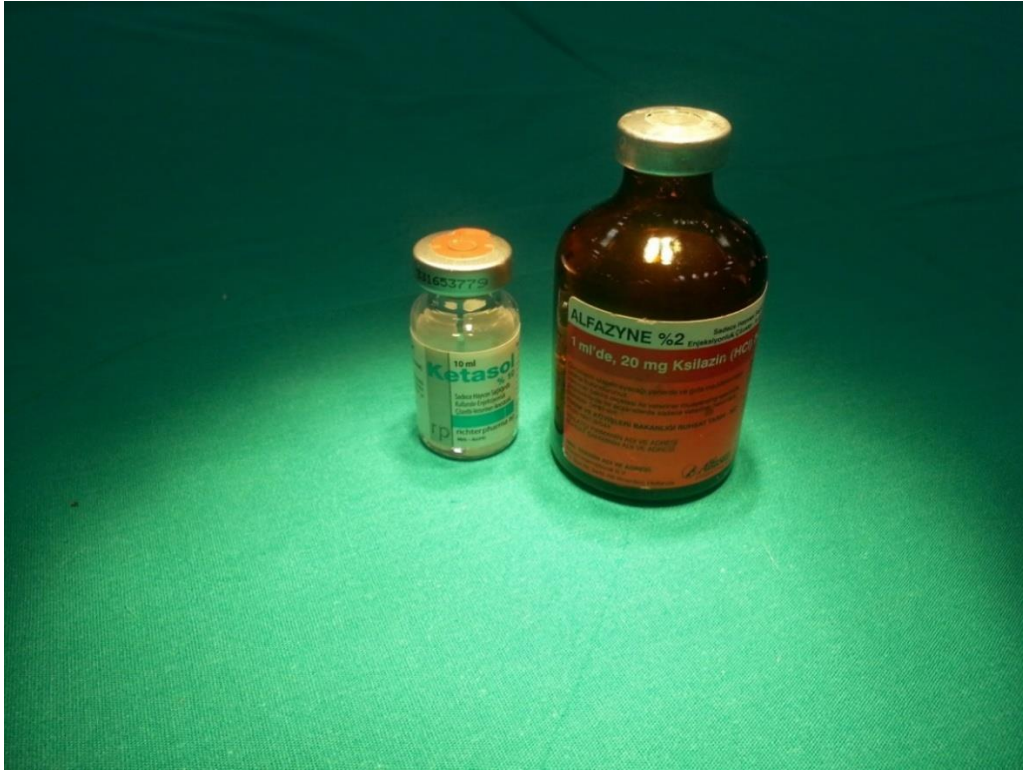
Resim 2: NaOH (Merck, KGaA, Germany)

3.4 Deney Protokolü

Çalışmamızda toplam 27 adet Wistar cinsi rat, 6 adet rat sham grubu, 7'şer ratta kontrol ve çalışma grupları olarak rastgele ayrılıp kullanıldılar.

Birinci grupta 6 adet rat sham grubu olarak ayrıldı ve deney öncesi tüm ratlar 12 saat süre ile aç bırakıldılar. Sham grubundaki (1.grup) ratlar 12 saatlik açlığı

takiben subkütan verilen 50mg/kg ketamine HCl (Ketalar, Pfizer) ve 10mg/kg Xylazin (Alfazyne, Alfasan) ile uyutulduktan sonra ağız-kardiaözofagial bileşke mesafesi Kalkan Y tarafından uygulanan yöntemle bir katater yardımı ile ölçüldü (Resim 3). Ağız yoluyla yerleştirilen silikon idrar kateterinin balonu midede şişirildi ve foley geri çekilerek verilen sıvının mideye geçişi önlendi(Resim 4). Verilen mayinin rat tarafından aspire edilmemesi için ratlar 60 derecelik açı ile yatırıldı (Resim 5). Balon kısmının proximalinden açılan pencereden özofagus lümenine 0.2ml % 0.9 NaCl verilip 60sn süre ile bekletildi ve daha sonra aspire edildi (Resim 6).



Resim 3: Kullanılan anesteziik maddeler



Resim 4: Rata silikon idrar sondasının orogastrik yolla takılma işlemi

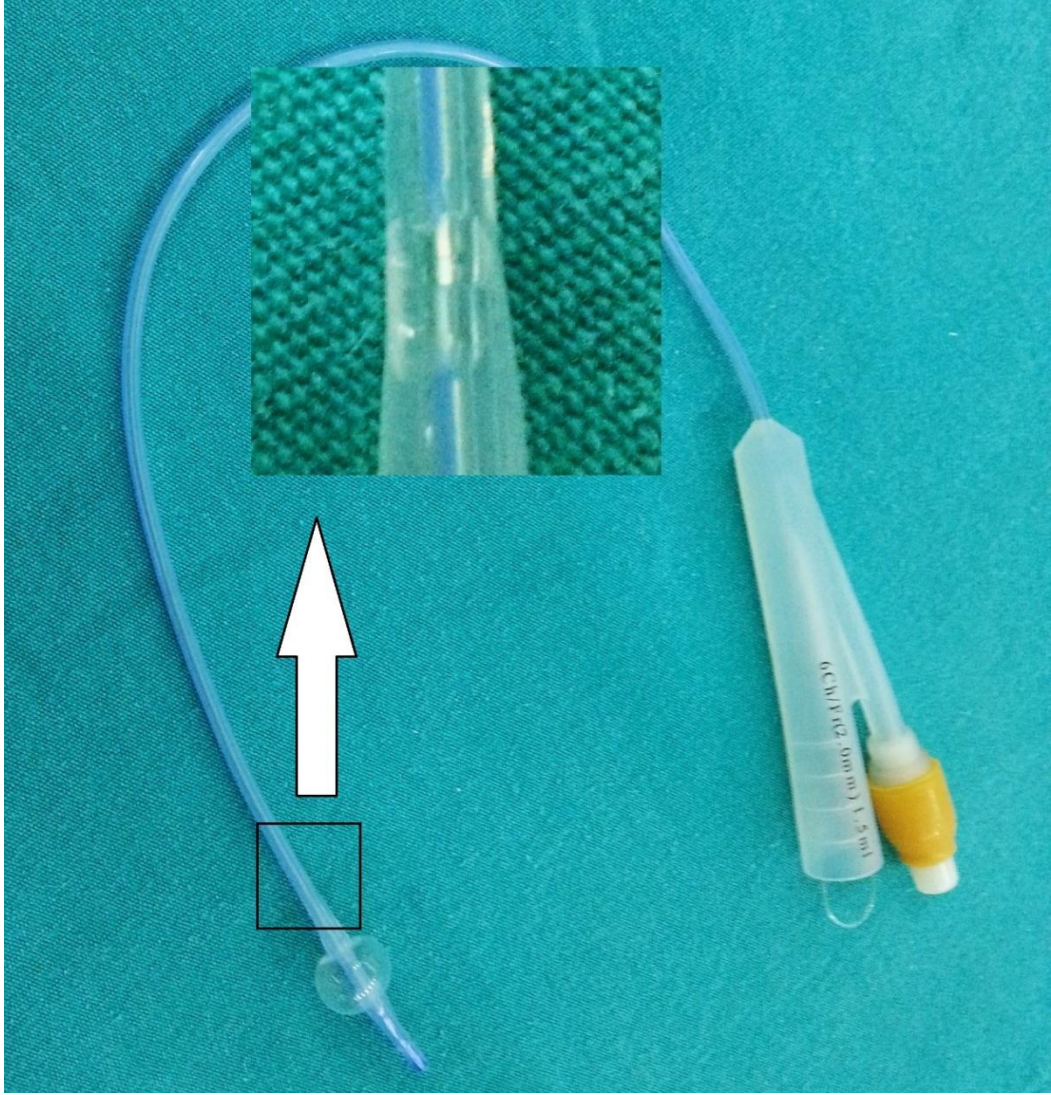
İkinci grupta (kontrol grubu n=7) 12 saatlik açlığı takiben ratlar yine subkutan verilen 50mg/kg Ketamin ve 10mg/kg Xylazin ile uyutulduktan sonra daha önce ölçülen ağız-kardiaözofagial bileşke mesafesine göre yerleştirilen silikon idrar kateterininbalonu midede şişirildi ve foley çekilerek korozif maddenin mideye geçişi önlendi. Verilen NaOH'in rat tarafından aspire edilmemesi için ratlar 60° açı ile yatırıldı. Balon kısmının proksimalinden açılan pencereden özofagus lümenine %20 NaOH verilip 60sn süre ile bekletildi ve daha sonra aspire edildi.



Resim 5: Altmış derece açıyla yatırılan rata korozif maddenin verilışı

Üçüncü ve dördüncü grup ratlar(n=7) çalışma grubu olacak şekilde ve adı geçen korozif madde yine Kalkan Y tarafından tariflenen metotla 12 saatlik açlığın sonunda modifiye edilmiş foley kateter yardımı ile özofagus lümenine verildi. NaOH 1 dakika özofagus lümeninde bekletildikten sonra aspire edildi. Ratlara steril şartlarda hazırlanan ve %5 lik etanol solüsyonu içerisinde çözdürülen curcumin, 3. gruptaki ratlara 0,1 g/kg dozunda; 4.grup ratlara ise 0.2g/kg dozunda intraperitoneal yolla verildi. Ratların hipovolemiden korunması amaçlanarak tüm ratlara 10ml % 0.9 izotonik mayi intraperitoneal yolla verildi.

Ratlar 24 saat süre ile takip edildi ve süre sonunda tüm ratlar karın ön duvarı yukarıda ksifoid, aşağıda simfisis pubis ve yanlarda her iki rektus kasını kapsayacak şekilde traş edildikten sonra %10 polividon iyot (Biokadin® solüsyon, Kansuk, İstanbul) ile cilt temizliği yapıldı. Ksifoidin hemen altından başlayan, yaklaşık 6 cm uzunlukta orta hat kesisi ile laparotomi ve sternotomi yapıldıktan sonra mide ve bağırsaklar kesi dışına alınarak, özofagus etrafındaki bağ dokudan serbestleştirilip total olarak eksize edildi; Yanık oluşturulan segment, histopatolojik analizler için %10 formaldehit ile tesbit edildi.



Resim 6: Balonun proksimalinden korosif maddenin geçişi için pencere açılan silikon idrar kateteri

3.5 Deney Grupları

Grup 1 (Sham grubu, n=6): Özofagus lümenine izotonik mayi verilen korozyon oluşturulmayan kontrol grubu.

Grup 2 (Kontrol grubu, n=7): Özofagus yanığı oluşturulması amaçlanarak %20 NaOH verilen ve tedavi edilmeyen grup. Bu gruba sadece mayi desteği amaçlı 10ml %0.9 NaCl intraperitoneal yolla verildi. Bu gruptaki bir adet rat özofagus distal uç perforasyonu nedeniyle erken dönemde öldü ve çalışma dışı bırakıldı.

Grup 3 (n=7): Özofagus yanığı oluşturulmasını takiben 100mg/kg dozunda %5'lik etanol içerisinde çözünmüş Curcumin verilen ve 24 saat sonra sakrifiye edilen grup.

Grup 4 (n=7): Özofagus yanığı oluşturulmasını takiben 100mg/kg dozunda %5'lik etanol içerisinde çözünmüş Curcumin verilen ve 24 saat sonra sakrifiye edilen grup. Bu gruptaki bir adet rat sabah ölü bulundu ve çalışma dışı bırakıldı.

3.6 Histopatolojik İncelemeler

Yanık oluşturulan alt özofagustan patolojik değerlendirme için seri kesitleme yapıldı. Özofagus doku örnekleri %10'luk formaldehit solüsyonu içinde 24 saat süreyle tespit edildi. Doku örnekleri rutin doku takibinden geçirilerek parafin blokları hazırlandı. Bloklar 5 µm'lik transvers kesitler halinde hemotoksilen-eozin (H&E) ve bağ dokusu değişikliklerini değerlendirmek amacıyla Masson-trikrom(MT) ile boyandılar. Histopatolojik değerlendirme grupların içeriğini bilmeyen bir patolog tarafından yapıldı. Özofagus hasarı değerlendirilirken Türkyılmaz ve ark.'nın yaptıkları histopatolojik değerlendirme yöntemi kullanıldı(78).Submukoza, muskularis mukoza ve tunika muskularisteki hasar miktarı derecelendirildi. Submukoza hasarı yoksa 0, hafif hasarlanmışsa 1 ve ağır hasar varsa 2 olarak değerlendirildi. Muskularis mukozada ise hasar yoksa 0 ve hasar varsa 1 olarak skorlandı. Tunika muskulariste ise hasar yoksa 0, hafif hasar varsa 1 ve ağır hasar varsa 2 olarak değerlendirildi. Toplam skor 0–5 arasında idi (Tablo 5).

Tablo 5: Türkyılmaz ve ark. tarafından yapılan histopatolojik değerlendirme yöntemi

Katmanlar	Skor
Submukozal kollagende artış	
Yok	0
Hafif (Submukoza kollajeni muskularis mukoza kalınlığının iki katına kadar)	1
Ağır (Submukoza kollajeninın muskularis mukozanın iki katından fazla olması)	2
Muskularis Mukoza Hasarı	
Yok	0
Var	1
Tunika Muskularis hasarı ve kollagen birikimi	
Yok	0
Hafif (Düz kas lifleri etrafında kollagen birikimi)	1
Ağır (Hafif hasara ek olarak kollagen birikiminin bazı kas liflerinin yerini alması)	2
Total Skor	0-5

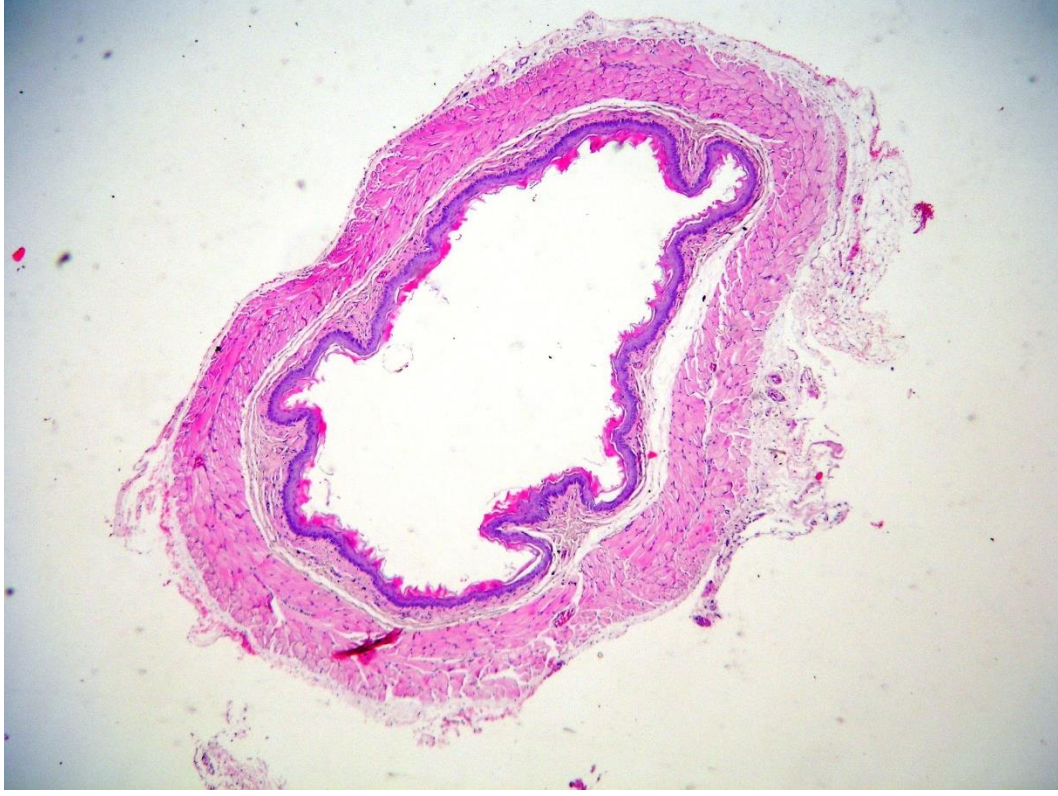
4. BULGULAR

Çalışmamız sırasında grup 2 ve grup 4'e ait ratlardan birer tanesi erken dönemde öldüğü için çalışma dışı bırakıldı. Yapılan otopside kontrol grubuna ait ratın distal özofagusunda tam kat nekroz ve perforasyon tespit edildi. Ölen ratlar çalışma dışı bırakıldı.

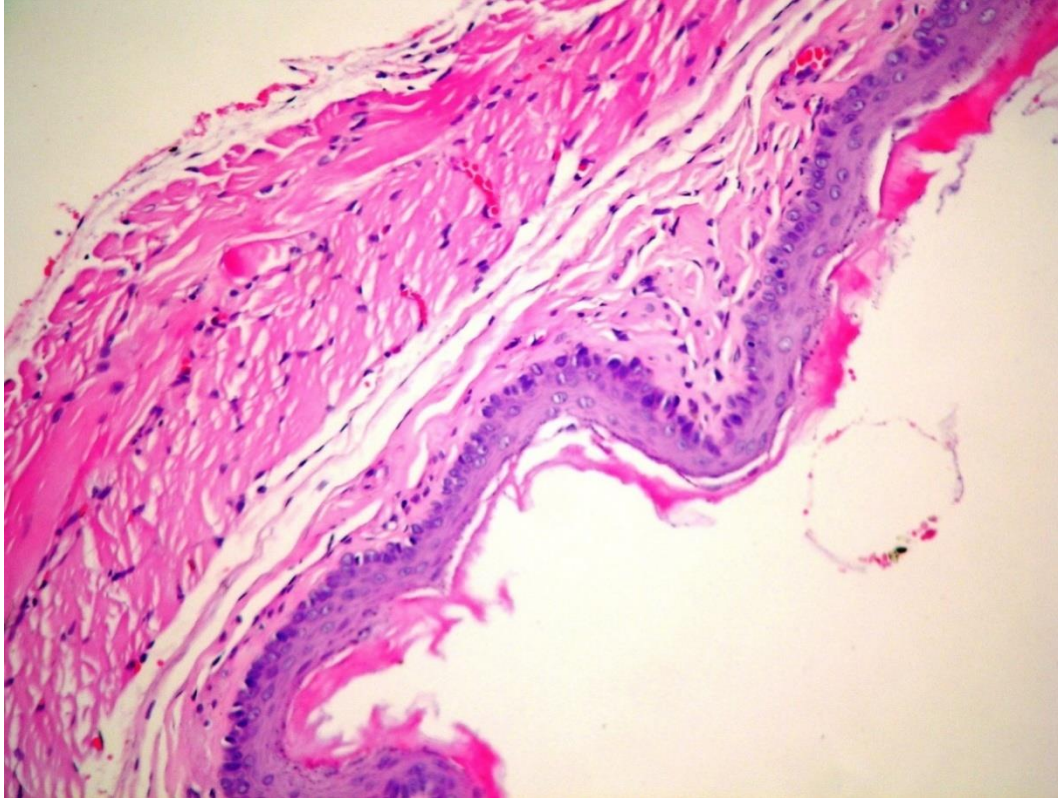
Yapılan histopatolojik tetkikler sonucu Grup 1'i oluşturan ratların hiçbirinde tunika muskularis hasarı ve kollajen birikimi, muskularis mukoza hasarı, submukozal kollajen birikimi saptanmadı; bu gruptaki deneklerde özofagus hasarı olmadı (Tablo 6), (Resim 7, 8).

Tablo 6: Grup 1'i oluşturan ratların histopatolojik değerlendirilmesi

GRUP 1	Submukozal kollajen birikimi (0-1-2)	Muscularis Mukoza hasarı (0-1)	Tunika muskularis hasarı ve kollajen birikimi (0-1-2)	Total skor (max 5)
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0



Resim 7: Grup 1'e ait ratlardan örnek özofagus histolojik görüntüsü (HE X 40)

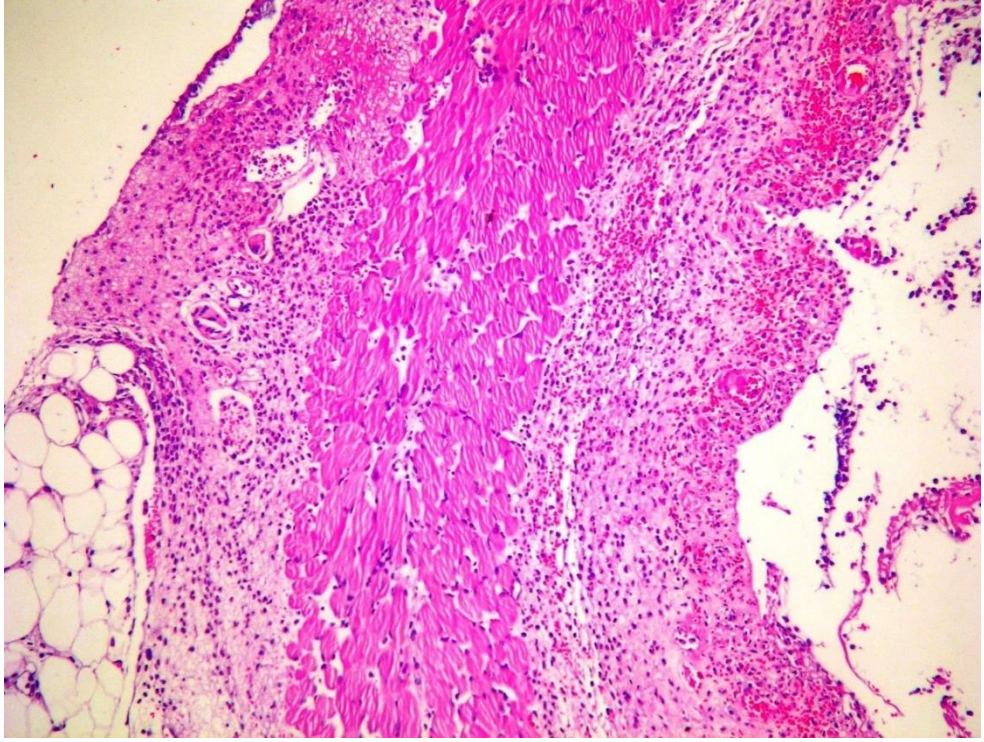


Resim 8: Hasarlanmayan özofagusun tabakaları (HE X 200)

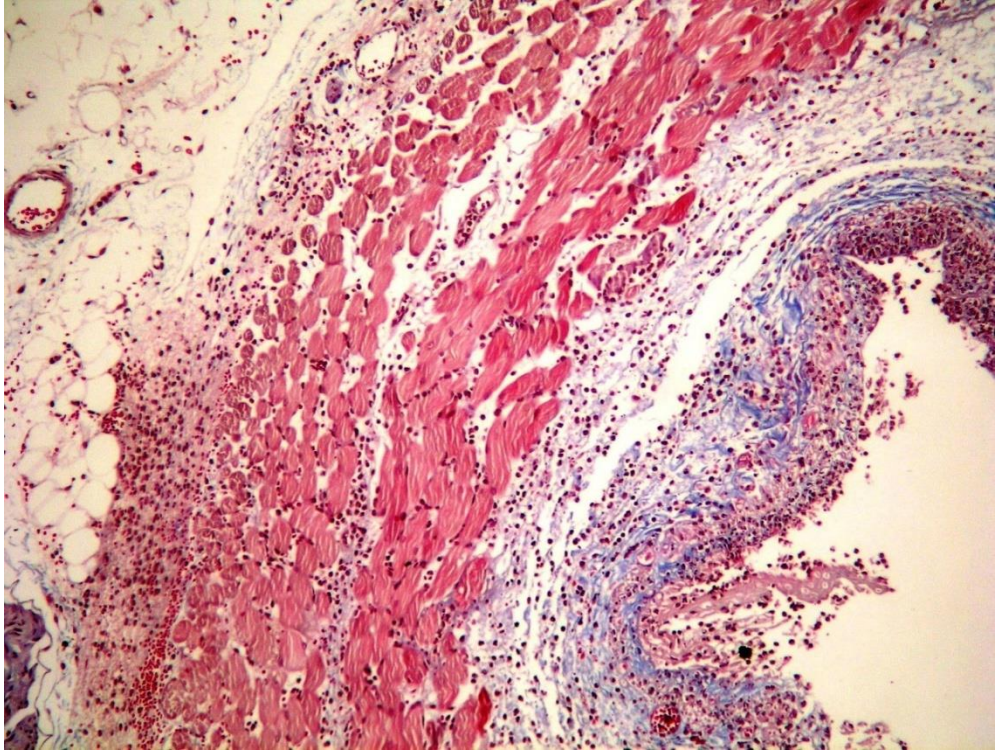
İkinci gruptaki ratların yapılan histopatolojik incelemesinde bütün ratlarda submukozal kollajende artış olduğu görüldü. Fakat hiçbirinde submukozal kollajen muskularis mukoza kalınlığının 2 katından fazla değildi. Grubu oluşturan 6 ratta da muskularis mukoza hasarı mevcuttu; Tunika muskularis hasarı 4 ratta hafif olarak raporlandı 2 ratta ise tunika muskularis hasarı görülmedi, Grup 2'deki ratların hiçbirinde ağır tunika muskularis hasarı saptanmadı. Grubu oluşturan deneklerin hepsinde submukozal kollajen birikimi mevcutken tunika muskulariste kas liflerinin yerini alan kollajen artışının olmadığı görüldü (Tablo 7), (Resim 9,10), (Grafik 1,2).

Tablo 7: Grup 2'yi oluşturan ratların histopatolojik değerlendirilmesi

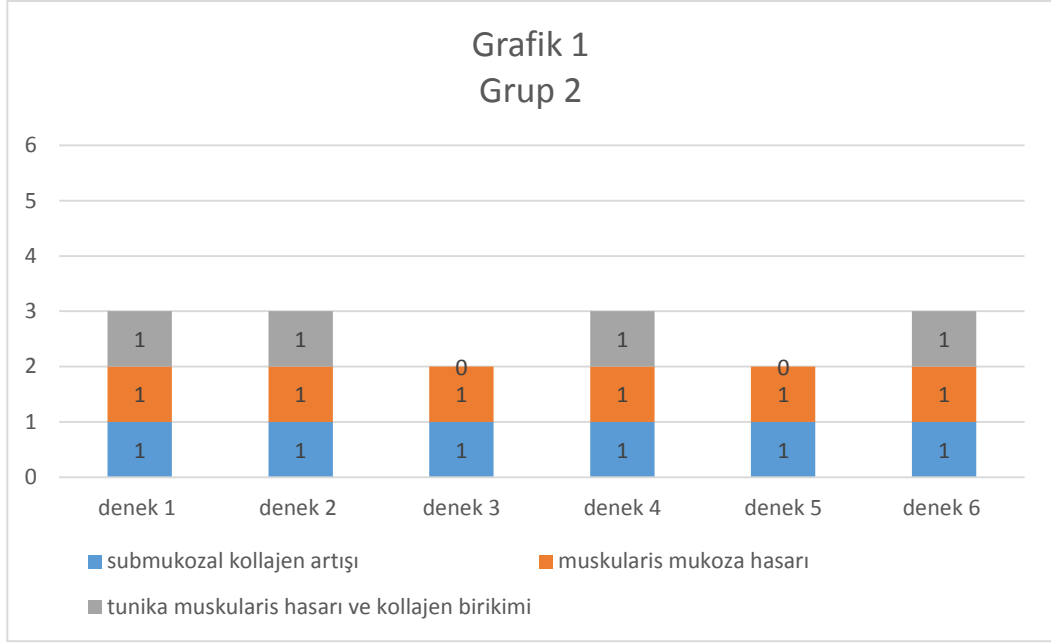
GRUP 2	Submukozal kollajen birikimi (0-1-2)	Musc. Mukoza hasarı (0-1)	T.muscularis hasarı ve kollajen birikimi (0-1-2)	Total skor (max 5)
1	1	1	1	3
2	1	1	1	3
3	1	1	0	2
4	1	1	1	3
5	1	1	0	2
6	1	1	1	3



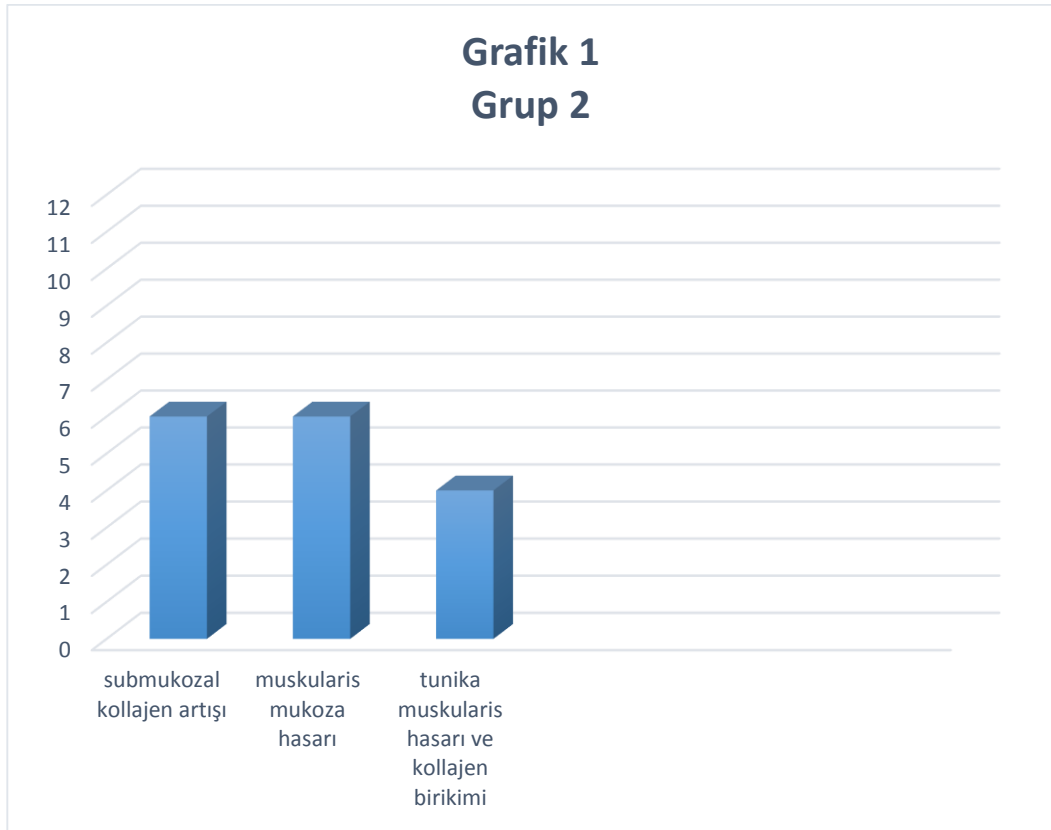
Resim 9: Özofagusun yüzey epitelinde ülserasyon, kanama, tüm özofagus duvarında hasarlanma ve iltihabi hücre infiltrasyonu (HE X 100)



Resim 10: Özofagus yüzeyinde ülsere görünüm, submukozada hafif kollajen birikimi (MT X 100)



Grafik 1: Grup 2'yi oluşturan ratların histopatolojik değerlendirme parametrelerinin grafik analizi

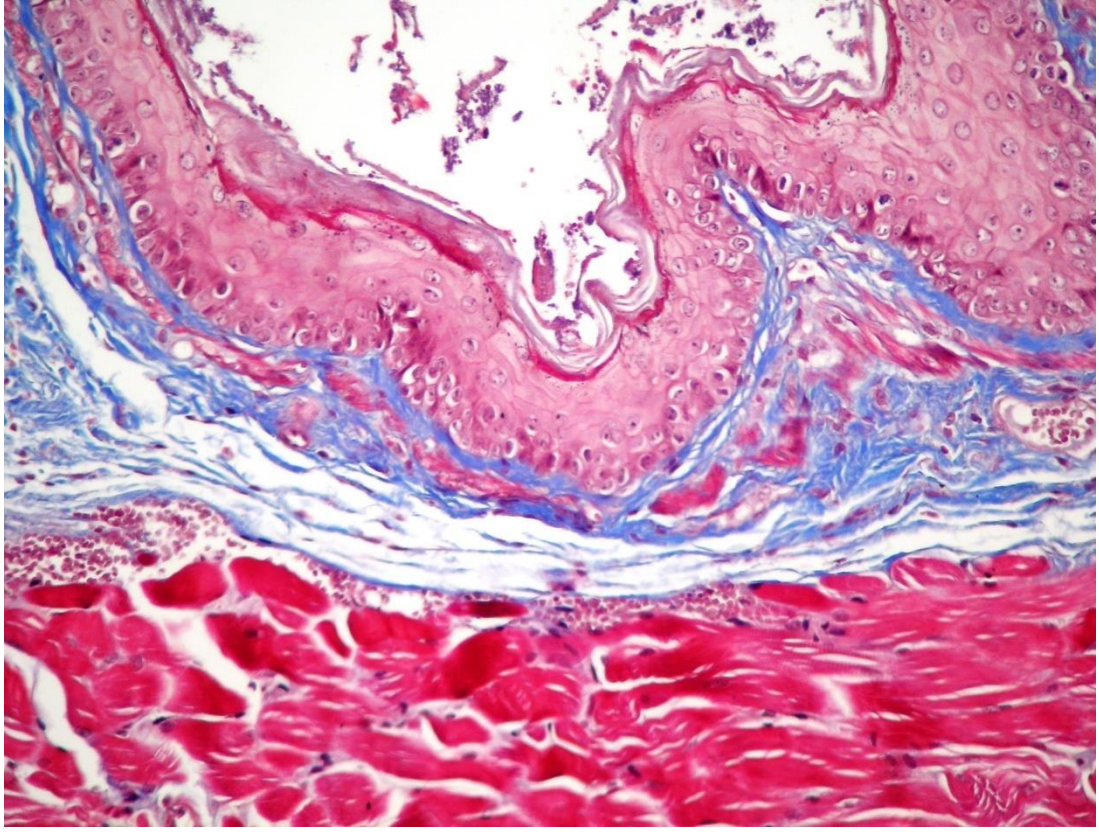


Grafik 2: Grup 2'deki deneklerin histopatolojik inceleme sonucu özofagus hasarı açısından değerlendirilmesi

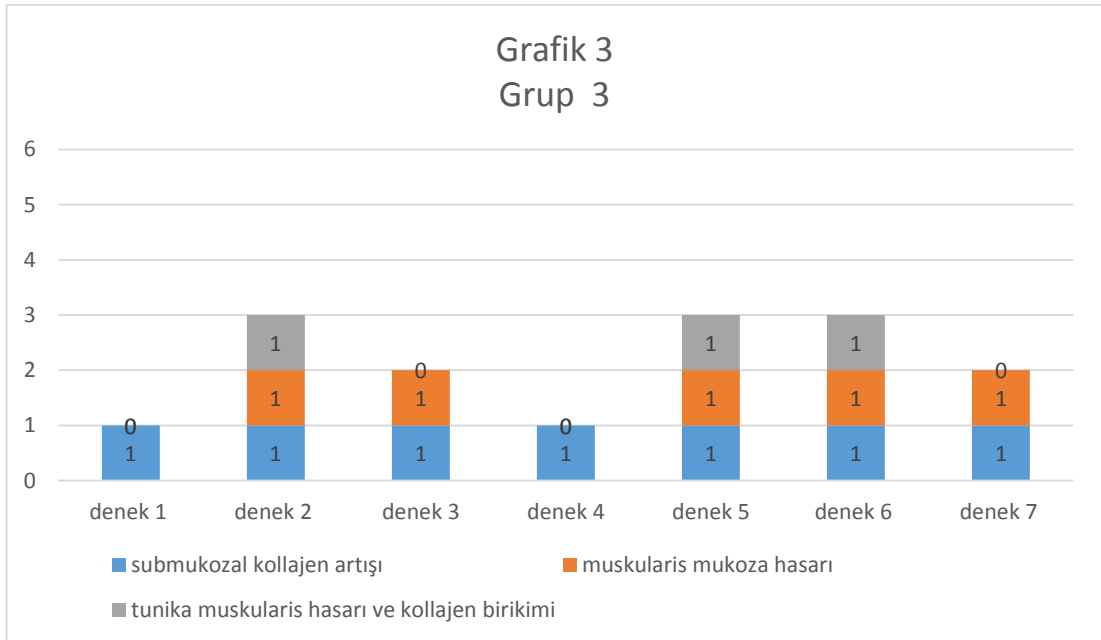
Üçüncü grup 100mg/kg dozunda intraperitoneal curcumin verilen ratlardan oluşmakta ve bu gruptaki özofagus korozyonu yapılan 7 ratın hepsinde submukozal kollajen birikimi görüldü. Fakat bu kollajen artışı hiçbirinde ağır düzeyde değildi. Muskularis mukoza hasarı açısından incelendiğinde 7 ratın 5'inde muskularis mukoza hasarı saptandı. 2 denekte muskularis mukozaya ulaşmış hasar görülmedi. Tunika muskularis hasarı açısından değerlendirildiğinde 7 ratın sadece 3 tanesinde tunika muskularis hasarı saptandı fakat bu hasar hafif düzeydeydi. Hiçbir ratta kollajen birikiminin kas liflerinin yerini aldığı bulgusuna ulaşılmadı (Tablo 8), (Resim 11), (Grafik 3,4).

Tablo 8: Grup 3'ü oluşturan ratların histopatolojik değerlendirilmesi

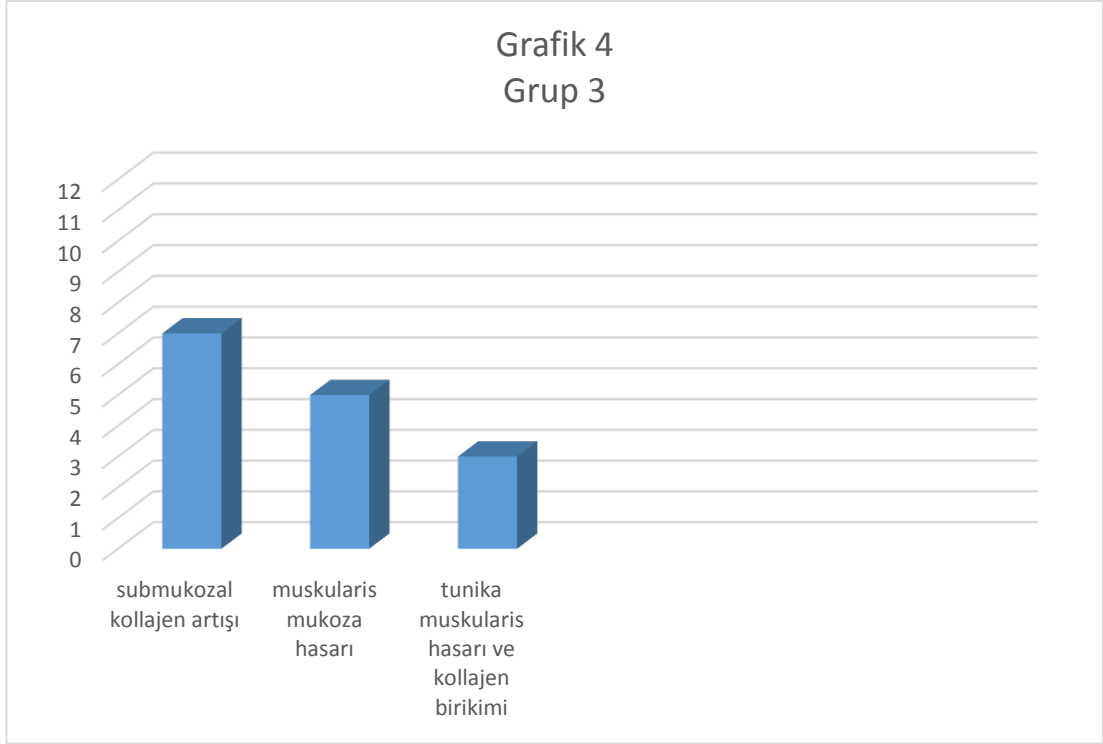
GRUP 3 100mg/kg Curcumin	Submukozal kollajen birikimi (0-1- 2)	Musc. Mukoza hasarı (0-1)	T.muscularis hasarı ve kollajen birikimi (0-1-2)	Total skor (max 5)
1	1	0	0	1
2	1	1	1	3
3	1	1	0	2
4	1	0	0	1
5	1	1	1	3
6	1	1	1	3
7	1	1	0	2



Resim 11: Tunika muskulariste dejenere kas lifleri arasında hafif kollajen birikimi (MT X 100)



Grafik 3: Grup 3'ü oluşturan ratların histopatolojik değerlendirme parametlerinin grafik analizi

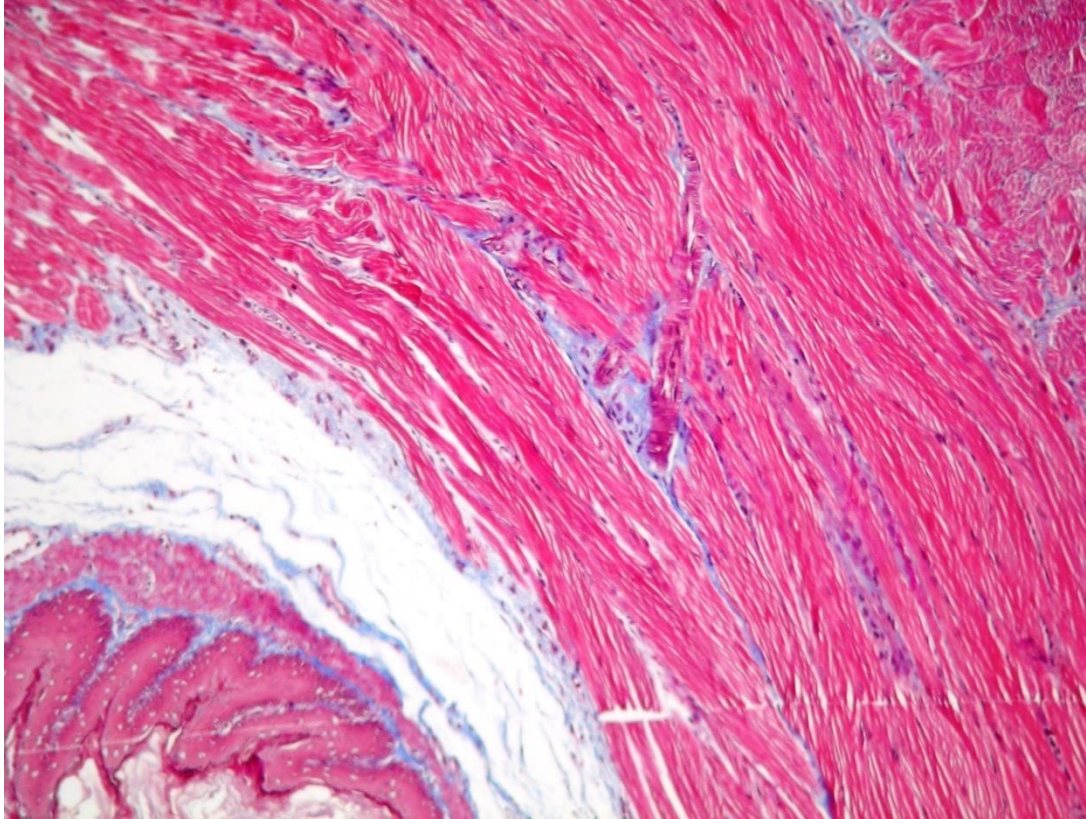


Grafik 4: Grup 3'teki deneklerin histopatolojik inceleme sonucu özofagus hasarı açısından değerlendirilmesi

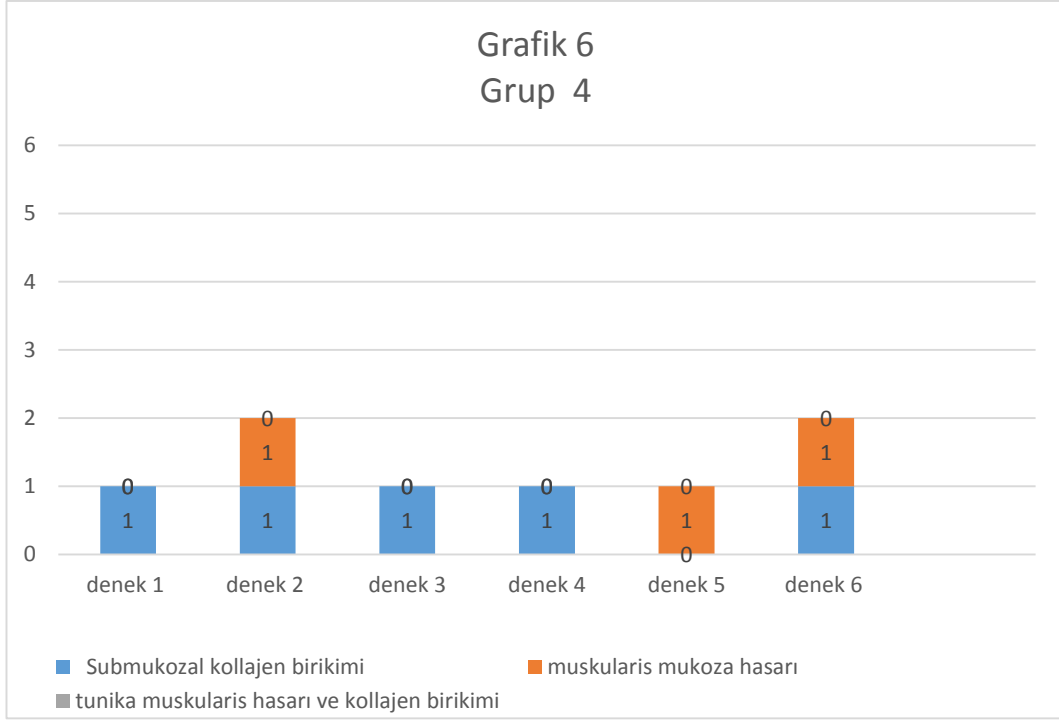
Dördüncü ve son grup 200mg/kg dozunda intraperitoneal curcumin verilen deneklerden oluşmakta; özofagus hasarı yapılan 6 ratın hepsinde submukozal kollajen birikimi görüldü. Fakat bu kollajen artışı hepsinde hafif düzeydeydi. Muskularis mukoza hasarı açısından incelendiğinde 6 ratın 5'inde muskularis mukoza hasarı saptandı. 2 denekte muskularis mukozaya ulaşmış hasar görülmedi. Tunika muskularis hasarı açısından değerlendirildiğinde 7 ratın sadece 3 tanesinde tunika muskularis hasarı saptandı fakat bu hasar hafif düzeydeydi. Hiçbir ratta kollajen birikiminin kas liflerinin yerini aldığı bulgusuna ulaşılmadı (Tablo 9), (Resim 12), (Grafik 5,6).

Tablo 9: Grup 4'ü oluşturan ratların histopatolojik değerlendirilmesi

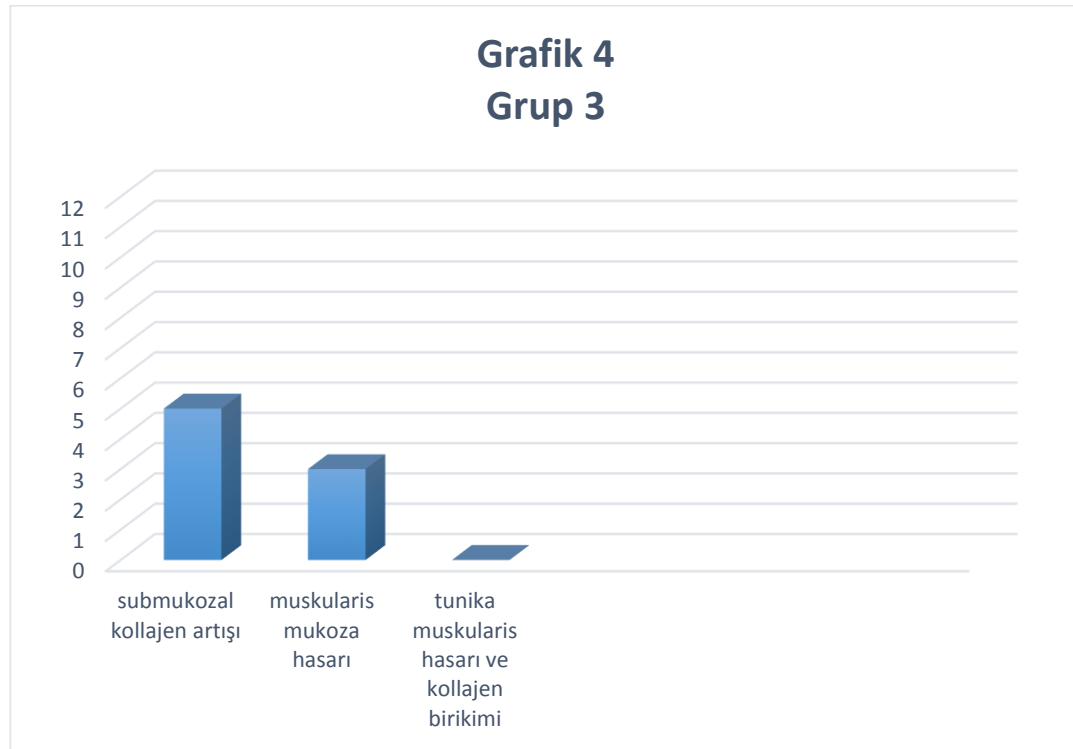
GRUP 4	Submukozal kollajen birikimi (0-1-2)	Musc. Mukoza hasarı (0-1)	T.muscularis hasarı ve kollajen birikimi (0-1-2)	Total skor (max 5)
1	1	0	0	1
2	1	1	0	2
3	1	0	0	1
4	1	0	0	1
5	0	1	0	1
6	1	1	0	2



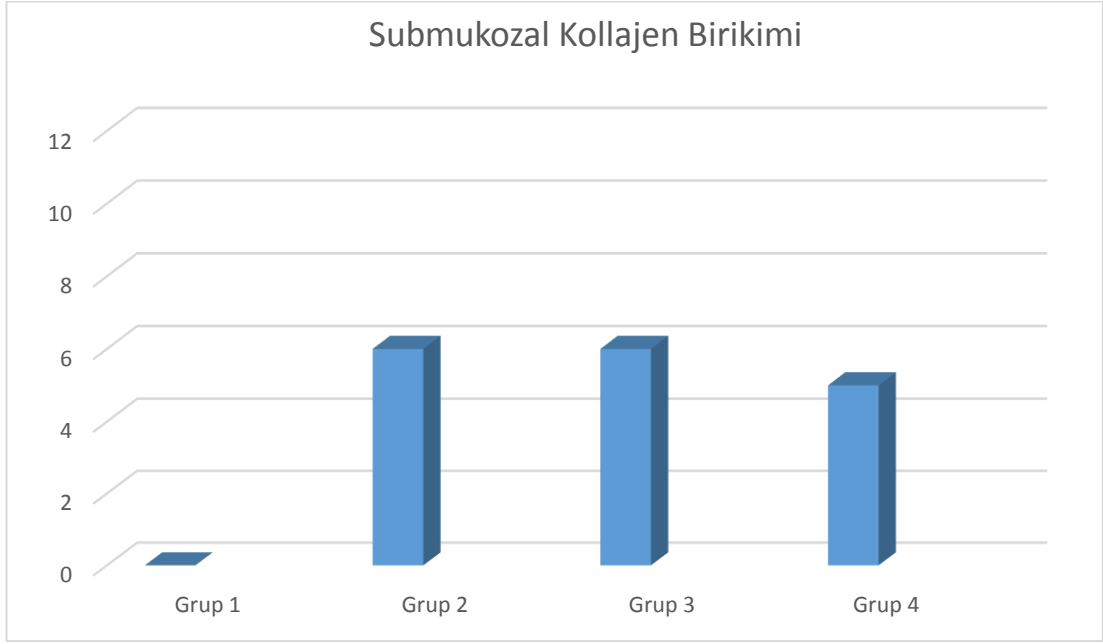
Resim 12: Submukozal kollajende artış (MT X 100)



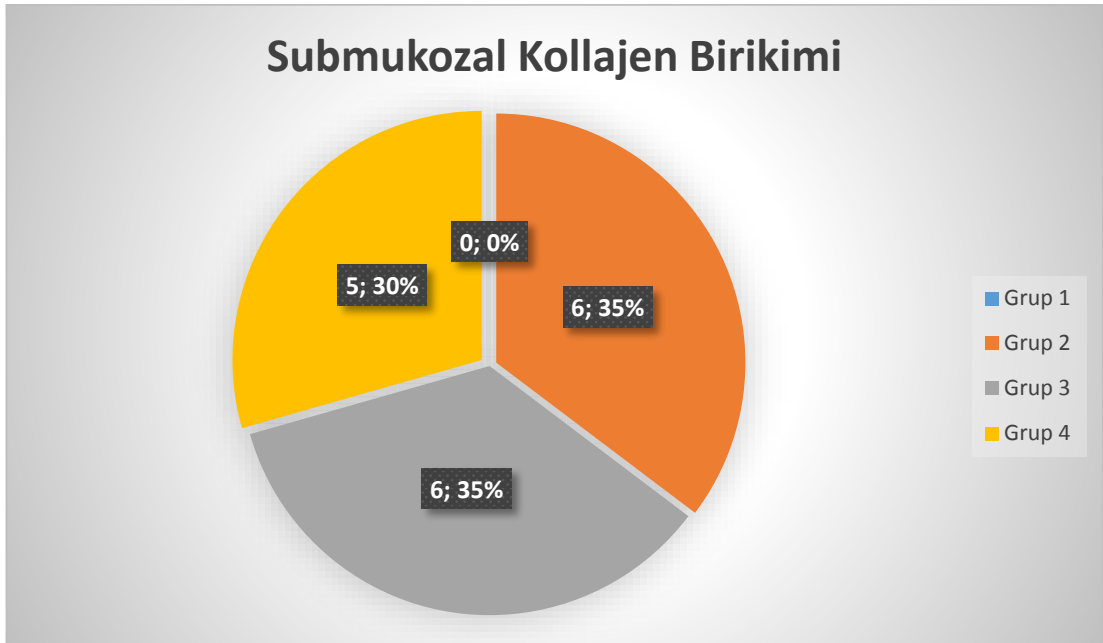
Grafik 5: Grup 3'ü oluşturan ratların histopatolojik değerlendirme parametlerinin grafik analizi



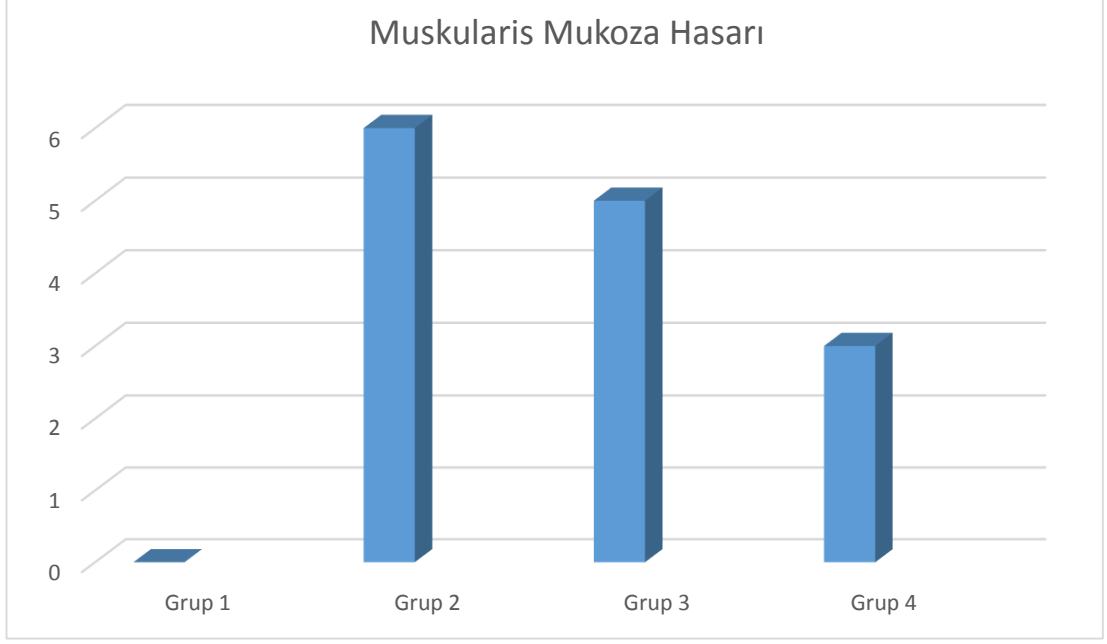
Grafik 6: Grup 4'teki deneklerin histopatolojik inceleme sonucu özofagus hasarı açısından değerlendirilmesi



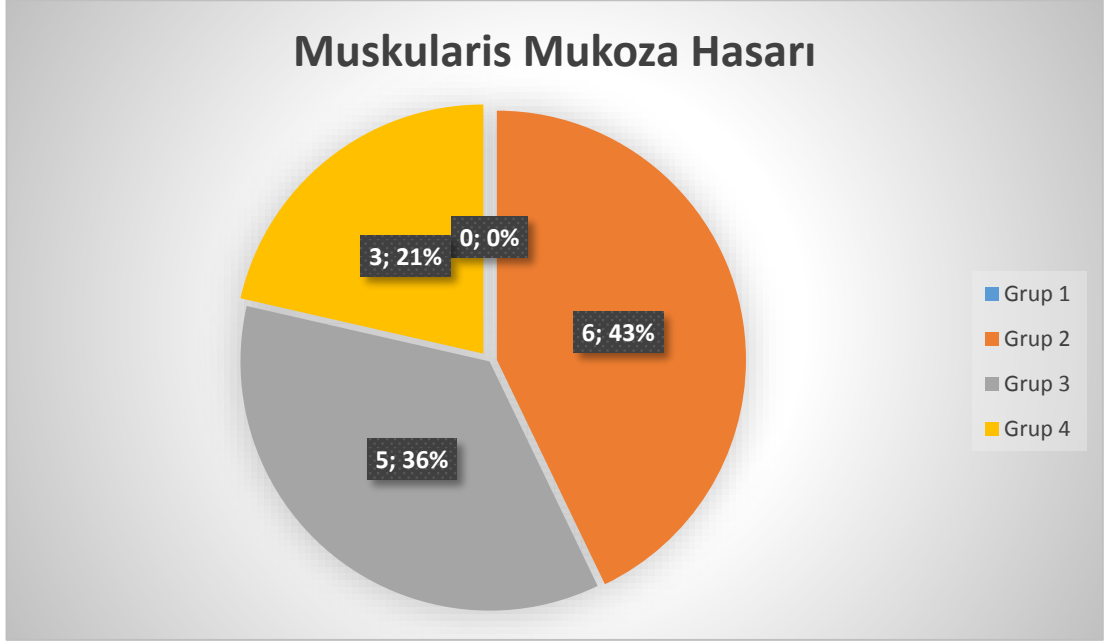
Grafik 7: Submukozal Kollajen Birikimine göre grupların kıyaslanması



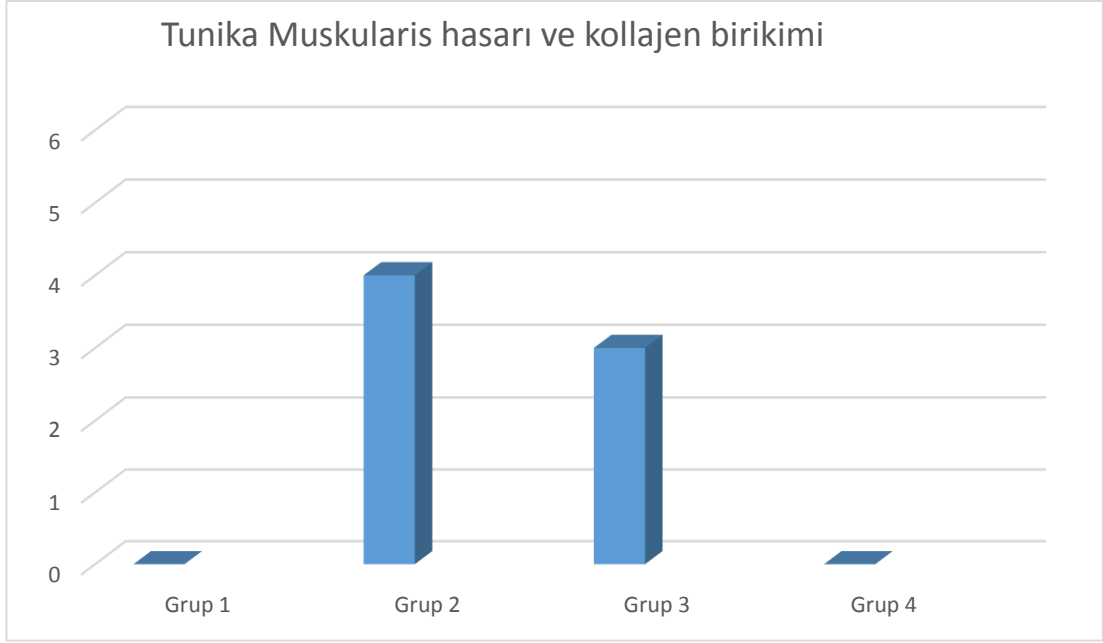
Grafik 8: Submukozal Kollajen Birikimine göre gruplara dağılımı



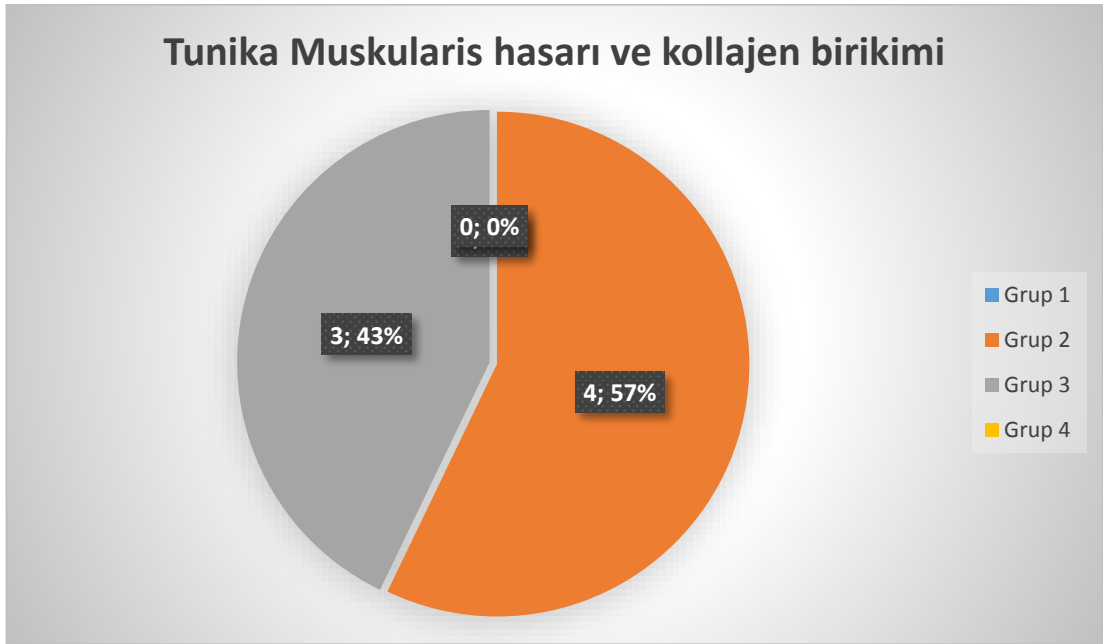
Grafik 9: Muskularis Mukoza hasarına göre grupların kıyaslanması



Grafik 10: Muskularis Mukoza hasarına göre grup dağılımı



Grafik 11: Tunika Muskularis hasarı ve kollajen birikimine göre grupların kıyaslanması



Grafik 12: Tunika Muskularis hasarı ve kollajen birikimine göre grup dağılımı

Tablo 10: Grup 1- Grup 2 SMFisher's Exact Test p=0,002

		Submukoza		P	
		Yok	Hafif		
Grup	Sham	N	6	0	0,002
		%	100,0%	,0%	
	Kontrol	N	0	6	
		%	,0%	100,0%	

Tablo 11: Grup 1- Grup 2 MM: Fisher's Exact Test p=0,002

		Muskularis Mukoza		P	
		Yok	Var		
Grup	Sham	N	6	0	0,002
		%	100,0%	,0%	
	Kontrol	N	0	6	
		%	,0%	100,0%	

Tablo 12: Grup 1- Grup 2 TM Fisher's ExactTest p=0,061

		Tunika Muskularis		P	
		Yok	Hafif		
Grup	Sham	N	6	0	0,061
		%	100,0%	,0%	
	Kontrol	N	2	4	
		%	33,3%	66,7%	

Grup 1 (Sham grubu) ile grup 2'nin (kontrol grubu) submukoza kollajende artış ve mukularis mukoza hasarı yönünden Fisher'in kesin kare testi ile yapılan karşılaştırılmasında p=0.002 olarak bulundu ve iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Tunika muskularis hasarı ve kollajen birikimi açısından değerlendirildiğinde p=0.061 bulundu ve anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 13: Grup 1- Grup 3 SM Fisher's Exact Test p=0,001

			Submukozal		P
			Yok	Hafif	
Grup	Sham	N	6	0	0,001
		%	100,0%	,0%	
Grup	100mg/kg	N	0	7	0,001
		%	,0%	100,0%	

Tablo 14: Grup 1- Grup 3 MM Fisher's Exact Test p=0,021

			Muskularis Mukoza		P
			Yok	Var	
Grup	Sham	N	6	0	0,021
		%	100,0%	,0%	
Grup	100mg/kg	N	2	5	0,021
		%	28,6%	71,4%	

Tablo 15: Grup 1- Grup 3 TM Fisher's Exact Test p=0,192

			Tunika Muskularis		P
			Yok	Hafif	
Grup	Sham	N	6	0	0,192
		%	100,0%	,0%	
Grup	100mg/kg	N	4	3	0,192
		%	57,1%	42,9%	

Grup 1 (Sham grubu) ile grup 3(100mg/kg curcumin verilen grup) Fisherin kesin kizare testi ile submukozal kollajende artış yönünden kıyaslandığında p=0.001 olarak bulundu ve anlamlı farklılık mevcuttu; muskularis mukoza hasarı yönünden ise p=0.021 sonucuna ulaşıldı ve yine iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu. Tunika muskularis hasarı ve kollajen birikimi açısından değerlendirildiğinde p=0.192 olarak bulundu ve ki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilemedi.

Tablo 16: Grup 1- Grup 4 SM Fisher's Exact Test p=0,015

		Submukozal		P	
		Yok	Hafif		
Grup	Sham	N	6	0	0,015
		%	100,0%	,0%	
	200mg/kg	N	1	5	
		%	16,7%	83,3%	

Tablo 17: Grup 1- Grup 4 MM Test Fisher's Exact Test p=0,182

		Muskularis		P	
		Yok	Var		
Grup	Sham	N	6	0	0,182
		%	100,0%	,0%	
	200mg/kg	N	3	3	
		%	50,0%	50,0%	

Tablo 18: Grup 1- Grup 4 TM Fisher's Exact Test p= -

		Tunika Muskularis		P
		Yok		
Grup	Sham	N	6	-
		%	100,0%	
	200mg/kg	N	6	
		%	100,0%	

Grup 1 (Sham grubu) ile grup 4 (200mg/kg curcumin verilen grup) Fisher'in kesin kıkare testi ile submukozal kollajende artış yönünden kıyaslandığında p=0,015 olarak bulundu ve anlamlı farklılık mevcuttu; muskularis mukoza hasarı yönünden ise p=0.182 sonucuna ulaşıldı ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. Tunika muskularis hasarı ve kollajen birikimi açısından değerlendirildiğinde iki grupta da tunika muskularis hasarı tespit edilemedi.

Tablo 19: Grup 2- Grup 3 SM Fisher's Exact Test p= -

		Submukozal		P
		Hafif		
Grup	Kontrol	N	6	-
		%	100,0%	
	100mg/kg	N	7	
		%	100,0%	

Tablo 20: Grup 2- Grup 3 MM Fisher's Exact Test p=0,462

		Muskularis		P
		Yok	Var	
Grup	Kontrol	N	0	0,462
		%	,0%	
	100mg/kg	N	2	
		%	28,6%	

Tablo 21: Grup 2- Grup 3 TM Fisher's Exact Test p=0,592

		Tunika Muskularis		P
		Yok	Hafif	
Grup	Kontrol	N	2	0,592
		%	33,3%	
	100mg/kg	N	4	
		%	57,1%	

Grup 2 ve grup 3 submukozal kollajen birikimi açısından değerlendirildiğinde her iki grupta da tüm deneklerin hafif düzeyde etkilendiği görüldü. Muskularis mukoza hasarı grup 2 de %100 iken grup 3'te %71.4'e düştü fakat bu fark istatistiksel olarak (p= 0.462) anlamlı bulunmadı. Tunika muskularis hasarı yönünden iki grup kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 22: Grup 3- Grup 4 SM Fisher's Exact Test p=0,462

		Submukozal		P	
		Yok	Hafif		
Grup	100mg/kg	N	0	7	0,462
	%		0,0%	100,0%	
	200mg/kg	N	1	5	
	%		16,7%	83,3%	

Tablo 23: Grup 3- Grup 4 MM Fisher's Exact Test p=0,592

		Muskularis Mukoza		P	
		Yok	Hafif		
Grup	100mg/kg	N	2	5	0,592
	%		28,6%	71,4%	
	200mg/kg	N	3	3	
	%		50%	50%	

Tablo 24: Grup 3- Grup 4 TM Fisher's Exact Test p=0,192

		Tunika Muskularis		P	
		Yok	Hafif		
Grup	100mg/kg	N	4	3	0,192
	%		57,1%	42,9%	
	200mg/kg	N	6	0	
	%		100%	0,0%	

Grup 3 ile Grup 4 Fisher'in kesin kıkare testi ile submukozal kollajende artış yönünden kıyaslandığı da $p=0,462$ olarak bulundu ve anlamlı farklılık mevcut değildi; muskularis mukoza hasarı yönünden ise $p=0,592$ sonucuna ulaşıldı ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. Tunika muskularis hasarı ve kollajen birikimi açısından değerlendirildiğinde ($p=0.192$) iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 25: Grup 2- Grup 4 SM Fisher's Exact Test $p=1,000$

Grup		Submukozal		
		Yok	Hafif	
Kontrol	N	0	6	1,000
	%	,0%	100,0%	
200mg/kg	N	1	5	1,000
	%	16,7%	83,3%	

Tablo 26: Grup 2- Grup 4 MM Fisher's Exact Test $p=0,182$

		Muskularis Mukoza		P
		Yok	Var	
Grup	Kontrol N	0	6	0,182
	%	,0%	100,0%	
200mg/kg	N	3	3	0,182
	%	50,0%	50,0%	

Tablo 27: Grup 2- Grup 4 TM Fisher's Exact Test $p=0,061$

		Tunika Muskularis		P
		Yok	Hafif	
Grup	Kontrol N	2	4	0,061
	%	33,3%	66,7%	
200mg/kg	N	6	0	0,061
	%	100,0%	,0%	

Grup 2 ve grup 4'ü oluşturan denekler submukozal kollajen birikimi açısından karşılaştırıldı ve iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Muskularis mukoza hasarı açısından değerlendirildiğinde Grup 2 deki deneklerde %100 hasar mevcutken grup 4 deneklerde bu oran %50 olarak bulundu fakat bu oran ($p=0.182$) istatistiksel olarak anlamlı olarak değer görmedi. Tunika muskularis hasarı ve kollajen birikimi açısından karşılaştırıldı; kontrol grubunu oluşturan deneklerde %66.7 hasar görülürken grup 4 deneklerin hiçbirinde hasar yoktu fakat bu sonuç ($p=0.061$) istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

5. TARTIŞMA

Korozif maddeye bağlı özofagus yanıkları, sık görülmeleri ve yapılan birçok klinik çalışma, klinik deneyime rağmen halen yüksek komplikasyon oranı ile seyretmeleri nedeniyle ciddi bir sağlık problemidir. Özofagus yanıkları ABD’de yılda 5.000 ile 15.000 kişiyi etkilemektedir (38,123). Korozif maddenin içilmesi özofagus yanığına bağlı basit özofajitten hayatı tehdit eden özofagus perforasyonuna kadar gidebilen klinik tablolara yol açabilir. Ceylan ve ark.’ının çalışmasında özofagus yanığı nedeniyle başvuran hastaların % 73,3’ünde endoskopide patoloji saptanmamıştır; hastaların sadece % 26,7’sinde endoskopik olarak patoloji saptanmıştır. Di Castanzo ve ark. korozif madde içilmesi şikayeti ile başvuran 70 hastaya endoskopi yapmışlar ve hastaların 7 tanesinde tüm özofagusta derin yanık ve masif hemoraji, 6 hastada ülserasyon, fokal nekroz ve 19 hastada ise basit inflamasyon olduğunu belirlemişlerdir. Anderson ve ark. tüm özofagusta derin yanık gelişen hastaların % 50’sine replasman tedavisi gerektiğini bildirmişlerdir. Broto ve ark. korozif madde yanığı nedeniyle özofagoskopi yaptıkları 159 hastanın 42’sinde birinci derece, 22’sinde ikinci derece, 41’inde üçüncü derece özofajit olduğunu, 54 hastada ise yanık oluşmadığını raporlamışlardır. Genel olarak değerlendirildiğinde, korozif madde içen çocukların % 35-85’inde özofagusta çeşitli derecelerde yanık oluşmaktadır (1, 86, 87, 123-126). Korozif özofagus yanığı bir endüstriyel çağ hastalığıdır (28). Erken ve geç dönemde ortaya çıkan komplikasyonları nedeniyle toplum sağlığını ve tedavi maliyetleri nedeniyle ülke ekonomisini tehdit eden problemlerden biridir (101). Korozif özofagus yaralanmalarına yönelik yapılan çalışmalarda iki önemli etken dikkat çekicidir. Bunlar, bu konuda araştırma yapılan ülkelerin genellikle sorunun daha sık yaşandığı geri kalmış veya gelişmekte olan ülkelerin olduğu ve yapılan bu çalışmaların daha çok geç dönemde gelişen darlığın önlenmesine yönelik çalışmalar olduğudur (79, 127-131). Yapılan çalışmalarda genel kabul gören görüş erken dönemde gelişen hasarın derecesinin, daha sonra oluşan striktür düzeyini önemli ölçüde etkilediğidir. Özofagus korozyonunda erken dönemde ön plana çıkan patoloji; kanama, tromboz ve ödemle beraber seyreden inflamasyondur. Yaralanmanın ilk iki haftasında submukozal damarlarda tromboz ve bu tromboza bağlı nekroz ile ödemde artış ortaya çıkar. Üçüncü haftadan itibaren ise

fibroblastların submukozaya yerleşmesiyle, fibrozis ve hasarlanmanın şiddetine göre darlık gelişmeye başlar (50, 61, 70, 130, 132).

Korozif maddeye bağlı özofagus yanığının tedavi şekli, yanığın şiddetine göre değişmektedir. Çünkü geç dönemde ortaya çıkması muhtemel darlığın derecesi başlangıç yanığının şiddetine, tedaviye kadar geçen süreye ve gelişen hasarın yönetimine bağlıdır. Korozif özofagus yanığına bağlı, hastalarda özofagus darlığı gelişmesini önlemeye yönelik farklı tıbbi tedavi protokolleri mevcuttur (27,36,67). Bu amaçla en yaygın olarak steroidler ve antibiyotikler kullanılmaktadır. Fakat bu ilaçların darlık gelişmesini önleme üzerindeki kesin etkileri ispatlanamamıştır. Bunun yanında tedavide kullanılacak ilaç, doz ve tedavi süresi konusunda farklı merkezler arasında büyük görüş ayrılıkları mevcuttur (67, 71, 133, 134). Ancak korozif özofagus yanıkları sonrası darlık gelişimini önlemeye yönelik uygun tedavinin bulunması amaçlı farklı deneysel çalışmalarla da sürdürülmektedir. Özofagus darlıklarında nedbe dokusu oluşumunu önlemede beta aminopropionitril 1970'lerde deneysel olarak ratlarda etkili bulunmuştur (36,68). Fakat bu madde aşırı duyarlılık riski taşıması ve toksik olması nedeniyle klinikte kullanılamamıştır. Farklı bir deneysel çalışmada ratlarda N-asetilsistein ve penisilamin gibi ilaçların steroidlerle kıyaslandığı darlık oluşumunu azaltma açısından daha üstün oldukları gösterilmiştir. Fakat penisilamin bakır bağlayıcı etkisi ile serum bakır düzeyi düşüklüğüne ve lökopeniye sebep olmaktadır (64, 69). Yapılan diğer bir deneysel araştırmada ratlarda korozif özofagus yanığı sonrası östradiol ve progesteronun kollajen sentezini önlediğini gösterilmiştir. Her iki hormon da geri dönüşümlü etkiyi azaltmanın ortadan kalkması sonucu daha fazla hormon salgılanmasına neden olabileceği düşünülerek klinik uygulamada kabul görmemiştir (80). Antikoagülan, antitrombotik ve endotel koruyucu etkileri nedeniyle günlük pratikte kullanılmakta olan heparinin, alkali özofagus yanıklarında submukozal vasküler trombozu ve likefaksiyon nekrozunu önleyerek özofagusta gelişebilecek olan darlığı önlediği gösterilmiştir. Ancak bu maddenin kanama zamanını uzatması kullanımını kısıtlamıştır (136). Sodyum hipoklorit ile özofagus yanığı oluşturulmuş tavşanlarda penisilin ile birlikte kortikosteroid kullanımı ile darlık oluşumu ve enfeksiyona bağlı komplikasyonların azaldığı gösterilmiştir. Fakat kortikosteroidlerin sıvı retansiyonu ve hipertansiyon yapıcı yan etkileri de mevcuttur. Koltuksuz ve ark. kafeik asit

fenilester ve epidermal büyüme faktörünün deneysel sıçan özofagusu kimyasal yanığında darlık oluşumunu önlediğini raporlamışlardır (88,137). Curcuminyemeklerde baharat olarak kullanılan zerdeçal'dan izole edilen ve antienflamatuar, antimutajenik, antimetastatik, anjiogenez düzenleyici, nöroprotektif, antifungal, antibakteriyel, antiviral, antioksidan ve immünite düzenleyici fonksiyonları olan bir madde. Biz tedavi protokolü tam olarak netleşmeyen korozif özofagus yanıklarında curcumin kullanarak antienflamatuar ve immünite düzenleyici etkilerinden faydalanmak sureti ile akut dönemde oluşan hasarın gerilemesini planladık bu maksatla biri sham grubu olmak üzere 4 grup yapıldı. Deney öncesi tüm ratlar 12 saat süre ile aç bırakıldılar. Tüm ratlar uyutulduktan sonra ağız-kardiaözofagial bileşke mesafesi Kalkan Y tarafından uygulanan yöntemle bir katater yardımı ile ölçüldü. Ağız yoluyla yerleştirilen silikon idrar kateterinin balonu midede şişirildi ve foley geri çekilerek verilen sıvının mideye geçişi önlendi. Verilen mayinin rat tarafından aspire edilmemesi için ratlar 60 derecelik açı ile yatırıldı. Balon kısmının proximalinden açılan pencereden özofagus lümenine sham grubundaki ratlara 0.2ml % 0.9 NaCl verilip 60sn süre ile bekletildi ve daha sonra aspire edildi. Diğer gruplardaki ratların özofagus lümenine %20 NaOH verilip 60sn süre ile bekletildi ve daha sonra aspire edildi. Üçüncü ve dördüncü grup ratlar steril şartlarda hazırlanan ve %5 lik etanol solüsyonu içerisinde çözdürülen curcumin, 3. gruptaki ratlara 0,1 g/kg dozunda; 4.grup ratlara ise 0.2g/kg dozunda intraperitoneal yolla verildi. Hipovolemiden korunması amaçlanarak tüm ratlara 10ml % 0.9 izotonik mayi işlem sonunda intraperitoneal yolla verildi. Ratlar 24 saat süre ile takip edildi ve süre sonunda tüm ratların özofagusu total olarak eksize edildi; yanık oluşturulan segment, histopatolojik analizler için %10 formaldehid ile tesbit edildi. Özofagus yanıkları derecelendirildiğinde grade 1 yanıklarda mukozada ödem ve hiperemi, grade 2 yanıklarda frajil hemorajik mukoza, erozyon, eksudatif membranlar ve ülserler, grade 3 yanıklarda ise nekroz alanları görülür.

Bu çalışmamızda da korozif madde alımından sonra 24. saatte değerlendirme için kesitler alınmıştır. Alınan preparatlar H&E ve MT ile boyandı ve yapılan histopatolojik değerlendirmede Türkyılmaz ve ark.'nın (78) yaptıkları histopatolojik değerlendirme yöntemi kullanıldı. Submukoza, muskularis mukoza ve tunika muskularisteki hasar miktarı derecelendirildi. Submukoza hasarı yoksa 0, hafif

hasarlanmışsa 1 ve ağır hasar varsa 2 olarak değerlendirildi. Muskularis mukozada ise hasar yoksa 0 ve hasar varsa 1 olarak skorlandı. Tunika muskulariste ise hasar yoksa 0, hafif hasar varsa 1 ve ağır hasar varsa 2 olarak skorlandı. Toplam skor 0–5 arasında idi. Çalışmamızda özofagus hasarı katmanlara göre tek tek değerlendirildi. Buna göre sham grubundaki ratlarda 3 katmanda da değişiklik görülmedi. Kontrol grubunu oluşturan tüm ratlarda submukozal kollajen birikimi görüldü fakat ağır tutulum saptanmadı, muskularis mukoza hasarı gruptaki deneklerin hepsinde görüldü, tunika muskularis hasarı ve kollajen birikimi grubu oluşturan altı ratın dördünde görüldü. Üçüncü grup 100mg/kg İP curcumin verilen ratlardan oluşmaktaydı ve bu gruptaki ratlarında tamamında submukozal kollajen birikimi görüldü; muskularis mukoza hasarı grubu oluşturan yedi ratın beşinde mevcuttu; tunika muskularis hasarı ve kollajen birikimi yedi ratın üçünde görüldü. Dördüncü ve son grup ratlara 200mg/kg İP curcumin verildi. Bu gruptaki ratların %83.3'ünde submukozal kollajen birikimi görüldü fakat ağır tutulum hiçbirinde saptanmadı, muskularis mukoza hasarı gruptaki altı ratın üçünde görüldü, tunika muskularis hasarı ve kollajen birikimi bu gruptaki ratların hiçbirinde görülmedi.

Buna göre sham grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında submukozal kollajen birikimi ve muskularis mukoza hasarı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık görüldü fakat tunika muskularis hasarı açısından bakıldığında; ilk grupta hiçbir denekte görülmemesine rağmen ikinci grupta 4 ratta tunika muskularis hasarı mevcuttu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sham grubu ile kontrol grubu arasında submukozal kollajen birikimi ve muskularis mukoza hasarı açısından anlamlı farklılık görüldü, yani özofagus korozyonu uygulanan ratların özofagusu klinik olarak anlamlı olacak şekilde hasarlandı fakat bu iki grup arasından tunika muskularis hasarı açısından istatistiksel olarak fark olmamasının nedeni ratların akut hasar döneminde sakrifiye edilmesi ve tunika muskulariste beklenen hasarın/kollajen birikimin daha uzun dönemde beklenmesi olabilir.

Sham grubu (grup 1) ile 100mg/kg curcumin verilen çalışma grubu (grup 3) kıyaslandığında submukozal kollajen birikimi ve muskularis mukoza hasarı yönünden iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu yani tedavi maksatlı verilen curcumin koroiv yanık oluşturulan özofagusu hiç yanık oluşturulmayan özofagus düzeyine getiremedi. Tunika muskularis hasarı açısından iki grup arasında anlamlı

farklılık yoktu fakat bu sonucu curcuminin etkisine bağlamak hatalı olur çünkü kontrol grubu ile sham grubu karşılaştırıldığından bu iki grup arasında da anlamlı farklılık yoktu.

Sham grubu ile 200mg/kg curcumin verilen 4. grup karşılaştırıldığında submukozal kollajen birikimi açısından anlamlı farklılık saptandı. Fakat muskularis mukoza hasarı açısından bakıldığında; sham grubunda hiçbir ratta hasar görülmedi grup 4 ratların ise 3 tanesinde hasar yoktu, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı fark yok şeklinde sonuçlandı yani muskularis mukoza hasarı açısından korozif madde verilmeyen grupla korozif madde verilip 200mg/kg dozunda İP curcumin verilen grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Kontrol grubu ile 3.grup karşılaştırıldığında submukozal kollajen birikimi açısından anlamlı fark saptanmadı yani verilen 100mg/kg dozundaki İP curcumin koruyucu bir etki sağlayamadı. Muskularis mukoza hasarı açısından bakıldığında kontrol grubunda %100 hasar mevcutken curcumin verilen grupta bu oran %71.4'e geriledi fakat bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı değer kazanmadı. Tunika muskularis hasarı açısından kontrol grubu ve 100mg/kg curcumin verilen grup ele alındığında kontrol grubunda hasar yüzdesi %66.7 iken çalışma grubunda %42.9'a geriledi fakat bu gerilemede istatistiksel olarak anlamlı farklılık olarak değer kazanmadı.

Kontrol grubu ile 4.grup karşılaştırıldığında submukozal kollajen birikimi açısından anlamlı fark saptanmadı. Muskularis mukoza hasarı açısından bakıldığında kontrol grubunda %100 hasar mevcutken curcumin verilen grupta bu oran %50'ye geriledi fakat bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı değer kazanmadı. Tunika muskularis hasarı açısından kontrol grubu ve 200mg/kg curcumin verilen grup ele alındığında kontrol grubunda hasar yüzdesi %66.7 iken çalışma grubunda hiç hasar görülmedi fakat %66.7'den %0'a olan bu gerilemede istatistiksel olarak anlamlı farklılık olarak değer kazanmadı.

En son olarak 100mg/kg İP curcumin verilen grup ile 200mg/kg curcumin verilen gruplar karşılaştırıldı. Submukozal kollajen birikimi, 3.grupta tüm deneklerde görülürken 4.grupta %83.3 oranında izlendi ve anlamlı farklılık olarak değer kazanmadı. Muskularis mukoza hasarı grup 3'te %71,4 grup 4'te %50,0 olarak

bulundu bu gerileme istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Grup 3 ve grup 4 tunika muskularis hasarı açısından ele alındı. Grup 3'te %42,9 oranında hasar mevcutken grup 4'te hasar oranı %0'dı. Fakat bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olarak değer kazanmadı. Grup 3 ve grup 4 genel olarak değerlendirildiğinde daha yüksek konsantrasyonda curcumin verilen grupta istatistiksel olarak değer kazanmasada yüzde olarak bakıldığında daha az hasar görülmüştür. Klinik açıdan daha fazla değer kazanması için çalışmanın farklı curcumin dozlarında belki lokal uygulamanın da kullanıldığı mümkünse daha fazla sayıda rat kullanılarak tekrar ele alınması gerekebilir. Tüm klinik ve deneysel çalışmalara rağmen korozif özofagus yanıklarının tedavisi ile ilgili fikir birliğine varılamamıştır (23, 138).

Özofagus yanıklarına bağlı darlık gelişimiyle ilgili olarak klinikler arasında yayınlanan verilerde farklılıklar mevcuttur. Karnak ve ark.1976-1995 yılları arasında 282 hastada yaptıkları çalışmada, hastaların % 67'sinde alkali madde alımına bağlı özofagus darlığı geliştiğini göstermişlerdir (134). Anderson ve ark. %38, Tiryaki ve ark. % 37 darlık raporlamışlardır (70, 86). Yapılan bir çalışmada ise 296 hastanın % 31'inde darlık geliştiği bildirilmiştir (126). Farklı literatürlerde % 60-85'lere ulaşan darlık oranlarından bahsedilmiştir (101, 139). Bu veriler ışığında, özofagus yanığı sonrası morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli değişkenin özofagus darlığı olduğunu görülmektedir. Özofagus yanığı sonrası gelişen özofagus darlığının önlenmesi veya tedavisine yönelik çalışmalar da bu nedenle günümüzde halen büyük önem taşımaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Millar AJW, Cywes S. Caustic strictures of esophagus. In O'Neill JaJr, Rowe MI (Ed.). Pediatric Surgery, ed5, St Louis, Mosby, 1998, 1969-79
2. Ashcraft KW. Pediatric surgery, The esophagus. Chapter 26, third edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia 2000; 325-347.
3. Hugh TB, Kelly MD. Corrosive Ingestion and the Surgeon. JAm Coll Surg 1999; 189: 508-22.
4. Chemli J, Bouquilia J, Harbi A. Accidental caustic ingestion in Tunisian child. Study of 330 cases, Tunis Med. 2004; 82: 411-9.
5. Hijazeen R. Corrosive burns of the upper gastrointestinal tract among Jordanian children. The Annals of Saudi Medicine. 1998; 18: 173-175.
6. Peters JH, De Meester TR. Esophagus and diaphragmatic hernia. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (Ed.). Principles of Surgery. Seventh edition, McGraw-Hill, New York, 1999, 1158-61.
7. Karaoğlu Ö, Özütemiz Ö, İlder T ve ark. Akut korozif özofajit: 108 olgunun değerlendirilmesi. Turk J Gastroenterol 1998; 1: 55-60
8. Yüksel M, Akgül A G. Özofagus: Embriyoloji Damarlanma İnervasyon Anatomi. İstanbul Bilmedya Grup. 2002: 1-19
9. Skandalakis JE. Cerrahi Anatomi. Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri. Ankara: Palme Yayıncılık, 2008; 656-660.
10. Odar IV. Anatomi Ders Kitabı, Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık, 1986; 68-73.
11. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO Basic Histology Aytekin Y(Çeviren). 1.Baskı İstanbul: 1993
12. Çimen A. Anatomi. 4. Baskı Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi 1994, 387-90
13. Kaplan A. Elhan A Anatomi. 4.Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2006: 239-241
14. Yıldırım M. Topografik anatomi. Özofagus 1.Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 204-208.
15. Putz R, Pabst R, Arıncı K. Sobotta İnsan Anatomisi Atlası (4th ed). 2. Cilt, İstanbul, BETA Basın Yayım Dağıtım, 1994: 107-8.

16. Naharcı İ, Tüzün A. Kostik Özofagus Yaralanmaları. Güncel Gastroenteroloji 2005 4: 226-32
17. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H (Çeviren) 11.Baskı,İstanbul: Nobel ,2007
18. Sayek İ. Temel Cerrahi. 4.Baskı, Ankara: Ayrıntı Matbaacılık, 2013: 2114-9
19. Güven A, Çocukları Evde Bekleyen Tehlike. Korozif Özofagus Yanıkları. TAF Prev Med Bull 2008; 7: 535-40
20. Kutlu T, Çocuklarda Korozif Özofajitler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2001, İstanbul, 169-177
21. Chibishev A, Simonovska N, Shikole A. Post corrosive injuries of upper gastrointestinal tract. Prilozi 2010; 31: 297-316.
22. Cankorkmaz L, Köylüoğlu G, Güney C. Korozif özofagus yanıklı çocuklar ve özofagoskopi. Çocuk Cerrahisi dergisi 2009; 23: 110-3
23. Aksu B, İnan M. Çocuklarda koroziv özofagus yanıkları. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 19: 183-8
24. Friedman EM. Caustic ingestions and foreign bodies in the aerodigestive tract of children. Pediatr Clin North Am 1989; 36: 1403-10
25. Penner GE. Acid ingestion. Toxicology and treatment. Ann Emerg Med 1980; 9: 374-9.
26. Gaudreault P, Parent M, McGuigan MA et al. Predictability of esophageal injury from signs and symptoms: a study of caustic ingestion in 378 children. Pediatrics 1983; 71: 767-70.
27. Adam JS, Brick HG. Pediatric caustic ingestion. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1982; 91: 656-8.
28. Leape LL, Ashcraft KW, Scarpelli DG et al. Hazards to health liquid lye. N Engl J Med 1971; 284; 578-81.
29. Gaudreault P, Parent M, McGuigan MA et al. Predictability of esophageal injury from signs and symptoms: A study of caustic ingestion in 378 children. Pediatrics 1983; 71: 767-70
30. Kikendal JM. Caustic ingestion injuries. Gastroenterol Clin N Am 1991; 20: 847-57

31. Bozymsky EM, London CF. Caustic injury of esophagus. In: Yamada T, Alpers D, Powel DW, Silverstein FE (Ed.). Textbook of Gastroenterology, Vol 1. Philadelphia, JB Lippincott Company. 1991: 1178-84.
32. Douglas O, Fanigel M, Fennerty B. Miscellaneous disease of the esophagus. Yamada T, Alpers DH (Ed.). Textbook of Gastroenterology, Third edition. Lippincott, Williams & Wilkins Company 1999, 1316-18.
33. Lovejoy FH, Woolf AD. Corrosive ingestions. *Pediatr Rev* 1995; 16: 473-4.
34. Wason S. The emergency management of caustic ingestions. *J Emerg Med* 1985; 2: 175-82
35. Kaya M, Özdemir T, Sayan A ve ark. Koroziv madde için çocuklarda klinik bulgular ile özafagus yaralanma şiddeti arasındaki ilişki. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010; 16: 537-40
36. Mutaf O. Çocuklarda kostik özofagus yanıkları. *Pediatric Cerrahi Dergisi*. 1988; 2:69-85.
37. Mevsim A: Çocuklarda kostik özofagus yanıkları, Uzmanlık Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi, 1992.
38. Mutaf O. Çocuklarda kostik özofagus yaralanmaları: Başaklar AC, Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları, Ankara: Palme Yayıncılık, 2006; 395-409.
39. Ferry GD. Caustic ingestion. Wyllie R, Hyams JS (Ed.). In: *Pediatric Gastrointestinal Diseases* Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993: 337-41
40. Roy CC, Silverman A, Alagille D. Esophageal burns and foreign bodies. *Pediatric Clinical Gastroenterology*. Mosby-Year Book Inc. St Louis. 1995: 153-8
41. Nuutinen M, Uhari M, Karvali T et al. Consequences of caustic ingestions in children. *Acta Paediatr* 1994;83:1200-5
42. Adam JS, Birck HG. Pediatric caustic ingestion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982;91:656-8
43. Viscomi GJ, Beekhuis GJ, Whitten CF. An evaluation of early esophagoscopy and corticosteroid therapy in the management of corrosive injury of the esophagus. *J Pediatr* 1961;59:356-60

44. Trabelsi M, Loukhal M, Boukthir S, Hammami A, Bennaceur B. Ingestion accidentelle de caustiques chez l'enfant tunisien. A propos de 125 cas. *Pédiatrie* 1990;45:801-5
45. Moore WR. Caustic ingestions: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Clin Pediatr* 1986;25:192-6
46. Tucker JA, Yarrington CT. The treatment of caustic ingestion. *Otolaryngol Clin NA*. 1979; 12:343- 350.
47. Tucker JA, Yarrington CT: The treatment of caustic ingestion. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1979;12:343-50.
48. Reis M: Caustic burns of the esophagus in childhood. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1998;87:1600-1.
49. Ploey JW, Steyerberg EW, Kuipers EJ: Ingestion of acid and alkaline agents: outcome and prognostic value of early upper endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:372-7.
50. Ulman I, Mutaf O. A critique of systemic steroids in the management of caustic esophageal burns in children. *Eur J Pediatr Surg*. 1998; 8:71-74.
51. Sugarbaker DJ. *Erişkin Göğüs Cerrahisi*. Yüksel M (Çeviren). 1.Baskı, İstanbul: Nobel, 2011
52. Lahoti D, Broor SL, Basu PP et al. Corrosive esophageal strictures: Predictors of response to endoscopic dilation. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 196-200.
53. Spitz L, Lakhoo K. Caustic ingestion. *Arch Dis Child*: 1993; 68: 157-8
54. Kirsh MM, Peterson A, Brown JW, et al. Treatment of caustic injuries of the esophagus: a ten year experience. *Ann Surg* 1978; 188: 675-8.
55. Homan CS, Singer AJ, Henry MC et al. Thermal effects of neutralization therapy and water dilution for acute alkali exposure in canines. *Acad Emerg Med* 1997; 4: 27-32.
56. Homan CS, Maitra SR, Lane BP et al. Effective treatment for acute alkali injury to the esophagus using weak-acid neutralization therapy: an ex-vivo study. *Acad Emerg Med* 1995; 2: 952-8.
57. Balasegaram M. Early management of corrosive burns of the oesophagus. *British Journal Surgery* 1975; 62: 444-7.

58. Haller JA, Andrews HG, White JJ et al. Cleveland W.W. Pathophysiology and management of acute corrosive burns of the esophagus: results of treatment in 285 children. *Journal of Pediatric Surgery* 1971; 6: 578-84.
59. Jong AL, Macdonald R, Ein S et al. Corrosive esophagitis in children: 30 year review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2001; 57: 203-11.
60. Pelclova D, Navratil T. Do corticosteroids prevent oesophageal stricture after corrosive ingestion? *Toxicol Rev.* 2005; 24: 125–129.
61. Bautista A, Varela R, Villanueva A, et al. Effects of prednisolone and dexamethasone in children with alkali burns of the oesophagus. *Eur J Pediatr Surg* 1996; 6: 198-203.
62. Boukthir S, Fetni I, Mrad SM et al. High doses of steroids in the management of caustic esophageal burns in children. *Arch Pediatr* 2004; 11: 13-7.
63. Rosenberg N, Kunderman PJ, Vroman L et al. Prevention of experimental lye strictures of the esophagus by cortisone. *AMA Arch Surg* 1951; 63: 147-51.
64. Gehanno P, Guedon C. Inhibition of experimental esophageal lye strictures by penicillamine. *Arch Otolaryngol* 1981;107: 145-7.
65. Yagmurlu A, Aksu B, Bingol-Kologlu M et al. A novel approach for preventing esophageal stricture formation: sphingosylphosphorylcholine-enhanced tissue remodeling. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 778-82.
66. Kutlu T, Çullu F, Erkan T ve ark. Korozif madde için çocukların endoskopik olarak değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 1998; 33: 92-8
67. Mutuş HM: Koroziv özofagus yanıklarında caffeic acid phenethyl ester ve epidermal growth factör'ün darlık oluşumu üzerine etkilerinin deneysel olarak araştırılması. Uzmanlık tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi, 2000.
68. Madden JW, Davis WM, Butler C et al. Experimental esophageal lye burns. II. Correcting established strictures with betaaminopropionitrile and bougienage. *Ann Surg* 1973; 178: 277-284.
69. Lui AJ, Richardson MA. Effects of N-asetylcysteine on experimentally induced esophageal lye injury. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985; 94: 477-482.

70. Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG. A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med* 1990; 323: 637-40.
71. Oakes DD, Sherck JP, Mark JB. Lye ingestion Clinical patterns and therapeutic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982; 83: 194-204.
72. Kirsh MM, Ritter F. Caustic ingestion and subsequent damage to the oropharyngeal and digestive passages. *Ann Thorac Surg* 1976; 21: 74-82
73. Ferguson MK, Migliore M, Staszak VM et al. Early evaluation and therapy for caustic esophageal injury. *Am J Surg* 1989; 157: 116-20
74. Cohen IK, Diegelmann RF, Yager DR et al. Wound care and wound healing. In; Schwartz SI (Ed.). *Principles of surgery*, 7. ed. Newyork: McGraw-Hill; 1999; 263-96
75. Celerier M. Management of caustic esophagitis in adults. *Ann Chir* 1996; 50: 449-55
76. Temir ZG, Karkner A ve ark The Effectiveness of Sucralfate Against Stricture Formation in Experimental Corrosive Esophageal Burns. *Surgery Today.* 2005; 35: 617-622
77. Afzal NA, Albert D, Thomas AL et al. A Child with Esophageal strictures. *Lancet.* 2002; 359: 1032
78. Türkyılmaz, Sönmez K, Demirtola A ve ark. Mitomycin C prevents strictures in caustic esophageal burns in rats. *Journal of Surgical Research* 2005; 123: 182-7
79. Yükselen V, Karaoğlu AO, Yenisey C ve ark. Trimetazidine reduces the degree of fibrosis in alkali burns of esophagus. *Journal of Pediatric Surgery* 2005; 40: 505-9
80. [Bernay F](#), [Rizalar R](#) ve ark. Effects of estradiol and progesterone on the synthesis of collagen in corrosive esophageal burns in rats. [Journal Pediatric Surgery](#) 1994; 29: 1425-8
81. Mekki M, Said M, Belghith M et al. Pneumatic dilation of caustic esophageal strictures in children. Report of five cases. *Archives de Pediatrie* 2001; 8; 489-92

82. Ganga-Zandzou PS, Devulder S, Michaud L et al. Long term follow up of children with esophageal stenosis. *Archives de Pediatrie* 1998;5:610-6
83. Okada T, Ohnma N, Tanabe M et al. Effective endless loop bougienage through the oral cavity and esophagus to the gastrostomy in corrosive esophageal strictures in children. *Pediatric Surgery International* 1998;13:480-6
84. Panieri E, Rodei H, Millar W et al. Oesophageal replacement in the management of corrosive strictures: when is surgery indicated? *Pediatric Surgery International* 1998;13: 336-40
85. Turan C, Özkan U, Özokutan BH, Özdemir M, Okur H, Küçükaydın M. Corrosive injuries of the esophagus in newborns. *Pediatric Surgery International* 2000;16: 483-4
86. Tiryaki T, Livanelioğlu Z, Atayurt H. Early bougienage for relief of stricture formation following caustic esophageal burns. *Pediatric Surgery International* 2005;21:78-80
87. Broto J, Asensio M, Jorro CS et al. Conservative treatment of caustic esophageal injuries in children: 20 years of experience. *Pediatric Surgery International* 1999;15:323-5
88. Koltuksuz U, Mutus HM, Kutlu R ve ark. Effects of caffeic acid phenethyl ester and epidermal growth factor on the development of caustic esophageal stricture in rats. *J Pediatr Surg.* 2001; 36:1504–9.
89. Graham A, Gordon W, MacKinlay A. Use of a cutting balloon in the dilatation of caustic oesophageal stricture. *Pediatric Radiology* 2004;34:414-6
90. Yeming W, Somme S, Chenren S et al. Balloon catheter dilatation in children with congenital and acquired esophageal anomalies. *Journal of Pediatric Surgery* 2002;37:398-402
91. Landau G, Saunders W. The effect of chlorine bleach on the esophageus. *Laryngol Rhinol Otol* 1978;92: 499
92. Ashcraft KW, Holder TM. The experimental treatment of esophageal strictures by intralesional steroid injections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1969; 58:685-91.
93. Gandhi RP, Cooper A, Barlow BA. Successful management of esophageal strictures without resection or replacement. *J Pediatr Surg.* 1989; 24: 745-50

94. [Gunnarsson M.](#) Local corticosteroid treatment of caustic injuries of the esophagus. A preliminary report. [Ann Otol Rhinol Laryngol.](#) 1999;108:1088-90
95. Holder TM, Ashcraft KW. The treatment of patients with esophageal strictures by local steroid injections. [Journal Pediatric Surgery](#) 1969;4:646-53
96. Kochhar R, Ray JD, Kumar S. Intrakesional steroids augment the effects of endoscopic dilation in corrosive esophageal strictures. *Gastrointestinal Endoscopic* 1999;49:509-13
97. Zhou ZH, Jiang YG, Wang RW et al. Management of corrosive esophageal burns in 149 cases. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2005;130:449-55
98. Ergün O, Çelik A, Mutaf O. Two-stage coloesophagoplasty in children with caustic burns of the esophagus. Hemodynamic basis of delayed cervical anastomosis-theory and fact. *Journal of Pediatric Surgery* 2004;39: 545-8
99. Choi RS, Lillehei CW, Lund DP et al. Esophageal Replacement In Children Who Have Caustic Pharyngoesophageal Strictures *Journal of Pediatric Surgery* 1997;32: 1083-8
100. Peppo FD, Zaccara A, Dall'Oglio L et al. Stending for caustic strictures: esophageal replacement replaced. *Journal of Pediatric Surgery* 1998;33:54-7
101. Huang YC, Ni YH, Lai HS, Chang MH. Corrosive esophagitis in children. *Pediatric Surgery International* 2004;20:207-10
102. Mamede RCM, Filho FV. Treatment of caustic ingestion: an analysis of 239 cases. *Diseases of the Esophagus* 2002;15: 210-3
103. Donnellan WL. *Abdominal surgery of infancy an childhood* 2001. Volume 2.37-1/37-21
104. Aggarwal BB, Kumar B, Bharti A. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2003; 23: 363–398
105. Jaruga E, Salvioli S, Dobrucki J et al. Apoptosis like, reversible changes in plasma membrane asymmetry and permeability, and transient modifications in mitochondrial membrane potential induced by curcumin in rat thymocytes. *FEBS Lett*, 433,287-93,1998.

106. Gautam SC, Xu YX, Pindolia KR et al. Nonselective inhibition of proliferation of transformed and nontransformed cells by the anticancer gent curcumin (diferuloylmethane). *Biochem Pharmacol.* 1998; 55,1333-7
107. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J. Multiple biological activities of curcumin. *Life Sci.* 2006; 78,2081-7
108. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK et al. Phase I clinical trial of curcumin, achemopreventive agent, in patients with high risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001; 21, 2895–2900.
109. Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: the story so far. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1955-68.
110. Aggarwal B, Bhatt ID, Ichikawa H et al. Curcumin Biological and Medicinal Properties 2006; 297-367.
111. Lin JK, LinShiau SY. Mechanisms of cancer chemoprevention by curcumin. *Proc Natl Sci Counc Repub China B* 2001; 25: 59-66.
112. Wang X, Jiang Y, Wang YW et al. Enhancing antiinflammation activity of curcumin through O/W nanoemulsions. *Food Chemistry* 2008; 108: 419-24.
113. Tohda C, Nakayama N, Hatanaka F et al. Comparison of antiinflammatory activities of six curcuma rhizomes: a possible curcuminoid-independent pathway mediated by curcuma phaeocaulis extract. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006; 3: 255-60.
114. Pulla RA, Lokesh C. Alterations in lipid peroxides in rat liver by dietary n-3 fatty acids: modulation of antioxidant enzymes by curcumin, eugenol, and vitamin E. *Journal of Nutritional Biochemistry.* 1994;5: 181–8.
115. Bhaumik S, Jyothi MD, Khar A. Differential modulation of nitric oxide production by curcumin in host macrophages and NK cells. *FEBS Lett* 2000; 483: 78-82.
116. Özen N, Uslu E, Özen M ve ark. Curcumin's effects on sialic acid level and sialidase activity in Ehrlich ascites tumor bearing mice. *Tohoku J Exp Med* 2002; 197: 221-7.
117. Sharma RA, Ireson CR, Verschoyle RD et al. Effects of dietary curcumin on glutathione S transferase and malondialdehyde DNA adducts in rat liver and colon mucosa: relationship with drug levels. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1452-8.

118. Singh S, Aggarwal BB. Activation of Transcription Factor NF-kB Is Suppressed by Curcumin (Diferulolylmethane). *The Journal of Biological Chemistry* 1995; 270 : 24995-5000.
119. Wang Q, Sun AY, Simonyi A et al. Neuroprotective mechanisms of curcumin against cerebral ischemia-induced neuronal apoptosis and behavioral deficits, *J Neurosci Res.* 2005 82, 138–48.
120. Reddy, AC, Lokesh BR. Studies on spice principles as antioxidants in the inhibition of lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1992 111, 117–24.
121. Calabrese V, Butterfield DA, Stella AMG. Nutritional antioxidants and the heme oxygenase pathway of stress tolerance: novel targets for neuroprotection in Alzheimer's disease. *Italian Journal of Biochemistry* 2003; 52, 177–81.
122. Yang F, Lim GP, Begum AN et al. Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. [J Biol Chem.](#) 2005; 18, 280:5892-901.
123. Ceylan O. Korozif Madde İçen Süt Çocuklarında Sosyal, Demografik ve Endoskopik Bulgularının Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, 2008.
124. Di Castanzo J, Noirclerc M, Jouglard J et al. New therapeutic approach to corrosive burns of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 1980; 21: 370-375.
125. Kasap E, Özütemiz AÖ. Pet Şişedeki Tehlike: Korozif özofajit. *Güncel Gastroenteroloji* 2006;10: 29-35.
126. Gun F, Abbasoglu L, Celik et al. Early and late term management in caustic ingestion in children: A 16 year experience. *Acta Chir. Belg.* 2007; 107: 49-52.
127. Somuncu S, Cakmak M, Erdogan Set al. Trapidil, an inhibitor for phosphodiesterase and platelet-derived-growth factor, ameliorates corrosive esophageal burn in rats. *Tohoku J Exp Med.* 2005; 207: 203–8,
128. Yukselen V, Karaoglu AO, Ozutemiz Ove ark. Ketotifen ameliorates development of fibrosis in alkali burns of the esophagus. *Pediatr Surg Int.* 2004; 20: 429–33

129. Guven A, Demirbag S, Uysal B ve ark. Effect of 3-amino benzamide, a poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitor, in experimental caustic esophageal burn. *Journal of pediatric Surgery* 2008; 43, 1474-79
130. Çakmak M, Naycı A, Renda N ve ark: The effect of corticosteoids and pentoxyfylline in caustic esophageal burns. *İnt Surg* 1997 82: 371-5
131. Ozcelik MF, Pekmezci S, Sarıbeyoglu K ve ark. The effect of halofuginone, a spesific inhibitor of collagen type I synthesis, in the prevention of esophageal strictures related to caustic injury. *The american journal of surgery*. 2004; 187, 257-260
132. Gunnarson M: Local corticosteroid treatment of caustic injuries of the esophagus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 1088-90.
133. Hawkins DB, Demeter MJ, Barnett TE. Caustic ingestion: controversies in management. A review of 214 cases. *Laryngoscope*. 1980;90: 98-109.
134. Karnak I, Tanyel FC, Büyükpamukçu N et al. Combined use of steroid, antibiotics and early bougienage against stricture formation following caustic esophageal burns. *J Cardiovasc Surg*.1999;40: 307-10.
135. Demirbilek S, Bernay F, Rizalar R et al. Effects of estradiol and progesterone on the synthesis of collagen in corrosive esophageal burns in rats. *J Pediatr Surg*. 1994;29: 1425-28.
136. Bingöl-Koloğlu M, Tanyel FC, Müftüoğlu S et al. The preventive effect of heparin on stricture formation after caustic esophageal burns. *J Ped Surg*. 1999;34:291-294.
137. McNeill RA, Welbourn RB. Prevention of corrosive stricture of the oesophagus in the rat. *J Laryngol Otol*. 1966;80: 346-58.
138. Ökten İ. Özofagusun Koroziv Yanıkları. (Ed.). Akay H. Göğüs Cerrahisi. Antip A.Ş. Ankara 2003,335–48
139. Han Y, Cheng QS, Li XF et al. Surgical management of esophageal strictures after caustic burns: 30 years of experience. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2846-2849.
140. Huang YC, Ni YH, Lai HS et al. Corrosive esophagitis in children. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 207-10.