

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

132050

**DENEYSEL KORUZİV ÖZOFAGUS YANIĞINDA
OKSİDATİF HASAR VE ANTIOKSİDAN TEDAVİ**

132050

Dr. Vedat BAKAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. İsmail DEMİRTAŞ

T.C. YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
BOKUMANTASYON MERKEZİ

VAN-2002

KISALTMALAR

KM	Koroziv Madde
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
ROM	Reaktif Oksijen Metabolitleri
MDA	Malondialdehit
GSH	Redükte Glutasyon
GSSG	Okside Glutasyon
SOD	Superoksid Dismutaz
GSH-P _x	Glutasyon Peroksidaz
GSH-R _x	Glutasyon Redüktaz
O ₂ '	Süperoksid Radikali
OH'	Hidroksil Radikali
RO'	Alkoksi Radikali
ROO'	Peroksi Radikali
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
LOOH	Lipit Peroksit
HOCl	Hipokloröz Asit
³ O ₂	Triplet Oksijen
¹ O ₂	Singlet Oksijen
NADP	Okside Nikotinamid Adenin Di Nükleotid
NADPH	Redükte Nikotinamid Adenin Di Nükleotid
XO	Ksantin Oksidaz
XD	Ksantin Dehidrogenaz
PUFA	Poliansatüre Yağ Asidi
ATP	Adenin Trifosfat
AMP	Adenin Mono Fosfat
DMSO	Dimetil Sülfoksid
DMTU	Dimetil-Tiyüre

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. ÖNSÖZ	1
2. ÖZET	2
3. SUMMARY	3
4. GİRİŞ VE AMAÇ	4
5. GENEL BİLGİLER	5
Koroziv Özofagus Yanığı	5
Serbest radikaller	19
6. GEREÇ VE YÖNTEM	41
7. BULGULAR	45
8. TARTIŞMA	50
9. SONUÇ	62
10. KAYNAKLAR	63
11. ÖZGEÇMİŞ	69
12. ETİK KURUL KARARI	70

1. ÖNSÖZ

Koroziv özofagus yanığı, asit veya alkali içerikli maddelerin, yanlışlık veya ihmal sonucu içilmesiyle özofagusta oluşan destrüksiyondur. Koroziv yanık, özellikle oyun çağındaki çocuklarda sık görülen önemli bir sağlık problemidir. Erken dönemde; özofajit, perforasyon, mediastinit gibi, morbiditesi ve mortalitesi yüksek patolojilere sebep olurken, geç dönemde, özellikle de derin yanıklarda, özofagial darlık sıklıkla karşımıza çıkar. Tedavisinde erken dönemde konservatif uygulama yapılırken, geç dönemde oluşabilecek komplikasyonlarda ise dilatasyondan intestinal transpozisyona kadar değişen komplike cerrahi girişimler gerekebilmektedir. Literatürde medikal tedavi ile ilgili birçok araştırma olmasına rağmen etkin medikal tedavi henüz tam olarak klinik uygulamaya konulamamıştır. Bu çalışma, koroziv özofagus yanığının patofizyolojisinde oksidatif hasarın rolü ve komplikasyonların önlenmesinde antioksidan tedavinin etkinliğini araştırmak amacıyla yapıldı.

Bu amaçla, Sprague-Dawley cinsi ratlarda % 20 NaOH ile yanık oluşturularak bir gruba melatonin, diğer bir gruba ise deksametazon verildi. Akut dönemde, doku malondialdehit ve total glutatyon seviyelerine bakıldı. Kronik dönemde ise yanık dokular histopatolojik olarak incelendi.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimimin her aşamasında hoşgörü ve yardımlarıyla, eğitimimde bilgi ve tecrübelerinden çok şeyler öğrenmeme imkan sağlayan, tez konusunun belirlenmesi, planlanması ve tez çalışmalarının yürütülmesinde desteklerini gördüğüm, kıymetli hocalarım Yrd. Doç. Dr. İsmail Demirtaş ve Yrd. Doç. Dr. Burhan Köseoğlu'na saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Biyokimyasal incelemelerdeki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Haluk Dülger'e, deney hayvanlarının temini ve hayvan laboratuvarını kullanmama imkan veren Yrd. Doç. Dr. Hanefi Özbek'e, dokuların histopatolojik incelemesini yapan Yrd. Doç. Dr. Süleyman Özen'e, melatonin ve diğer gerekli kimyasalları teminde yardımcı olan Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Nuri Bakan ve Prof. Dr. Ebubekir Bakan'a teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan, mesai arkadaşlarım; Dr. Önder Önem Dr. Salim Bilici, Dr. Ersan Uzun ve Dr. Engin Yılmaz'a ve desteklerinden dolayı eşim Uz. Dr. Betül Erdem Bakan'a teşekkür ederim.

Dr. Vedat BAKAN

2. ÖZET

Bu çalışmada, ratlarda deneysel koroziv özofagus yanığı oluşturularak, serbest oksijen radikallerindeki değişiklikler, melatonin ve steroid tedavisinin koroziv yanığın akut dönemi olan ilk beş günde serbest oksijen radikalleri üzerine etkileri, 4. haftada ise striktür gelişimi üzerine etkileri araştırıldı.

Sprague-Dawley cinsi ratlar sham, kontrol, steroid ve melatonin grupları olmak üzere dört gruba ayrıldı. Gehanno ve Guedon'un tariflediği, Lui ve Ricardson'un modifiye ettikleri standart metod kullanılarak % 20 NaOH ile kontrol grubunda yalnızca koroziv yanık oluşturulurken diğer iki grupta ise koroziv yanık oluşturulduktan sonra, bir gruba deksametazon, diğer gruba ise melatonin verildi. Kontrol, steroid ve melatonin grupları dört alt gruba ayrılarak bir, üç ve beşinci günler yanık özofagial dokularda malondialdehit (MDA) ve total glutasyon miktarları tayin edildi. Yirmi sekizinci gün öldürülen gruplarda ise histopatolojik inceleme yapıldı.

Kontrol ve steroid grubunda MDA değerleri, bir ve üçüncü günde sham grubuna göre yüksek iken ($p < 0.001$), kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Beşinci gün sham, kontrol ve steroid grubunun MDA değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Melatonin grubunda MDA değerleri, diğer üç gruba göre birinci ($p < 0.01$), üçüncü ve beşinci gün ($p < 0.001$) yüksekti.

Kontrol grubunda, birinci gün glutasyon seviyeleri yüksek iken ($p < 0.001$), diğer üç grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Üçüncü günde, glutasyon değerleri steroid ve melatonin grubunda sham ve kontrol grubuna göre düşüktü ($p < 0.01$). Beşinci gün, total glutasyon değerleri açısından tüm gruplar arasındaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Histopatolojik incelemelerde gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Bu çalışmada, koroziv özofagial yanığın akut nekrotik fazı olan ilk 1-4. günlerinde, doku MDA seviyelerinin yükseldiği gözlemlendi. Ratlarda % 20 NaOH ile oluşturulan koroziv yanıkta, melatonin (20 mg/kg/gün) prooksidan etki gösterdi. Deksametazonun (1mg/kg/gün) glutasyonun tüketilmesini artırarak antioksidan sisteme kısmen katkıda bulunduğu gözlemlendi.

3. SUMMARY

In this study, we carried out experimental corrosive esophageal burn in rats in order to investigate the changes of free oxygen radicals, the effects of Melatonin and Dexamethasone on free oxygen radicals in acute phase (during the first five days), and their roles in stricture development in 4th week.

Ninety-one Sprague Dawley rats were divided into four groups: shame (SH, n = 7), control (C, n = 28), melatonin (M, n = 28), and steroid (D, n = 28). Corrosive esophageal burn, using 20 % NaOH solution, was carried out in control, melatonin, and steroid groups as described in the literature. Following burn occurrence, melatonin and dexametazon were given the melatonin and steroid groups, respectively. The control, melatonin, and steroid groups were divided into 4 sub-groups. Malondialdehyd (MDA) and total glutathione levels in burned esophageal tissues were determined in the 1st, 3rd, and 5th days. Histopathological examination of tissues of the animals killed in 28th day of burn was made.

MDA levels of control and steroid groups were higher than those of shame group on the first and the third days ($p < 0.001$) but there was no statistically significant difference between the two groups ($p < 0.05$). MDA levels in shame, control, and steroid groups were not different on the fifth day ($p < 0.05$). MDA values in melatonin group were higher than those of other three groups on the first ($p < 0.01$), the third ($p < 0.001$), and the fifth days ($p < 0.001$).

Although glutathione levels of the first day in control group were higher than those in the other three groups ($p < 0.01$), there was no statistically significant difference among of the others ($p < 0.05$). Total glutathione levels of steroid and melatonin groups were lower than shame and control groups on the third day. On the fifth day, there was no statistically significant difference in all groups ($p < 0.05$).

There was no statistically significant difference among the groups with regard to histopathological examination.

This study has shown that the tissue MDA levels increases in acute phase that is seen in the 1st to 4th days of corrosive burn, that melatonin (20 mg/kg/day) has prooxidant effect in corrosive burn produced by 20% NaOH solution, and that dexamethasone (1mg/kg/day) may partly assist in antioxidant system by increasing the glutathion consumption.

4. GİRİŞ VE AMAÇ

Canlı dokuya temas ettiğinde hasar veya destrüksiyona (yıkım) sebep olan maddelere koroziv madde denir. Bu tanım, asid ve alkali maddeleri içeren geniş bir kimyasal grubu kapsar. Özellikle ev temizliğinde kullanılan temizleyici maddelerin içinde bulunan koroziv maddeler, bu tür yanıkların en önemli sebebidir. Koroziv madde içimi, özellikle 5 yaş altı çocuklar için önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam etmektedir. Bu maddelerin içimi, geç dönemde özofagial darlığa sebep olduğu için, araştırmalar daha çok darlık gelişimini önleyecek tedaviler üzerinde yoğunlaşmıştır.

Serbest oksijen radikalleri (SOR) veya serbest radikaller ya da reaktif oksijen metabolitleri, dış orbitallerinde paylaşılmamış tek bir elektron içeren reaktif ve kısa ömürlü moleküllerdir. Normal hücresel metabolizma ürünleri olarak üretilebildikleri gibi, ısı, ışık, radyasyon, enfeksiyon, inflamasyon, ilaçlar, ve daha birçok dış kaynakların etkisiyle de oluşabilirler. Günümüzde, inflamasyon, karsinogenezis, ilaçların etki ve toksisiteleri, iskemi-reperfüzyon sendromu gibi çoğu hastalıkların patogeneğinde karşımıza serbest radikaller çıkmaktadır. Serbest radikaller çok kısa yaşam süreli olmalarına rağmen, protein, lipid ve nükleik asit gibi makro moleküllerle etkileşerek, hücre yapı ve fonksiyonlarında önemli değişikliklere neden olmaktadır. Oksidatif stres, oksidan-antioksidan dengenin oksidan lehine bozulmasını tanımlamaktadır Homeostazisin sürdürülebilmesi, antioksidan kapasitenin sürekli yenilenmesi ile mümkündür ve bu koşullar sağlanamadığında oksidatif yıkım artarak önemli patofizyolojik sonuçlar doğurmaktadır.

Birçok patolojik olayda olduğu gibi koroziv yanıkta ve reflü özofajitte de serbest oksijen radikalleri yükselmektedir. Bu çalışmada, koroziv özofagus yanığının akut döneminde serbest oksijen radikallerindeki değişiklikler, antioksidan bir hormon olan melatonin ile, koroziv yanık tedavisinde kullanılan deksametazonun serbest oksijen radikallerine, antioksidan sisteme ve dolayısıyla özofagusta darlık gelişimi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

5. GENEL BİLGİLER

5.1. Koroziv Özofagus Yanığı

Canlı dokuya temas ettiğinde hasar veya yıkıma (destrüksiyona) neden olan maddelere koroziv veya kostik madde denir (1). Bu tanım, asid ve alkali maddeleri içeren geniş bir kimyasal grubu kapsar (2). Koroziv madde (KM) içimi, çocukluk çağında önemli bir sağlık problemidir. Amerika'da, ortalama her yıl 35.000 kişi, koroziv madde içimi nedeniyle sağlık kuruluşlarında tedavi görmektedir (2). Koroziv özofagus yanıklarının yaklaşık %80'i 5 yaş altı çocuklarda oluşur (3). Yine bu ülkede, 1998 yılında ,çoğunlukla KM içeren temizlik maddelerine maruz kalan kişi sayısı 229.500 dür (3). Ev temizliğinde kullanılan temizleyici maddelerin içinde bulunan koroziv maddeler, bu tür yanıkların en önemli nedenidir (3,4,5,6). Bu tür yanıklar, genellikle koroziv maddelerin çocuklarda yanlışlıkla, erişkinlerde ise intihar girişimi amacıyla alınmaları sonucu oluşur (2,4).

5.1.1. Etyoloji

Şiddetli yanıkların sebebi, sıklıkla hem sıvı hem de tablet formunda satılan kuvvetli alkalilerdir (2,3,4,5). Evlerde kullanılan çamaşır suyu, bulaşık deterjanları ve çeşitli temizleyici maddeler orta derece alkali olan ve sıklıkla içilen koroziv maddelerdir (Tablo 1). pH sı 2'nin altında olanlar kuvvetli asit, 12'nin üstünde olanlar ise kuvvetli bazdır (2,3). pH sı 12.8 üzerinde olan alkaliler şiddetli hasar oluştururlar (2). Sodyum hidroksit (kostik soda) sıklıkla sabun ve lağım temizlik maddelerinin yapımında kullanılan kuvvetli bir koroziv maddedir. Hidroklorik asit, sülfürik asit, fosforik asit gibi maddeler endüstriyel bölgelerde kolaylıkla bulunabilen maddelerdir. Hidroflorik asit pas sökücü olarak ve bilgisayar mikro işlemcilerinin hazırlanmasında kullanılır.

Yüksek konsantrasyonlu sıvı koroziv maddeler, genellikle orofarinks geçtikten sonra özofagus girişi, orta özofagus ve özofagogastrik bileşkenin hemen üzerinde yanık oluştururlar. Alkalilerin tersine asitler, acı ve kötü tatlarından dolayı genellikle yutulmadan tükürülerek çıkarılırlar. Otomatik çamaşır makinası deterjanları sodyum bikarbonat içerirler ve kuvvetli alkalidirler (2,3).

Tablo 1. Sıklıkla İçilen Koroziv (Kostik) Maddeler (2,3,4,5).

Koroziv madde	Ticari şekli
Asitler	
Sülfürik asit	Piller
Okzalik asit	Endüstriyel temizleyici ajanlar
Hidroklorik asit	Tiner
Fosforik asit	Boya sökücüler Metal temizleyiciler Çözücüler Kanalizasyon ve tuvalet temizleyicileri Pas sökücüler Kuru temizleme maddeleri Çinko klorid içeren lehimler Çimento temizleme ürünleri
Alkaliler	
Sodyum hidroksit	Kuru temizleme maddeleri
Potasyum hidroksit	Fırın temizlik maddeleri
Sodyum karbonat	Yıkama Pudraları Çamaşır suyu Çimento Saç yumuşatıcılar Yüzme havuzu temizlik ürünleri Otomatik bulaşık makinası deterjanları Demir sülfat tabletleri veya kapsülleri
Amonyak	
Amonyum hidroksit	Çeşitli sabun mamulleri
Sodyum hipoklorit	Ev temizlik maddeleri Deterjan ve çamaşır suyu

5.1.2. Fizyopatoloji

Koroziv maddenin temasından sonra saniyeler içinde mukozal hasar, dakikalar içinde ise derin doku hasarı meydana gelebilir. İçilen koroziv maddenin pH'sı, tipi, konsantrasyonu, koroziv yanığın oluşma yeri, dokuya temas süresi ve koroziv maddenin hacmi doku yaralanmasının şiddetini belirler (2,3,4,5,6). Deney hayvanlarında %30'luk sodyum hidroksitin bir saniye içerisinde tam kat nekroza sebep olduğu gösterilmiştir (2). Asitler koagülasyon nekrozu oluştururlar, koagülasyondan dolayı alkalilere göre doku penetrasyonu daha az olur (2,3), ancak hidroklorik asit bir istisna teşkil eder ve alkaliler gibi likefaksiyon nekrozu oluşturur (2). Farinks ve özofagusun skuamoz hücreli epiteli asit yanıklarına karşı nispeten dirençlidir. Olguların %6-20'sinde özofagus etkilenir . Mide ise asit yanıklarından en fazla etkilenen organdır. İnce barsaklar %20 oranında etkilenir (3).

Alkaliler ise likefaksiyon nekrozu oluştururlar ve hasar epitel destrüksiyonunu takiben kas tabakasına kadar ilerleyebilir (2,3,4,5). Asitlerde toksik etkiyi H⁺ (hidrojen) iyonu, bazlarda ise OH⁻ (hidroksit) iyonu gösterir. Hücre membranının ayrılması ve koroziv madde ile emülsiyon oluşturmasını takiben hücre ölümü olur (3). Hidroksit iyonu kollajenle reaksiyona girerek, kollajenin şişmesine ve kışalmasına sebep olur. Koroziv yanıktan hemen sonra ödem oluşur ve 48 saat boyunca devam edebilir. Küçük damarlarda hemoraji, trombüs oluşur. Bu zeminde gelişen nekroz yerini zamanla granülasyon dokusuna bırakır (3,4). Bu evrede bakteriyel kontaminasyon da olayın üstüne eklenerek küçük intramural apse oluşumu ve hasarın ilerleyerek tam kat olmasına neden olabilir. Yanıktan sonraki ilk iki hafta subakut dönem olarak adlandırılır ve bu dönemde nekrotik doku atılarak yeni damar oluşumu başlar. İki-dört hafta sonra mukoza ve submukozanın yerini fibroblastların alması ile skar doku kalınlaşır ve strüktür gelişimi başlar (3,4). Mukozal reepitelizasyon 3. haftada başlar ve genellikle 6. haftada tamamlanır. Bu süreç, özofagusun fibrotik striktürü ve kışalmasıyla sonuçlanır. Striktür gelişme insidansı primer olarak yanık derinliğine bağlıdır. Yüzeysel yanık olgularının % 1'inden azında striktür gelişirken, tam kat yanıklar % 100'e yakın bir oranda striktürle sonlanır (3). Oluşan koroziv yanıktan en sık etkilenen organ özofagustur ve en şiddetli etkilenen bölgeler de orofarinks, hipofarinks ve özofagus skuamoz epitel hücreleridir (3,4,5). Alkali yanıkların yalnızca %20'sinde mide etkilenir (3).

Köpeklerde % 20'lik sodyum hidroksitle oluşturulan koroziv yanık modelinde, başlangıçta ileri derecede ödem ve koagülasyon nekrozu geliştiği, 48 saat içinde normal ve yanık doku arasında belirgin bir demarkasyon hattı oluştuğu, 2. haftada ise skar dokuya ait kollajen liflerinin biriktiği ve yüzeysel epitelin komşu sağlam dokudan yanık dokuya doğru ilerlediği tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada darlık gelişiminin tam kat özofagial doku yanığına bağlı olarak gelişebildiği, mukozal ülserasyonla striktür gelişimi arasında bir korelasyon olmadığı saptanmıştır (7).

5.1.3. Klinik

İçilen koroziv maddenin pH'sı, konsantrasyonu ve miktarı semptom ve klinik bulguların gelişiminde önemlidir. Koroziv madde içen hastaların yaklaşık %2'sinde farinks ve larinkste şiddetli hasar oluşur. Laringial hasar, koroziv maddenin özofagustan transmural yayılımı ve aspirasyonu sonucu oluşabilir. Laringial ödem hastayı solunum yetmezliğine sokabilir. Asitler daha çok pilor spazmına bağlı olarak midede kalmaları sonucu antrumda hasar oluştururlar. Asit yanıklarında, günler sonra geç perforasyonlar izlenebilir (3). Koroziv madde içilmesi sonucu oluşabilecek semptom ve bulgular Tablo 2' de görülmektedir.

5.1.4. Tanı ve akut dönemde takip

Akut dönemdeki takip ve tedavi, öncelikle hava yolunun açık tutulması ve kardiyovasküler stabilite, ağrının dindirilmesi ve İV sıvı tedavisine yönelik olmalıdır (3,4,5). Hava yolu obstrüksiyonu gelişen hastalarda orotrakeal entübasyon yapılır. Daha sonra ise koroziv yanığın oluşma şekli, koroziv maddenin içeriği ve konsantrasyonu araştırılmalıdır. Bu bilgiler için zehir merkezlerinden yardım alınabilir (3).

İçilen koroziv madde ve tükürük pH'sı, tam kan sayımı, biyokimya ve idrar tahlilleri yapılır. Göğüs ve karın grafleri çekilerek mediastinit, pnömoperitoneum, plevral effüzyon ve aspirasyon pnömonisi açısından değerlendirilir (3). Koroziv madde içilmesi sonrasında kusturma kontrendikedir (2,3,4,5). Çünkü koroziv maddenin tekrar özofagusa teması hasarı artıracak, ayrıca aspire edilme riski olan kusmuk, üst solunum yolu hasarı ve bu da solunum yolu obstrüksiyonuna sebep olabilecektir. Keza bu hastalarda nazogastrik sonda takılması da, hem kusmayı aktive edeceğinden hem de özofagial perforasyona neden

Tablo 2. Koroziv Yanıkta Gözlenebilecek Semptom ve Bulgular (2,3,4,5).

Semptomlar	
Disfaji	
Hipersalivasyon	
Ağız ve hipofarinksde ağrı	
Göğüs ağrısı	
Retrosternal ve epigastrik ağrı	
Karın ağrısı	
Bulantı, kusma	
Fizik Muayene Bulguları	
Ağız ve hipofarinksde siyah veya gri-opak membran	Peritonit sonucu;
Hipersalivasyon	Karında hassasiyet, rebaund,
Özofajial perforasyon ve/veya hava yolu obstrüksiyonu varsa;	defans,
Dispne, taşipne, hiperpne, taşikardi	Barsak seslerinde azalma
Sitridor, ses kısıklığı, ses kaybı	Şok
Mediastinit,	Gastrointestinal sistem kanaması
Perikardit	
Plöritis	
TEF	
Özofajial-aortik fistül	
Cilt altı amfizem	
Hipersalivasyon	

olabileceğinden kontrendikedir (2,3,5).

Fazla miktarda asidik sıvı alındığında pilor spazmı sonucu asidik madde yaklaşık 90 dakika midede kalabilmekte ve daha sonra % 20 oranında proksimal barsaklarda yanık oluşturabilmektedir (3). Solid veya granüler alkali içimlerinde dilüsyon amaçlı 5 cc/kg musluk suyu verilebilir. Fakat böyle bir işlemde de kusma riski sebebiyle çok dikkatli olunmalıdır. Zayıf alkali veya baz ile nötralisasyon, asitlerin dilüe edilmesi, ısı üretimi ve kusmaya neden olacağından yapılmaz (2,3).

Anamnez ve fizik muayene, özofajial tutulum derecesinin tayininde yeterli olmadığından ileri tetkik ve tedavinin planlanmasında orofarinks ve üst gastrointestinal sistemin muayenesi önemlidir (4). Koroziv özofagus yanığının akut döneminde, önceleri oral kontrast verilerek çekilen grafiler, mukozal hasarın tesbit edilememesi ve ekstrapaze olduğunda ise inflamatuvar cevabı artırdığından dolayı terkedilmiştir ve yapılmamalıdır (2). Sintigrafinin, mukozal hasarın yaygınlığının tespiti ve iyileşmenin takibinde kullanılabileceğine dair klinik çalışma vardır, fakat bu uygulama çok yeni olduğundan henüz rutin uygulamaya girmemiştir (8). Yanığın derecesini belirlemek için 24-48 saat içinde özofagoskopi yapılmalıdır (3,4). Küçük çocuklarda, semptomatik büyük çocuklarda, ve mental retarde hastalarda özofagoskopi yapılmalıdır (3). Eğer içilen koroziv madde orta derece koroziv olarak değerlendirilir ve hipersalivasyon, oral yanık, disfaji gibi semptomlar da yoksa özofagoskopi yapılmayabilir (2). Yanık derecesinin tespit edilmesinde özofagoskopik derecelendirme sistemi kullanılır (Tablo 3, Resim 1). Özofagoskopi, fleksibl veya rijid özofagoskop ile yapılabilir (3,4,5). Halka şeklinde veya grade III yanık varlığında perforasyon riski nedeniyle özofagoskop daha distale ilerletilmeden işleme son verilir. Farinks yanığı ile birlikte stridor da varsa erken özofagoskopi, solunum yolu obstrüksiyonunu artıracığından dolayı kontrendikedir. Eğer hasta entübe edilmişse özofagoskopi yapılabilir, aksi halde ödem ve obstrüksiyon bulguları geçtikten sonra yapılmalıdır (4).

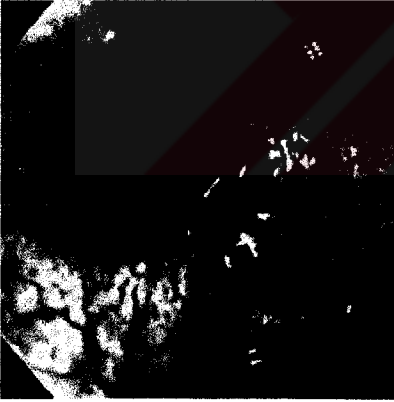
Birinci derece yanıklar için herhangi bir tedaviye gerek yoktur. Sıvı gıdalar başlanır, sonra katı gıdalar verilir, tolere ederse hasta taburcu edilir. İki-üç haftalık klinik takip uygundur. Üç-dört hafta sonra özofagografi çekilir (4) ya da 6 hafta sonra striktür gelişip gelişmediğini değerlendirmek için endoskopi yapılır (2).

Yardımcı tedavi olarak iki ve üçüncü derece yanıklarda, parenteral antibiyotik başlanır. Kortikosteroid tedavisi tartışmalı (9,10,11) olmasına rağmen, tedavide kullanılır (3-5). Steroid kullanılması inflamatuvar cevabı baskılaması temeline dayanır ve etkinliği daha çok deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (12). Yapılan klinik çalışmalarla striktür gelişiminin önlenmesi üzerinde bir etkisinin olmadığını savunanların yanında, faydalı olduğu görüşü de vardır (9,10,11). Deneysel ve klinik çalışmalarda deksametazonun 1 mg/kg/gün kullanılmasının striktür gelişimini ve dilatasyon sayısını azalttığı (11,12), aynı ilacın daha az dozda (0.2 mg/kg/gün) kullanımının ise yalnızca striktür gelişim sürecini yavaşlattığı rapor edilmiştir (13). Steroid tedavisinin perforasyon ve sepsis bulgularını

baskılması ise en önemli olumsuz yanıdır (2,3). Prednizolon 2mg/kg/gün , deksametazon 1 mg/kg/gün, 8 saatte bir, ilk hafta İV daha sonra ise oral 3-6 hafta verilebilir (3,11). Perforasyon şüphesi ve gastrointestinal sistem kanaması varlığında steroid kontrendikedir (3). Antifungal, antiasit ve asit sekresyonunu inhibe eden ajanlar tedavide kullanılabilmekte ise de etkinliklerini destekleyen çalışmalar yoktur (2,4,9,11).

Tablo 3. Özofagus Yanığının Endoskopik Derecelendirilmesi (4).

Grade 0	Özofagial yaralanma yok
Grade I	Mukozada sınırlı ödem ve hiperemi
Grade II	Yanık mukozayı geçmiştir
IIa	Yüzeyel hemoraji, erozyon, küçük eksudatif membran ve yüzeyel ülser
IIb	Grade IIa'ya ilaveten halka tarzında ülser alanı
Grade IIIa	Küçük nekroz alanları, kahverengi veya gri renk değişiklikleri
IIIb	Geniş nekroz



Resim 1. Hidroklorik asit içmiş bir hastada, yanık ve submukozal özofagial damarlarda trombüs izlenmekte (3).



Resim 2. Şiddetli strüktür gelişmiş bir hastanın özofagografisi. Özofagial lümen %50'den fazla daralmış. (Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Arşivi'nden)

Şiddetli faringial ve tam kat özofagial yanığı olan hastalarda mide ve duodenumun serozal yüzeyini değerlendirmek için laparaskopi yapılabilir, eğer gerekiyorsa laparoskopik gastrotomi yapılabilir (2).

Deneyssel olarak striktür gelişimini azaltan çeşitli ilaç ve kimyasal maddeler yayınlanmıştır. Bunların başlıcaları; Estradiol ve progesteron (14), penisilamin (15), N-asetilsistein (16), Caffeic Acid Phenethyl Esther (CAPE) (17), Poliunsaturate Fosfatidilkolin (18), İnterferon gama (19), heparin(20) dir. Bu ilaç ve kimyasal maddelerden hiçbirinin, henüz klinikte kullanımı yoktur.

5.1.5. Komplikasyonlar

Akut komplikasyonlar klinik tablonun bir parçası olarak ortaya çıkar ve çoğunlukla klinik bulgular arasında değerlendirilir. Geç komplikasyonlar arasında en önemli komplikasyon olan stenoz gelişimi, tedavisi uzun ve sabır gerektiren ve aynı zamanda hastanın bir ömür boyu hayat kalitesini etkileyen bir komplikasyondur (Tablo 4). Stenoz üçüncü derece yanıkların büyük bir kısmında gelişir. Çocuklarda görülen özofagial darlıkların en sık sebebi koroziv madde içimidir (21).

Tablo 4. Koroziv Özofagus Yanığının Komplikasyonları (2,4,5,22,23,24,25,26).

Erken Komplikasyonlar	Geç Komplikasyonlar
Hava yolu obstrüksiyonu,	Stenoz
ARDS	Trakeo-özofagial fistül
Şok	Gastro-özofagial reflü
Beslenme yetersizliği	Mide çıkışı obstrüksiyonu
Enfeksiyon	Özofagial perforasyon
Özofagial perforasyon	Özofagial karsinom
Gastrointestinal Perforasyon	
Ödem sonucu pilor obstrüksiyonu	
Gastrointestinal kanama	

Özofagial perforasyon, hem erken hem de geç dönemde rastlayabileceğimiz, hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Bu komplikasyonun geliştiği çoğu hasta, parenteral beslenme ve antibiyotik tedavisi ile konservatif tedavi edilebilmektedir. Hastalarda pnömo-

hidrotoraks gelişirse kapalı su altı drenajı ile tedavi edilir. Koroziv darlık gelişen hastaların çoğunda dilatasyon tedavisi etkili olmakla birlikte, özellikle şiddetli darlık gelişen olgularda komplikasyon riski de yüksektir. Bu hastaların bir kısmında dilatasyon boyunca disfaji devam etmekte ve aspirasyon riski ile yaşamaktadırlar. Tüm bu faktörler dilatasyon ya da cerrahi tedavi arasında tercihi belirlemektedir (2,21,22,23).

Koroziv madde içimine maruz kalan şahıslarda 35-40 yıllık bir latent devreden sonra özofagus karsinomu gelişebilir (2,4,25,26). Appelqvist ve Salmo (25) 2414 vakalık özofagus karsinom serilerinde 63 (%2,6) squamous cell karsinom rapor etmişlerdir. Bu seride en sık yerleşim yeri bronşiyal bifurkasyon seviyesidir. Rezeksiyon yapılmayacak hastalarda özofagial by-passtan ziyade özofagoplasti yapılmalıdır. Böylece koroziv özofagus yanığı olan hastaların endoskopik olarak malignite gelişimi açısından takibi de mümkün olabilecektir (2).

5.1.6. Tedavi

Koroziv özofagial yanıkların tedavisini iki başlık altında toplamak mümkündür; (2.5,21,22,27,28,29,30,31,32,33)

1. Konservatif Tedavi
2. Agresiv Cerrahi Tedavi

Konservatif tedavinin temeli; “özofagus yanmış bile olsa fonksiyonlarını yerine getirebilecekse, yapılacak her türlü özofagial greftten daha iyidir” görüşüdür (21,22,30,31,32). Hastaların, dilatasyon döneminde hayat kaliteleri iyidir ve normalde hastanede yatmalarına gerek yoktur. Deneyimli ellerde morbiditesi ve mortalitesi düşüktür (21,22). Konservatif tedavide, antibiyotik, steroid ve dilatasyon uygulanır (4,21,22,23). Üç-dört hafta sonra çekilen özofagografi ile striktür saptanırsa (Resim 2), dilatasyon programı planlanır (4,21,22). Dilatasyon genellikle endoskopik olarak yerleştirilen klavuz eşliğinde yapılır. Floroskopi eşliğinde yapılması daha kolaydır ve özofagusta tortiyosite varsa bu mecburidir (2). Üç-altı hafta içinde dilatasyon programının başlatılması tavsiye edilir (2,21,22,23). Dilatasyon ilk ay, haftada iki kez, ikinci ay haftada bir kez , üçüncü ay iki haftada bir kez yapılabilir (22). Anterograd, retrograd balon dilatasyonu gibi çeşitli dilatasyon yöntemleri ve dilatasyon için kullanılan civa dolu bujiler, dereceli bujiler, balon dilatatörler vardır (4,5,21,22,23). İlk dilatasyon körlemesine yapılmamalıdır. Dilatatör striktürün tahmini çapından 1 veya 2 F daha küçük olmalıdır (23).

Konservatif tedavinin başarı oranının yüksek olduğu durumlar arasında; dilatasyon programına bir ay içinde başlanması, sekiz yaşından küçük olan çocuklar, segmenter yanık varlığı , yanan özofagial segmentin beş santimden daha az olması sayılabilir (21,22,23)

Kötü prognostik faktörler; bir aydan daha uzun zaman geçmiş olgular, trakeostomi gerektirecek derecede ağır yanıklar, devam eden özofagial ülserasyonların varlığı, yoğun striktür gelişen olgular, beş cm den daha uzun strüktürler, bir yıllık dilatasyona rağmen yeterli lümen genişliği elde edilemeyen vakalar, ilk dilatasyonda perforasyon gelişen vakalardır (5,22,23). Kötü prognostik faktörler aynı zamanda agresiv cerrahi girişim endikasyonudur. Dilatasyon sırasında rutin proflaktik antibiyotik sistemik enfeksiyon ya da transmural nekroz yoksa önerilmez (4,23).

Hastanın yeterli beslenmesi için gastrointestinal sistem kullanılmalıdır. Bu amaçla mümkünse ince bir beslenme tüpü özofagustan ilerletilir ya da tüp gastrostomi veya tüp jejunostomi yapılır (4,5,22).

Bazı araştırmacılar tedavide özofagial stent kullanmışlardır. Stent tam reepitelisasyon için gerekli olan 6 haftalık bir süre yerinde bırakılır. Stentin avantajı, içinden beslenmek amacıyla nazogastrik tüp geçirilebilmesi, dezavantajı ise, iyi tolere edilememesi, gastroözofagial reflüyü artırması ve şiddetli inflamatuvar cevaba neden olmasıdır. Fistül gelişen hastaların tedavisinde de kullanılabilir (4,21,23).

Özofagial dilatasyondan cevap alınamaz veya bütünlüğü korunamazsa özofagial by-pass endikedir. Özofagial replasman amacıyla aşağıdaki metodlar kullanılır (2,5,21,22,23,24,27,28,29,30,31,32,33).

1. Kolon özofagoplasti
 - sağ kolon
 - sol kolon
2. Jejunal interpozisyon
3. Serbest jejunal greft
4. Gastrik tüp özofagoplasti
5. Gastrik transpozisyon

Özofagial replasman için Amerika'da en sık sağ kolon kullanılır (5). İngiltere'de ise sıklıkla sol kolon kullanılır (4). Kolon segmenti izoperistaltik veya antiperistaltik olarak yerleştirilebilir. Özofagusun yerini alacak dokuda aşağıdaki özelliklerin bulunması istenir (30,31).

1. Çocuğun yeterli beslenme ihtiyacını sağlayacak, ağızdan mideye kadar etkili fonksiyon görecektir özellikte olmalıdır.
2. Reflü olduğu zaman asite karşı dirençli olmalıdır.
3. Solunum ve kardiyak fonksiyonları olumsuz etkilememelidir.
4. Dışarıdan izlenebilecek deformitelere neden olmamalıdır.
5. Çocukla birlikte gelişmeli, erişkin döneminde de fonksiyon görmelidir.

5.1.6.1. Sağ kolon retrosternal teknik

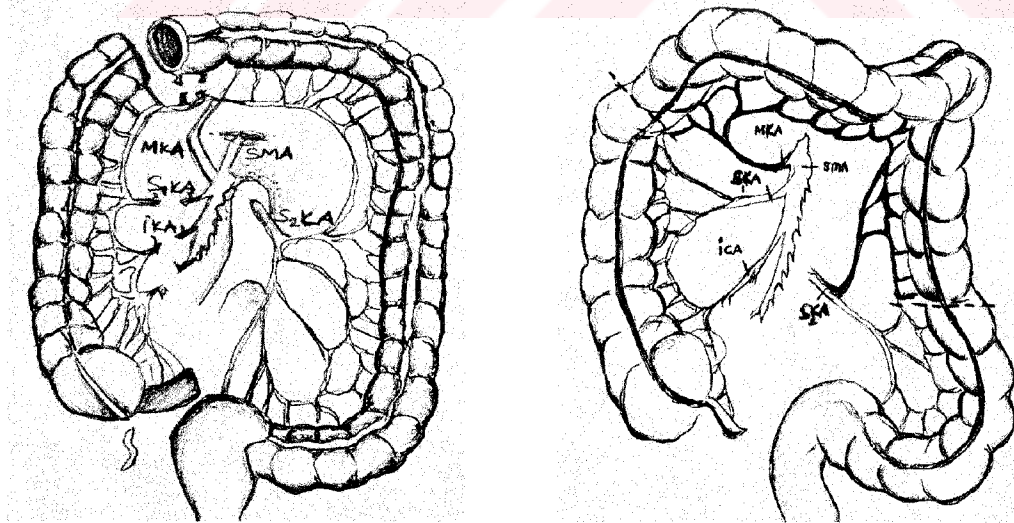
Göbek üstü orta hat kesisi ya da göbek üstü transvers kesi ile başlanır. Kolon mobilize edilir, kolonun damarsal yapısı gözlenir. Kullanılacak barsak kısmının uzunluğu dikkatli bir şekilde belirlenir, daha sonra buldok klemplerle damarlar klemplenerek orta kolik arterden interpozisyon için kullanılacak segmentin beslenmesi kontrol edilir (Şekil 1). Eğer beslenme problemi olmazsa, diğer damarlar bağlanır ve kesilir. İleum barsak klempleri konduktan sonra ayrılır. Transvers kolon orta kolik arterin solundan ayrılır ve end-to-end ileokolostomi yapılarak barsak bütünlüğü sağlanır. Servikal özofagostomide olduğu gibi servikal insizyon yapılır. İnsizyon manubrium sterninin yaklaşık bir santim üzerinde olacak şekilde orta hatta kadar uzatılır. Klavikulanın orta kısmı ve manubrium sterninin üst kısmı grefte basıyı önlemek amacıyla çoğunlukla eksize edilir. Bu insizyondan sternumun arkasında timus ve perikardın önünde olacak şekilde retrosternal tünel oluşturulur. Tünel yeterli genişlikte olmalıdır. Daha sonra kolon ve vasküler pedikülünün midenin arkasından geçmesine müsaade edecek şekilde mide mobilize edilir. Pedikülün ve kolonun torsiyon ve king yapmaması hayati önem taşır. Kolonun distali küçük kurvatura yakın olacak şekilde mide duvarına anastomoz edilir. Greftin proksimali servikal özofagus distaline end-to-end anastomoz yapılır. Nervus vagus kesilmişse piloroplasti yapılır (2,5,27,30,31,32,33).

5.1.6.2. Sol kolon transplevral teknik

Orijinal olarak ilk defa Water-Stone tarafından tanımlanan bu teknikte, sol kolik arterin inen kolu korunarak, sol transvers kolon izoperistaltik retro-hiler olarak interpoze edilir. Bu metotta, ayrı ayrı torasik ve abdominal insizyonlar, torako abdominal insizyon ya da orijinalinde tanımlandığı gibi sol torasik insizyon ile diafragma göğüs duvarından

siyirilarak batına ulaşılır. Barsak bütünlüğü end-to-end kolokolik anastomoz ile sağlanır. Kolon grefti retro-gastrik olarak diafragma posterioruna yapılan insizyonla plevral kaviteye geçirilir. Kolon sol akciğer hilusu önünden geçilerek Sipson'un fasiyasında oluşturulan boyun tüneline ilerletilir. Kolon proksimali, servikal özofagusla, end-to-end, anastomoz yapılır. Kolon distali ise midenin posterior duvarına anastomoz edilir ve piloroplasti yapılır. Freeman ve Cass normal özofagus yerine, kolonu interpoze ederek bu metodu modifiye etmişlerdir (30).

Greftin kan akımı iyi ise nekrozu oldukça seyrek. Operasyondan haftalar ya da aylar sonra venöz obstrüksiyona bağlı enfarkt gelişebilir. En sık komplikasyon anastomoz kaçağıdır. Anastomoz kaçağı, beslenmesi bozuk olan proksimal kolonda ve özofagial duvarda hasar ya da beslenme bozukluğu olduğunda sıklıkla görülür. Kaçakların çoğunluğu spontan olarak iyileşir. Kaçakların bazılarında sonra ise striktür gelişir. Bu striktürler çoğunlukla dilatasyona cevap verir fakat bazen de rezeksiyon anastomoz gerekebilir. Gastrik reflü ve bunun sunucunda kolonda peptik ülser gelişebilir. Peptik ülserle ilgili olarak hemoraji, perforasyon ve daha sonrada ampiyem görülebilir. Özofagusun yerinde bırakıldığı prosedürlerde, özofagusun kronik inflamasyonu ve mukosel gelişebilir. Kolonik greftte staz ve gecikmiş boşalma ve buna bağlı olarak regürjitasyon ve aspirasyonla karşılaşılabilir (2,5,26,27,30,31).



Şekil 1. Sağ ve sol kolon greftinin hazırlanması. (MKA; mid-kolik arter, S₁KA; sağ kolik arter, İKA; ileo-kolik arter, S₂KA; sol kolik arter, SMA; süperiyor mezenterik arter)

5.1.6.3. Gastrik tüp özofagoplasti

İzoperistaltik ya da antiperistaltik olarak hazırlanabilir. Transvers supraumblikal, üst-orta hat, sol paramedian ya da sol subkostal insizyonla batın açılır, gastrokolik omentum, gastroepiploik damarlara yeterli ve güvenli bir uzaklıkta kesilir. Sağ gastroepiploik arter gastrik tüpün başlangıç noktasında bağlanır ve kesilir. Bu nokta pilor çıkışı darlığına sebebiyet vermemek için iyi seçilmelidir. Pilonun iki santim proksimalinden anterior ve posterior mide duvarından vertikal insizyon yapılır. 18-24 F göğüs tüpü büyük kurvatur tarafına olacak şekilde yerleştirilir ve uygun çapta gastrik tüp oluşturulması için klavuz olarak kullanılır. Büyük kurvatur eğrilğine uyacak şekilde GİA stapler ile mide duvarı kesilir, kısa gastrik damarlar kesilerek dalak korunur. Splenektomi gerekli değildir. Mide duvarına 4-0 nonabsorbabl sütürlerle Lembert sütürler konur. Ya retrosternal tünel ya da 6. interkostal aralıktan yapılan torakotomi ile tüp boyun bölgesine çekilir. Servikal özofagusa anastomoz tek kat nonabsorbabl sütürlerle yapılır. Birkaç sütür de diafragma ile tüp arasına konur. Gastrostomi açılır. Gastrik tüp oluşturulmuş haliyle kalır. Reflü, peptik ülserasyon ve gece öksürüğü gibi komplikasyonları vardır. Mortalitesi düşük olmakla birlikte striktür ve anastomoz kaçağı sıktır, bazen perforasyon gelişebilir. Gastrik tüpte peristaltizm genellikle yoktur ve boşalma yer çekimi ile olur (30,31,33).

5.1.6.4. Jejunal interpozisyon

Jejunum ile özofagial replasmanın en önemli avantajları; peristaltik aktivitenin olması ve jejunum genişliğinin normal özofagusa yakın olmasıdır. Jejunal replasman iki metod ile yapılır. Birinci metotta; Treitz ligamentin distalinden jejunum kesilerek yeterli uzunlukta jejunal ans torakstan geçirilerek proksimali özofagusa, distali mideye anastomoz edilir ve barsak devamlılığı jejuno-jejunal anastomoz ile sağlanır. İkinci metod ise izole jejunal segment interpozisyonu ve jejunal pedikülün mikro vasküler anastomozudur (4,30).

5.1.6.5. Gastrik Transpozisyon

Gastrik transpozisyon daha çok özofagus kanserli erişkin hastalarda kullanılmaktadır. Çocuklarda kullanımı sınırlıdır (2,4). Koroziv maddenin mide hasarına yol açmış olma ihtimali, bu prosedürün koroziv yanıkta kullanımını sınırlamaktadır (2).

Çocuk Cerrahlarının çoğunlukla tercih ettikleri metod, torakotomisiz transhiatal gastrik transpozisyonudur. Mediastinal inflamasyon ya da daha önce yapılmış cerrahi girişime bağlı aşırı skar varlığında bu prosedür kontrendikedir. Bu gibi durumlarda orta hat ya da gerektiğinde torakotomiye uzatılabilecek sol oblik kesi ile batın açılır. Özofajektomi yapılacak ya da daha önce yapılmış kolonik interpozisyon rezeke edilecekse, ikinci kesi tercih edilmelidir. Kısa gastrik damarlar ve gastro-kolik omentumun damarları bağlanıp kesilerek büyük kurvatur mobilize edilir. Küçük kurvatur pilordan diafragmatik hiatusa kadar küçük omentum kesilerek serbestleştirilir. Sağ gastrik arter dikkatli bir şekilde korunurken sol gastrik arter bağlanarak kesilir. Daha önce beslenme amacı ile açılmış gastrostomi varsa kapatılarak Heineke-Mickulicz tipi piloroplasti yapılır. Mide fundusunun en üst kısmından iki adet farklı sütür sağ ve sol belirlenecek şekilde geçilir ve posterior mediastinumda tünel oluşturularak mide boynuna çekilir. Mide torsiyone edilmeden 4-0 sütürle özofajial anastomoz yapılır.

Postoperatif takip sırasında sıkı bir monitörisasyon ile hasta takip edilmeli, gerektiğinde ventilatöre bağlanmalıdır. Jejunal beslenme tüpü ile hasta 2. ya da 3. gün beslenmeye başlanabilir. Postoperatif 7. gün kontrast madde ile anastomozdan kaçak olup olmadığı kontrol edilerek oral alıma müsaade edilebilir (30,32).

5.1.6.6. Özofajial replasman komplikasyonları (2,5,27,28,29,30,31,32)

Erken komplikasyonlar

1. Solunum yetmezliği, pnömoni,
2. Greft iskemisi,
3. Anastomoz kaçağı,

Geç komplikasyonlar

1. Aspirasyon pnömonisi,
2. Anastomoz darlığı,
3. Greft fazlalığı,
4. Mukosel,
5. İnce barsak obstrüksiyonu,
6. Reflü

Diğer bir tartışma konusu da özofagusun yerinde bırakılıp barakılmayacağıdır. Striktür gelişmiş özofagusun rezeksiyonu, özellikle tekrarlayan dilatasyonlar neticesi gelişen periözofagial fibrosiz sebebiyle zor olmaktadır. Yine özofajektomi yapılmadığı zaman vagotomi sonrası gelişen sekellerin de önüne geçilmiş olmaktadır. Rezeksiyon yapmaksızın by-pass yapmanın en önemli olumsuzlukları ise yerinde bırakılan özofagusta mukosel benzeri büyük kistler veya apselerin oluşması, mediastinuma rüptür riski ve ileri yaşlarda yanık zemininde malignite gelişme ihtimalidir (2,25,26).

5.2. Serbest Radikaller

Stabil moleküllerin çoğunun dış yörüngesinde biri diğerine zıt yönde dönen elektron çiftleri vardır. Bu elektron çiftleri molekülü sabitleştirir. Serbest oksijen radikalleri (SOR) veya serbest radikaller dış orbitallerinde paylaşılmamış tek bir elektron içeren reaktif ve kısa ömürlü moleküllerdir (34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45). Normal hücresel metabolizma ürünleri olarak üretilebildiği gibi ısı, ışık, radyasyon, enfeksiyon, enflamasyon, ilaçlar ve daha birçok dış kaynakların etkisi ile oluşabilirler (34,35,36,37,38,39,40,41,42).

Radikaller başlıca 3 yolla oluşur; 1- Kovalent bağların parçalanması, 2- Normal moleküllerin bir elektron kaybetmesi, 3- Normal moleküllere bir elektron eklenmesi (39). Radikaller diğer moleküllerle çeşitli şekillerde reaksiyona girerler. İki radikal karşılaştığında paylaşılmamış elektronlarını birleştirirler ve kovalent bir bağ oluştururlar. Paylaşılmamış bir elektronu bulunan hidrojen atomu da radikaldir ve iki hidrojen atomu kolayca birleşerek diatomik hidrojen molekülünü oluştururlar. Bir radikal paylaşılmamış elektronunu radikal olmayan bir moleküle verebilir veya diğer bir molekülden alabilir ya da radikali olmayan bir moleküle bağlanabilir. Bu reaksiyonlardan hangisi olursa olsun, radikal olmayan bir molekül sonuçta radikale dönüşür. Radikallerin diğer moleküllerle etkileşmesi sonucunda zincirleme reaksiyonlar oluşur (34,35,36,39,44,46).

Serbest radikaller aerobik hücre metabolizmasının bir ürünü olarak sürekli üretilir ve antioksidan savunma mekanizmaları ile dengede tutulurlar. Eğer bu denge bozulursa hücreyi ve organizmayı etkileyen patolojik bir süreç başlar. Günümüzde yaşlanma, enflamasyon, karsinogenezis, ilaçların etki ve toksisitelerindeki gibi birçok patolojik durumda karşımıza serbest radikaller çıkmaktadır. Organizma kendini normalde

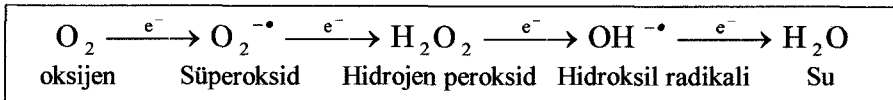
antioksidan mekanizmalarla korur. Oksidatif stres, oksidan-antioksidan dengesinin oksidan lehine bozulmasını tanımlamaktadır. Serbest radikallerin ömürleri çok kısa olmasına rağmen protein, lipid ve nükleik asit gibi makro moleküllerle etkileşmeleri sonucu, hücre yapı ve fonksiyonlarında önemli değişikliklere neden olmaktadır. Homeostazisin sürdürülebilmesi, antioksidan kapasitede sürekli yenilenmeyi gerektirmektedir ve bu koşullar sağlanamadığında oksidatif yıkım artarak önemli patofizyolojik sonuçlar oluşmaktadır (34,35,36,37,38,39,40,41,42).

5.2.1. Serbest radikal türleri

Serbest radikalleri, oksijen merkezli ve oksijen merkezli olmayan serbest radikaller olarak sınıflandırmak mümkündür. Oksijen merkezli serbest radikallerin başlıcaları süperoksid radikali ve hidroksil radikalidir. Ayrıca hidrojen peroksid gibi radikal olmayan fakat etkileri ve sonuçları sebebiyle serbest radikal türleri arasında sınıflandırılan başka bir grup ta Reaktif Oksijen Metabolitleri (ROM) dir (Tablo 5).

5.2.1.1. Süperoksid radikali (Süperoksid anyonu radikali; $O_2^{\cdot-}$)

Biyolojik sistemlerde en fazla bulunan radikal, moleküler oksijendir. Oksijenin tek bir elektronla indirgenmesi ve aerobik hücrelerin enzimatik reaksiyonu sırasında negatif yüklü bir ara ürün olan süperoksid anyon radikali ortaya çıkar (Şekil 2). Serbest radikal olmakla beraber, belirgin şekilde zarar verici değildir. Önemi dismutasyon yoluyla hidrojen peroksid kaynağı olması ve geçiş metal iyonlarını indirgemesi sebebiyledir. Bu yüzden önemli indirgenme reaksiyonlarına yol açarak başka radikallerin oluşmasına ve sonuçta doku hasarına neden olur.



Şekil 2. Moleküler oksijenden reaktif ara ürünlerin oluşumu (43)

Süperoksid radikali, hidroksil radikalinden daha az reaktifir ve bu yüzden ortaya çıktığı hücre bölümünden daha uzak yerlere rahatlıkla geçerek başka radikallerin oluşmasına ve doku hasarına neden olur (34,35,37,39,40,41,45).

Tablo 5. Serbest Oksijen Radikallerinin Sınıflandırılması (34,36,41)

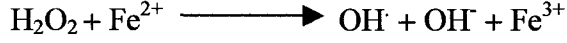
I-Oksijen Merkezli Serbest Radikaller	
Moleküler Oksijen	
Triplet	$^3\text{O}_2$
Singlet	$^1\text{O}_2$
Süperoksit Radikali	$\text{O}_2^{\cdot -}$
Hidroksil Radikali	OH^{\cdot}
Alkoksil Radikali	RO^{\cdot}
Peroksil Radikali	ROO^{\cdot}
II-Oksijen Merkezli Olmayan Serbest Radikaller	
Karbon Merkezli Olanlar	
Lipid Radikalleri	L^{\cdot}
Aloksi Radikalleri	R^{\cdot}
Kükürt Merkezli Olanlar	
Thiyl	R-S^{\cdot}
Hidrojen Merkezli Olanlar	
Hidrojen Atomu	H^{\cdot}
Demir Merkezli Olanlar	
Perferri Radikali	$\text{Fe}^{+++}\text{-O}_2\text{.Fe}^{++}$
III-Reaktif Oksijen Metabolitleri (ROM)	
(Radikal olmayan toksik metabolitler)	
Ozon	
Hidrojen Peroksit	H_2O_2
Lipit Peroksit	LOOH
Hipokloroz Asit	HOCl
Kloraminler	R'RNCl

5.2.1.2. Hidroksil radikali(OH[·])

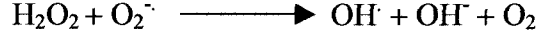
İskemi ve özellikle reperfüzyon sırasında, artan süperoksit radikali ve hidrojen peroksitten meydana gelen en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikalidir. Hidroksil radikalının reaktivitesi o derece yüksektir ki, yapıldığı hücre bölümünden daha uzağa

difüzyonuna gerek kalmadan derhal reaksiyona girer (34,35,37,40,47). Önemli iki kaynağı Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonudur (37).

Fenton reaksiyonu;



Haber- Weiss reaksiyonu;



Bleomisin toksisitesinden de bleomisinin demir bağladıktan sonra OH^\cdot radikali oluşumu sorumludur. İn vitro çalışmalar, hidroksil radikalının, doku hasarından primer sorumlu oksijen türevi olduğunu göstermiştir (34,35,40,47,48).

Bu radikal istenmeyen toksik etkileri yanısıra fagozitos için de gereklidir (40,49,50).

5.2.1.3. Hidrojen peroksid (H_2O_2)

Hidrojen peroksidin, çift olmayan elektronu yoktur. Bu nedenle serbest radikal değil reaktif oksijen metabolitidir. Moleküler oksijenin iki elektron indirgenmesiyle oluşur. Ancak H_2O_2 biyolojik membranları geçebilir, intrasellüler olarak Fenton reaksiyonu ile fosfolipidler, karbonhidratlar, metallo proteinler ve DNA'yı hasara uğratabilir (34,35,36,37,38,39,41,44,46).

Ayrıca süperoksid salınan tüm aköz sistemlerde bir dismutasyon reaksiyonuyla hidrojen peroksid oluşur (40). Bu dismutasyon ya spontan (pH 4.8' den az olduğu zaman) ya da süperoksid dismutaz (SOD) enzimi ile katalizlenir. Bu reaksiyonla çok daha güçlü bir radikal olan süperoksid radikalının ortamdan uzaklaştırılması mümkün olur (2,40).

Hidrojen peroksidin önemi, reaktif geçiş metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerinin kaynağı olmasından ileri gelir. Hidrojen peroksid ve süperoksid anyonu, demir gibi geçiş metallerinin bulunması halinde Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonlarıyla hidroksil radikali oluştururlar. Hidrojen peroksid uzun ömürlüdür, membranları geçebilir ve uzun mesafeler alarak zararlı olabilir (34,35,36,40).

5.2.1.4. Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$)

Oksijenin uyarılmış durumda dış iki elektronu, aynı veya ayrı ayrı orbitalleri işgal edebilir. Ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen örneğidir.

Serbest radikal reaksiyonları ile meydana gelebildiği gibi, serbest radikal reaksiyonlarını da başlatabilir. Singlet oksijenin başlıca tepkimeleri; süperoksid radikalının spontan dismutasyonu, Haber- Weiss reaksiyonu, O_2^- ile OH^- nin etkileşimi ve fagositoz sırasında H_2O_2 'den oluşumudur (34,35,37,40). Bu enzim sisteminin aktivasyonu, DNA hasarı yapan oksidan yan ürünlerin oluşmasına da neden olur (34,35,38,41,49).

Oksijen serbest radikallerinden başka lipid, nükleik asid, karbonhidrat ya da protein gibi biyolojik bir molekül üzerine oksidan bir radikalın etkisiyle de, peroksid radikalleri, alkoksil radikalleri ve thiyl radikalleri gibi karbon merkezli radikaller ortaya çıkar (34,35,36).

5.2.2. Serbest oksijen radikallerin kaynakları

Serbest oksijen radikallerinin kaynakları, endojen ve eksojen kaynaklar olmak üzere iki başlık altında toplanır.

Hava kirliliği, kimyasallara maruz kalma, ve iyonize edici radyasyon, sigara toksinleri, doksorubisin, karbontetraklorür gibi ilaç oksidanları eksojen kaynakları oluştururlar (35,36,37,38,41).

Endojen kaynaklar ise sekiz başlık altında toplanabilir. Bunlar;

1. Mitokondriyal elektron taşıma sistemi
2. Endoplazmik retikulum ve nükleer membranda elektron transport sistemi
3. Peroksizomlar
4. Plazma membranları
5. Oksidan enzimler
6. Araşidonik asit yolu
7. Otooksidasyon reaksiyonları
8. Fagositik hücreler

Oksidatif fosforilasyonla ATP oluşurken, ara ürün olarak süperoksid radikali, hidrojen peroksid radikali ve hidroksil radikali salınır. Hücrelerde en büyük serbest radikal kaynağı, elektron transport zincirinden oluşan elektron sızıntısıdır. Bu elektron sızıntısı, iskemi, hemoraji, travma, entoksikasyonlar ve radyoaktivite etkisiyle artarak oksidan moleküllerin düzeyinin de artmasına neden olur (34,35,37,38,41,45).

Yapısal, fonksiyonel ve stratejik konumu ile hücre membranı, serbest radikal reaksiyonları için önemli bir yerdir. Sitokrom p 450 enzim sistemi toksik maddelere karşı primer savunmayı oluşturur.

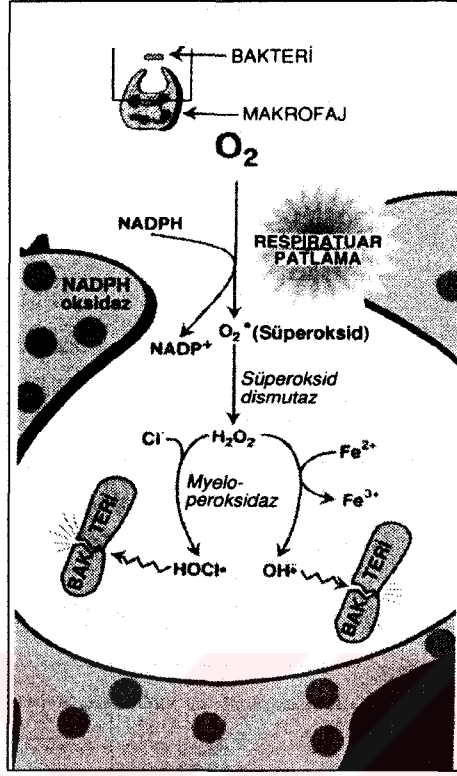
Yağ asitlerin yıkılmasından sorumlu organeller olan peroksizomlar, amino asit oksidaz, urat oksidaz gibi oksidan enzimlerce zengindirler ve güçlü hidrojen peroksid kaynağı olarak kabul edilirler (34,35).

Mebranlarda bulunan ansature yağ asitleri ve proteinler serbest radikal hasarına açıktır. Serbest radikallerin başlattığı lipid peroksidasyonu transmembran iyon gradientinin bozulmasına, sekretuar fonksiyon kayıplarına ve hücrenel metabolik olayların inhibisyonuna yol açar (34,38,46).

Ksantin oksidaz gibi oksidan enzimler, SOR üretimine sebep olurlar. İn vivo iskemi ve hipoksi, ksantin oksidazı, dehidrogenaz formundan oksidaz formuna dönüştürürken, süperoksid radikali oluşur (34,38,41,47,48).

Fagositoz hücrelerinin uyarılması, araşidonik asit salınımına neden olur. Bu yolla ara peroksi bileşikleri ve hidroksil radikalleri meydana gelir. Bu lipid peroksidasyonunun ilk ürünleri olan hidro ve endoperoksidler, daha sonra yeni zincirleme reaksiyonları başlatabilecek radikal ürünleri meydana getirebilir (34,35,38,39).

Nötrofil ve makrofajlar çeşitli uyarılar ile sensitize olarak süperoksid, hidrojen peroksid, hidroksil radikali ve hipokloröz asit (HOCL) salınımına neden olurlar (35,40,43,49). Nötrofillerin hücre membranındaki NADPH'a bağımlı myeloperoksidaz sistemi, süperoksid radikali oluşturan önemli bir kaynaktır. Fagositoz olduktan sonra, lökosit hücre membranında yerleşmiş olan NADPH oksidaz sistemi çevre dokulardaki moleküler oksijeni süperokside dönüştürür. Süperoksid oluşumuna eşlik eden moleküler oksijenin hızlı tüketimi respiratuar patlama (respiratory burst, solunum patlaması) olarak adlandırılır (Şekil 3) (34,35,43). Fagozomda bulunan ve lizozomal bir enzim olan mieloperoksidaz enzimi varlığında hidrojen peroksid ve klorür iyonları bakteriyi öldüren hipokloröz aside (HOCL çamaşır suyunun temel maddesidir) dönüştürülür (34,35,40,43,49,50). Fagozom, süperoksid dismutaz içermediğinden fagozom içinde kaçınılmaz olarak H_2O_2 ve O_2^- birikir. SOD ve katalaz bulunan bir ortamda hücre fagozom oluştursa bile fagosite ettiği bakteriyi parçalayamaz ve öldüremez (40). NADPH oksidazın doğumsal eksikliğinde, persistan kronik piyojen enfeksiyonlarla karakterize bir hastalık olan kronik granulomatozis oluşur (43).



Şekil 3. Bakterinin fagolizozomda öldürülmesi için gerekli olan, oksijen bağımlı myeloperoksidaz sistemi (43).

5.2.3. Serbest radikallerin hücresel yapılara etkileri

Serbest radikaller, proteinler, karbonhidratlar, nükleik asitler ve yağ asitlerine etki ederler.

Serbest oksijen radikalleri çok reaktif oldukları için genellikle ilk karşılaştıkları yapı ile reaksiyona girerler. Bu yapı, en sık olarak hücre veya organel membranının lipid komponentidir. Membran lipitleri çeşitli tiplerde PUFA (poliansatüre yağ asidi) içerebilir. Tek bir hidroksil radikali ve moleküler oksijen bir PUFA ile reaksiyona girebilir, PUFA'nın hem yapısını hem de bütünlüğünü değiştirip yağ asidi peroksi radikalini oluşturur (Tablo 6) (35,36,37,41). Santral sinir sistemi uzun zincirli doymamış yağ asitlerinden en zengin organ olduğu için, lipid peksidasyonunun en önemli etkileri beyinde görülür. Oluşan lipid radikalleri konjuge dienleri oluşturur. Sonra çift bağların yeniden düzenlenmesi ve moleküler oksijenin eklenmesiyle bir lipid hidroperoksidi veya

Tablo 6. Oksidatif Stresin Etkileri (35,36,37,38,39,40,42,46,47,51)

1. Hücre organelleri ve membranlarındaki lipid ve protein yapısını bozarlar
2. Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler
3. DNA'yı tahrip ederler
4. Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar
5. Litik enzimleri aktive ederler (Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipooksijenaz, siklooksijenaz, ksantin oksidaz)
6. Hücrenin potasyum kaybını artırır
7. Platelet agregasyonunu artırır
8. Dokulara fagosit toplanmasını artırır
9. Hücre dışındaki kollajen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar
10. Kapiller permeabiliteyi bozarlar (mikro ve makromolekülleri etkileyerek)

endoperoksid radikali oluşur. Yağ asidinde en az üç çift bağ varsa, son ürün olarak malondialdehid (MDA) meydana gelir. Ayrıca lipid peroksidasyonu ile oluşan ürünlerin tiobarbitirik asit ile reaksiyona girmesi sonucuyla da MDA ortaya çıkar. MDA, proteinler ve fosfolipidlerle çapraz bağ oluşturabilir ve böylece özelliklerinin kaybolmasına sebep olur. Lipid peroksidasyon ürünü olan MDA miktarı, Tyobarbitürik asid (TBA) testi ile ölçülmekte ve bu yöntem, lipid peroksid düzeylerinin tespitinde sıklıkla kullanılmaktadır (34,35,36,37,38,41,44,46).

Ayrıca lipid peroksidasyonu sırasında oluşan ara bileşiklerden dien konjugatlarıyla lipid hidroperoksidlerinin ve son ürünlerden etan ve pentan gibi gazların ölçümü de son yıllarda, lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (35).

Dokunun doymamış yağ asidi ile zenginliği, lipid peroksidasyonunun gelişimi için uygun bir ortam oluşturmaktadır. Eritrosit zar yapısının doymamış yağ asitlerince zengin olması, lipid peroksidasyonuna çok duyarlı hale getirmektedir (35,38).

Proteinlerin serbest radikallerden etkilenmesi, lipid peroksidasyonu sırasında oluşan hasara göre daha azdır ve yapılarında bulunan aminoasit kompozisyonuna bağlıdır. Özellikle OH radikali, proteinlerin birçok amino asit kalıntısı ve tiol grupları ile reaksiyona girebilir. Birçok protein, demir ve bakır bağlamakta, bu nedenle de ortamda H₂O₂ oluştuğunda OH radikalinin saldırısına açık bir hale gelmektedir. Bununla birlikte

plazmada demir ve bakırı bağlayan transferrin ve seruloplazmin bu reaksiyonun meydana gelmesine izin vermemektedirler. Bunun aksine, plazma albüminine bağlanan bakır, H_2O_2 ile reaksiyona girerek OH^\cdot oluşmakta, bu da albümine hasar vermektedir. Serbest radikal saldırısı sonucu açığa çıkan antijenik maddelere karşı antikorlar oluşmakta ve sekonder reaksiyonlara yol açmaktadırlar. ‘Hem proteinleri’ de serbest radikallerden önemli oranda zarar görür. Oksihemoglobinin H_2O_2 ve O_2^\cdot reaksiyonu methemoglobinemi oluşumuna sebep olur (34,35,36,37,38,41,44).

Serbest radikaller, DNA’da tek veya çift bağ kırıklarına yol açarak mutasyona ve hücre ölümüne neden olurlar. İn vitro şartlarda DNA’da oluşturulan hasarın çoğu diffüzyonla geçen hidroksil radikaline bağlıdır. Aktif olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit, DNA’daki demir ve bakır ile etkileşerek hidroksil radikali oluşturur ve doku hasarına neden olur. Bunun yanı sıra oksidatif stres, hücre içinde demirin serbest kalmasına yol açabilir. Demir gidip DNA’yla bağlandıktan sonra bu bölgede ortaya çıkabilecek OH^\cdot radikallerinin saldırısına açık hale gelebilir. DNA zinciri üzerinde çok sayıda hasar meydana gelmişse hücre fonksiyonları durur ve hücre ölür (34,35,36,37,38,41,44).

Glikoz gibi şekerlerin otooksidasyonu ile hücre içinde hidrojen peroksit oluşur. Diyabet, kanser ve sigara içimi ile birlikte olan kronik hastalıkların patojenezinde monosakkaritlerin oksidasyonu ile meydana gelen oksialdehitlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Monosakkarit otooksidasyonu, proteinlerde çapraz bağlanmalara neden olarak diyabetik katarakt gelişmesine neden olur (34,35,36,37,38,41,44).

5.2.4. Serbest radikallerin rol oynadığı patolojik durumlar

Serbest oksijen radikalleri, fagosite edilen mikroorganizmaların öldürülmesi gibi fizyolojik olaylarda görev almaları yanında, kronik metabolik hastalıklardan ateroskleroz, diyabet ve yüksek LDL kolesterol gibi birçok patolojik süreçten de sorumlu tutulurlar. Kanser, romatoid artrit, katarakt, parkinson ve yaşlanma süreci, oksidan moleküllerin etkin olduğu kabul edilen hastalıklar arasında sayılmaktadır. Serbest radikallerin rol oynadığı hastalıklar tablo 7’de özetlenmiştir (34,35,36,37,38,39,42,47,48,49,50,51,52,53).

Tablo 7. Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri ve İlişkili Hastalıklar

Fizyolojik Etkileri

- ATP üretimi için hidrokarbonların oksidasyonu
- Mikroorganizmaların fagositik öldürülmesi
- Ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu

Patofizyolojik Etkileri

Eksojen Kimyasal Ajanlarla Olan Toksik Etkiler

- Adriyaminin kardiyotoksitesi
- Bleomisin ile gelişen pulmoner fibrozis
- Karbon tetraklorüre bağlı karaciğer hasarı
- Parakuata bağlı pulmoner toksite
- Sigaraya bağlı akut ve kronik hasarlar
- Alkol hepatotoksitesi
- Hava kirliliğine bağlı bronşiyal hasar
- Benzopirin ve sigaraya bağlı akciğer kanseri

Aşırı Oksijen Sendromları

- Akciğerin hiperbarik oksijen hasarı
- Bronkopulmoner displazi
- Retrolental fibroplazi

İskemi-Reperfüzyon Sendromları

- Neonatal Nekrotizan Enterokolit
- Hemorajik gastrit
- İskemik pankreatit
- İskemik hepatit
- Miyokardiyal iskemi
- Santral sinir sistemi iskemisi
- Flep iskemileri ve transplantasyon sırasında organ iskemileri

İnflamatuvar Durumlar

- ARDS
- Artritler
- İnflamatuvar barsak hastalıkları
- Bağ dokusu hastalıkları
- İmmün yetmezlik sendromları

Genel Hastalıklar

- Kanser
 - Otoimmün hastalıklar
 - Yaşlanma
 - Diyabet
 - Ateroskleroz
 - Hipovolemik şok
 - Alzheimer hastalığı
-

5.2.4.1. İskemi-Reperfüzyon Hasarı

Barsaklar, mide, böbrekler, kalp ve akciğerde iskemi-reperfüzyonu takiben bir miktar doku zararının olduğu görülür. Serbest radikallerle açıklanan bu olayda, radikal kaynağının ksantin oksidazın katalizörlük yaptığı reaksiyonlar olduğu düşünülmektedir (Şekil 4). Sağlıklı dokularda, ksantin oksidazların %90'ı ksantin dehidrogenaz (XD), % 10'u ise ksantin oksidaz (XO) olarak bulunur. Enzimin dehidrogenaz formu, oksijene elektron transfer edemediği için radikal üretmez. Proteolizis ve sülfidril oksidasyonu sonucu hızlı bir şekilde ksantin oksidaza çevrilir. Bu dönüşüm, iskemik dokularda ATP sentezlenememesi sonucu oluşur. Dönüşüm miktarı, doku iskemisinin süresiyle orantılı olup, farklı organlarda farklı oranlarda meydana gelir. İskemik hücrede ATP depoları hızla azalırken, ATP'nin bir yıkım ürünü olan hipoksantin ortamda birikir, ksantin oksidaz hipoksantin ve ksantini substrat olarak kullanır, ürik asit ve $O_2^{\bullet-}$ oluşumuna sebep olur. Ksantin oksidaz ko-faktör olarak oksijen kullanır ve bu da reperfüzyon sırasında enzimin aktif olarak çalışmasına zemin hazırlar. Allopürinol gibi XO inhibitörleri ve SOD verilmesi post-iskemik hasarı azaltmaktadır (34,35,47,48,53).

5.2.5. Antioksidan savunma sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin düzeylerini ve bunların meydana getirdiği hasarı sınırlandırmak için vücutta birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bunlar antioksidan savunma sistemleri, kısaca antioksidanlar olarak bilinirler. Antioksidanlar peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Açığa çıkan radikallerin, aşırı reaktif yapılarına bağlı olarak, hücrenel komponentlere yüklenip karbonhidrat, protein ve lipitlerin oksidasyonu olmak üzere oluşacak zararı önlemesi yine antioksidanların işidir. (34,35,36,37,38,39,41,42,44).

Antioksidan etki tipleri dört başlık altında toplanabilir (35,41);

1. Toplayıcı etki (scavenging etki)
2. Baskılayıcı etki (guencher etki)
3. Zincir kırıcı etki (chain breaking etki)
4. Onarıcı etki (repairing etki)

Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha zayıf yeni bir moleküle çevirme işlemine “toplayıcı etki”, serbest oksijen radikalleriyle etkileşip, onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme işlemine “baskılayıcı etki”, serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak reaksiyon zincirini kıran etkiye “zincir kırıcı etki” ve diğer bir antioksidan savunma sistemi olan tamir işlevlerine de “onarıcı etki” denir (3).

5.2.5.1. Antioksidanların sınıflandırılması

Antioksidanlar, endojen ve eksojen kaynaklı olarak başlıca iki ana grupta sınıflandırılır (34,38,41,42,45,53,54,55). Endojen ve eksojen kaynaklı antioksidanlar primer savunma sistemleri olarak, lipolitik enzimler, proteolitik enzimler ve DNA tamir edici enzimler ise sekonder savunma sistemleri olarak adlandırılmaktadır (37). Genel olarak enzimatik savunma sistemleri suda çözündüklerinden, sitoplazmadaki zararlı oksijen türevlerini ortadan kaldırırken, hücre membranında meydana gelen kimyasal radikalleri de, biyolojik membranlarda en etkin antioksidan madde olan E vitamini etkisiz hale getirir. Tablo 8’ de endojen antioksidanlar ve Tablo 9’da eksojen antioksidanlar verilmiştir.

Endojen antioksidanlar

Süperoksid dismutaz (SOD)

Süperoksidin, hidrojen peroksid ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler. Aerobik hücrelerde yaygın şekilde bulunan SOD, fizyolojik pH’da süperoksidin, hidrojen peroksida ve moleküler oksijene dönüşümünü, spontan dismutasyondan 10.000 kez daha hızlı oranda katalizler (34,35,37,40,45). SOD’ın üç tipi bulunur. Bunlar; sitoplazmada bulunan, bakır ve çinko ihtiva eden Cu-Zn SOD , mitokondride bulunan, mangan ihtiva eden Mn-SOD ve demir içeren Fe-SOD dır. (37,40). Hücrede en bol bulunan sitoplazmik Cu-Zn SOD’dır (35). Enzimin fizyolojik fonksiyonu, oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksid serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktadır. Böylece lipid peroksidasyonunu inhibe eder. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku PO₂ artışı ile artar. (35,37,40).

Tablo 8. Endojen Antioksidanlar (34,35,36,37,38,41,42,45,53,54,55).

Antioksidan	Etki mekanizması
1. Enzimatik antioksidanlar	
Sitokrom oksidaz sistemi	Hücre O ₂ 'nin %95-99'unun detoksifikasyonu
Süperoksid dismutaz (SOD)	Süperoksid anyonlarının detoksifikasyonu
Katalaz	Hidrojen peroksid detoksifikasyonu
Glutasyon peroksidaz	Hidrojen peroksid detoksifikasyonu
2. Enzimatik olmayan antioksidanlar	
• Lipid fazda bulunanlar	
α - tokoferol	O ₂ [•] ve OH [•] toplayıcı etki
β - karoten	O ₂ [•] ve OH [•] toplayıcı etki
• Sıvı fazda (hücre sitoplazmasında veya kan plazmasında) bulunanlar	
Askorbik asit	LOOH ve HOCL toplayıcı etki
Ürat	O ₂ [•] ve OH [•] toplayıcı etki
Sistein	SOD benzeri aktivite
Albümin	LOOH ve HOCL toplayıcı etki
Bilirubin	O ₂ [•] ve OH [•] toplayıcı etki
Seruloplazmin	Kan dolaşımındaki demirin bağlanması
Transferrin	Dolaşımdaki serbest demirin bağlanması
Laktoferrin	Dolaşımdaki serbest demirin bağlanması
Ferritin	Doku demirinin bağlanması
Glutasyon	GSHP _x aktivitesini destekleyerek, O ₂ [•] ve OH direkt reaksiyona girerek
Melatonin	SOD ve GSH-P _x aktivitesini artırarak

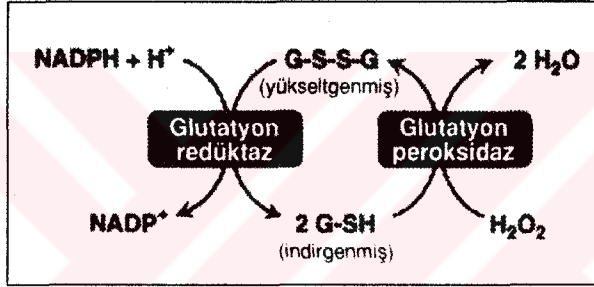
Tablo 9. Eksojen Antioksidanlar (34,35,36,37,38,41,42,45,53,54,55).

Antioksidan	Etki mekanizması
Ksantin Oksidaz İnhibitörleri Allopurinol Oksipurinol Folik asit Pterin aldehid Tungsten	Ksantin oksidazla süperoksid üretiminin inhibisyonu
NADPH oksidaz inhibitörleri Adenozin Lokal anestezikler Kalsiyum kanal blokerleri Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar Ceticdil NADPH oksidaz monoklonal antikor	Nötrofil ve makrofajlarda NADPH ile süperoksid üretiminin inhibisyonu
Süperoksid dismutaz (SOD) Nativ SOD IgA'ya bağlı SOD Polietilen glikol SOD (PEG- SOD) İpozom kapsüllü SOD	$O_2 + 2H \longrightarrow H_2O_2$ reaksiyonun katalizlenmesi
Katalaz Nativ katalaz Polietilen glikol katalaz (PEG-katalaz) Lipozom kapsüllü katalaz	$2H_2O_2 \longrightarrow H_2O + O_2$ reaksiyonun katalizlenmesi
Nonenzimatik Serbest Radikal Toplayıcılar Mannitol Albümin DMSO (Dimetil Sülfoksit) DMTU (Dimetil-tiyüre) 17- Aminosteroidler (Lazoroidler) Glutasyon Ürat Bilurubin	OH [•] toplayıcı etki LOOH, HOCL toplayıcı etki OH [•] toplayıcı etki OH [•] HOCL, H ₂ O ₂ toplayıcı etki LOOH ve O ₂ toplayıcı etki OH [•] , O ₂ [•] toplayıcı etki OH [•] , O ₂ toplayıcı etki Süperoksid ve hidrosil radikali tutucusu
Demir Redoks Döngüsünün İnhibitörleri Desferroksamin, Seruloplazmin	Serbest demir bağlama SOD'a benzer mekanizma ile etki
Glutasyon peroksidaz aktivitesini artırıcılar Gulutasyon N-Asetil sistein Melatonin	Glutasyon peroksidaz aktivitesini artırarak

SOD, fagosite edilmiş bakterilerin intrasellüler olarak öldürülmesinde de rol oynar. Bu sebeple granülosit fonksiyonları için önemlidir. En fazla bulunduğu dokular; karaciğer, dalak, böbrek ve adrenal bezdir (35,49,50).

Glutatyon peroksidaz (GSH – Px)

Glutatyon peroksidaz, birçok dokuda bulunan, tetramerik 4 Se atomu içeren bir enzimdir (35). Selenyum içeren ve içermeyen olmak üzere iki tipi vardır. Selenyum içeren tipi hidrojen peroksid ve lipid hidroperoksidleri detoksifiye eder (34,36,37). Hidroperoksidlerin redükte olması ile meydana gelen okside (yükseltgenmiş) glutatyon (GSSG), glutatyon redüktazın katalizlediği reaksiyon ile tekrar redükte (indirgenmiş) glutatyona (GSH)'a dönüşür (Şekil 5) (35,43,45) .



Şekil 5. Hidrojen peroksidin glutatyon aracılığıyla indirgenmesi (43).

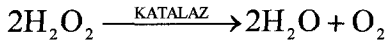
Glutatyon peroksidaz (GSH-Px)'ın, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. GSH-Px aktivitesi düşük olan makrofajlarda solunum patlamasını takiben, hidrojen peroksid salınımının arttığı gösterilmiştir. Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (35).

Sağlıklı normal hücrelerde redükte (indirgenmiş) glutatyon/ okside (yükseltgenmiş) glutatyon oranı (GSH/GSSG) ; %98.9/%0.2 olacak şekilde korunmaktadır. Yaşla bağıntılı olarak GSH-Px aktivitesinin artışı, hidrojen peroksid oluşumunda bir artış olduğunu gösterir. İnsan eritrositlerinin yaşlanması sürecinde, hidrojen peroksidin anlık konsantrasyonları çok yüksek bulunabilir. GSH-Px aktivitesinin yaşlılarda,

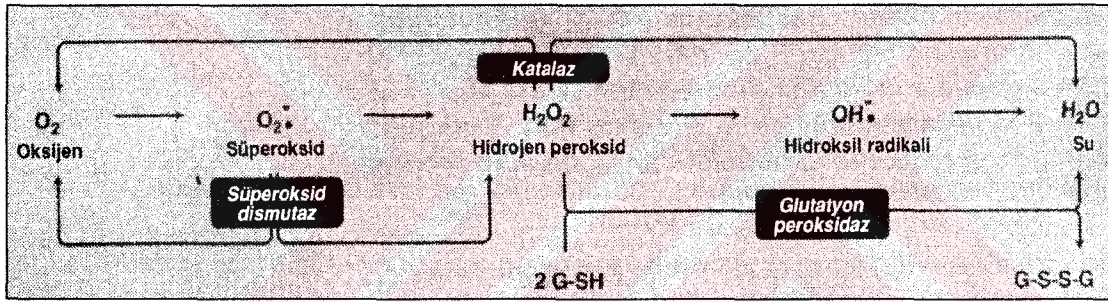
hipertansiyonlu hastalarda Down Sendromunda yüksek, prematürlerde düşük olduğu bulunmuştur (35).

Katalaz

Hidrojen peroksidi oksijen ve suya parçalar. Ortamdaki H_2O_2 yüksek olduğu zaman bu enzim devreye girer. Ortamdaki substratın düşük olduğu durumlarda ise reaksiyon peroksidazlar tarafından katalizlenir (37,40).



Aktivitesi için demir gerekir (35,41,45). Peroksizomlarda lokalize olan katalaz, kanda, kemik iliğinde, mukoz membranlarda, böbrek ve karaciğerde tespit edilmiştir (Şekil 6) (41,43)



Şekil 6. Antioksidan enzimlerin etkileri (43).

E vitamini

Tokoferol yapısında bir maddedir. E vitamini bitkisel yağların sabunlaşmayan kısımlarında; en çok da yer fıstığı, badem, pamuk yağı ve keten tohumunda bulunur, zeytin yağında eser miktarda bulunur. Doğal olarak alfa, beta, gama, delta, eta, zeta gibi çeşitli tokoferol tipleri bulunur. α -tokoferol antioksidan özelliği en yüksek olan tokoferoldür (35,37,41).

E vitamini, biyolojik membranlarda fosfolipid molekülleri içinde bulunur ve bir molekül α -tokoferol, 100 molekül poliansature yağ asidinin peroksidasyonunu engelleyebilir. Mitokondri fosfolipidleri, endoplazmik retikulum ve plazma membranları α -tokoferole karşı spesifik afiniteye sahiptirler (35,41).

E vitamini herhangi bir taşıyıcı protein olmadan, pasif difüzyonla emilir. Emilimi için yağ emiliminin ve safra asitlerinin normal olması gerekir. Önce, şilomikron yapısına dahil olurken, E vitamininin bir bölümü dokulara taşınır. Kalan E vitamini ise şilomikron kalıntıları ile birlikte karaciğer tarafından alınıp, hepatik kökenli VLDL'ler aracılığı ile tekrar dolaşıma salınır. Ortalama bir LDL partikülünde 6 tane α -tokoferol molekülü vardır (35).

E vitamini çok önemli bir antioksidan olup, lipid peroksidasyonunun erken aşamalarında biyomembranlardaki serbest radikal toplayıcı aktivitesi sonucu hücre membran fosfolipidlerinde bulunan poliansature yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyarak, lipid peroksidasyonuna karşı ilk savunma hattını oluşturur (34,35,41,45,46). E vitamini, daha çok peroksid radikali ile olmak üzere, singlet oksijen ve süperoksid radikali ile reaksiyona girer ve onları detoksifiye eder.

Askorbik asit, E vitamini ile sinerjistik etki gösterir ve onu okside şeklienden redükte şekline dönüştürür. α -tokoferolün okside şekli, glukuronik asitle birleşip safra ile atılır (35,37,45,46,56).

E vitamini ayrıca selenyum metabolizmasında da spesifik bir rol oynar. Selenyum, normal pankreas fonksiyonu, E vitamini ve lipitlerin sentezi ve absorpsiyonu için gereklidir. Ayrıca E vitamininin kan plazma lipoproteinleri içinde tutulmasına yardımcı olur. E vitamini ise selenyumun organizmadan kaybını önleyerek veya onu aktif bir şekilde tutarak selenyum ihtiyacını azaltır (35).

E vitamini, miyokardiyal, sitoplazmik ve mitokondriyal membranlarda belirgin konsantrasyonlarda tespit edilmiştir. İn vitro çalışmalarda, E vitamininin serbest radikal toplayıcısı ve miyokard membranlarının serbest radikallerce lipid peroksidasyonuna uğratılmasında koruyucu olduğu tespit edilmiştir (45,56).

Serbest radikallerin kanserin başlama safhasında rol aldığı ve E vitaminiyle diğer antioksidanların antikanserojen etki göstererek kanserin yayılmasını ve tümörün büyümesini önlediği, bazı hayvan deneylerine ve epidemiyolojik çalışmalara dayanılarak söylenmektedir (35,45).

Yapılan bir klinik çalışmada tip II diyabet hastalarında antioksidan kapasitenin azaldığı, SOD aktivitesinin vitamin E ve C kombinasyon tedavisi ile arttığı saptanmıştır. Altmış gün süreyle 600 mg/gün E vitamini ve 1 gr/gün C vitamin tedavisinin diyabetik

hastalarda, antioksidan enzim aktiviteleri üzerine koruyucu etkisi olduğu rapor edilmiştir (57).

Başka bir çalışmada da hemodiyaliz yapılan hastalarda, eritrositlerin antioksidan kapasitelerinin vitamin E tedavisi ile arttığı ve lipid peroksidasyonunun azaldığı gösterilmiştir (58).

C vitamini (Askorbik Asid)

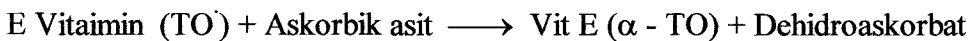
Suda eriyebilir vitaminlerden olan askorbik asit, özellikle yeşil renkli taze sebze, meyve ve turuncgillerde bol miktarda bulunur. Isıtılmaya dayanıksız, dondurulmaya ise dayanıklıdır. Normal plazma düzeyi yaklaşık 0,5–1,5mg/dl dir (35,59).

İnsanlarda vitamin C sentezini sağlayan L-glunolakton oksidaz enzimi olmadığı için, C vitamininin dışarıdan alınması gerekmektedir. Vücuttaki normal C vitamin depoları hızla tüketilemez. Bu nedenle diyetle C vitamini eksikliğine bağlı olarak meydana gelen Skorbüt hastalığının ortaya çıkışı için en az 3–4 aylık bir süre gerekir (60).

C vitamini, organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgeyici ajan olarak görev yapar. Kollajen sentezinde lizin ve prolinin hidroksilasyonu için gereklidir. Epinefrinin tirozinden sentezinde ve safra asitlerinin oluşumunda gereklidir (35,60).

Suda çözünen zincir kırıcı antioksidan olan C vitamini, süperoksit ve hidroksil radikalleri ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler. Fe^{+3} 'ü Fe^{+2} 'ye indirgeyebilir. Bunun yanında paradoks olarak, proteine bağlı Fe^{+3} 'ün uzaklaştırılıp, Fenton reaksiyonunda hidrojen peroksid ile etkileşmeye uygun olan Fe^{+2} 'ye dönüştürmesi nedeniyle, serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalizidir ve bu özelliğinden dolayı Fe^{+3} , Cu^{+2} gibi geçiş metallerinin olduğu ortamlarda prooksidan etki gösterir. Vitamin C'nin oksidasyonu ile doğrudan hidrojen peroksid meydana gelebilir (35,37,46,59).

Hem hücre içinde hem de plazmada önemli bir antioksidan olan askorbik asidin en önemli etkisi, tokoferroksil radikalının tekrar α -tokoferol haline çevrilişi olayıdır. Bu nedenle, C vitamininin yüksek konsantrasyonları, bu mekanizma ile lipid peroksidasyonuna karşı koruyucudur (35,37,59).



Düşük askorbik asit düzeyleri, kronik inflamatuvar hastalıkların tüm tipleriyle ve lipid peroksidasyonunun artmış olduğu durumlarla ilişkilidir. Sigara içenlerde, koroner arter hastalığı olanlarda ve kanserli hastalarda plazma askorbat düzeyinin normalden daha düşük olduğu kaydedilmiştir (35).

Melatonin

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) pineal bezin en önemli hormonudur. Pineal bez dışında gastrointestinal sistem, overler, retina, trombositler ve lökositlerde de saptanmıştır. Serotoninden sentezlenir, serotonin de triptofandan sentezlenir. Sentez ve salınımlında temel düzenleyici ışıktır (61,62,63,64,65,66,67). Sentez ve salınımı karanlıkta artar, aydınlıkta azalır, bu sebeple konsantrasyonu geceleri yüksek gündüzleri ise düşüktür (63).

Melatoninin en iyi bilinen etkileri, sirkadian ritimlerin ve hayvanlarda mevsimsel üreme olaylarının düzenlenmesidir. Üreme fonksiyonu, cinsel fonksiyonlar, çeşitli nöropsikiyatrik olaylar, yaşlanma, termoregülasyon, bağışıklık sistemine olumlu etki, antioksidan etki, trombosit fonksiyonuna etkileri gibi birçok olay ve süreçteki etkileri araştırılmış ve bu fizyolojik ve patolojik durumlarla ilişkisi saptanmıştır (63,64,65). Pineal bezden salınımı için spesifik bir mekanizma olup olmadığı henüz bilinmemektedir, fakat vasküler sisteme direkt olarak salındığı konusunda fikir birliği vardır (65). Karaciğerden hidroksilasyon ile yıkılır. Yıkım ürünleri sülfürik yada glukuronik asitle konjuge olduktan sonra idrarla atılır (63).

Hedef hücrelere etkilerini, bu hücre membranlarındaki özel melatonin reseptörlerine bağlanarak gösterir. Hücre membranında MLT1 ve MLT2 olmak üzere iki reseptörü vardır. Hem hücre membranında, hem sitoplazmada hem de çekirdekte etkilidir (62,63,64).

Melatoninin, trombosit agregasyonu ve prostaglandin sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Melatoninin agregasyon ve Tromboksan B₂ (T_xB₂) oluşumuna etkisi, insan trombositinden zengin plazmada araştırılmış ve araşidonik asit ile ADP'ye bağımlı agregasyonu inhibe ettiği bildirilmiştir. Trombositlerde melatonin bulunmaktadır ve konsantrasyonu insanda 0,6 pikomol/mg'dır. Ayrıca serotonininden melatonin salgılanması sırasında görev alan enzimler trombositlerde gösterilmiştir. Trombosit membranlarında melatonin bağlanma bölgeleri olduğu gösterilmiştir. Bu da trombositlerin melatoninler için

hem kaynak hem de hedef hücrelerden biri olduğunu göstermiştir (65,66,67,68). Beş sağlıklı erkek gönüllüden akşam 21.30'dan sabah 09.30'a kadar iki saat aralıklarla kan alınarak yapılan bir çalışmada plazma melatonin konsantrasyonunun 03.30'da pik yaptığı görülmüştür. Melatoninin trombosit agregasyonu ve T_xB_2 'ye maksimum inhibitör etkisi de 01.30'da gözlenmiştir. Melatoninin T_xB_2 'ye inhibitör etkisinin en az olduğu kan örneği, 03.30'da alınan melatonin konsantrasyonunun maksimum olduğu kan örneğidir (67).

Birçok çalışmada melatoninin antioksidan özelliği üzerinde durulmuştur. Melatoninin antioksidan özelliği ilk defa Ianas ve ark. tarafından 1991 yılında bildirilmiştir (62,69). Düşük dozlarda antioksidan etki gösterirken, yüksek dozlarda pro-oksidan etki gösterir (69,70). Bu iki zıt etkinin doza bağımlı olduğu bildirilmiştir (71,72,73). Bu özelliğinden dolayı radikal temizleyici olarak benzersiz bir karaktere sahip, koruyucu bir rol kazanmıştır ve vitaminler gibi iyi bilinen antioksidanlardan daha potent bir antioksidan olduğu gösterilmiştir (35,63,74). *In vitro* E vitamini ile sinerjik etki gösterir ve rat beyin homogenatlarında nitrik oksitle oluşturulan lipid peroksidasyonun sınırlandırılmasında vitamin E'ye göre daha az etkilidir (75,76).

Melatonin, OH^* , O_2^* , 1O_2 , HOCL, H_2O_2 , peroksi radikalleri, nitrik oksit ve peroksinitrit anyonlarının toksik etkilerini direkt yada dolaylı yoldan azaltır (62,71). SOD GSH- P_x aktivitesini ve intrasellüler GSH seviyesini artırırken, pro-oksidan enzim olan nitrik oksid sentetazı ise inhibe eder (62,70).

Postoperatif uyku bozukluğu ile melatoninin arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla Cronin ve ark. (77) tarafından yedi kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, gece ölçülen melatonin miktarlarının postoperatif birinci gün, iki ve üçüncü güne göre düşük olduğu saptanmıştır ve postoperatif erken dönemde melatonin eksikliği ve buna bağlı uyku bozukluğunun, melatonin replasmanı ile düzeltilebileceği iddia edilmiştir.

Drobnik ve ark. (78), Melatoninin fibroplast proliferasyonunu, kollojen sentezini, buna bağlı olarak yaradaki kollojen miktarını azalttığını bildirmişlerdir. Ratlarda 30 μ g/100g melatoninin subkutan enjeksiyonunun, granulasyon dokusundaki kollojen miktarını azalttığını göstermişlerdir. Pinealektomi yapılan ve melatonin verilmeyen ratlarda kollojen miktarı yüksek bulunurken, melatonin verilen grupta daha düşük bulunduğunu rapor etmişlerdir.

Asit ve pepsinle oluşturulmuş deneysel özofajit patogenezinde süperoksid anyonu başta olmak üzere serbest oksijen radikalleri önemli bir role sahiptirler (79). Naya ve ark.

(79) tarafından yapılan bir çalışmada asidik pepsinle tavşanlarda özofajit oluşturularak, gruplara sırasıyla dimetilsülfoksid (hidroksil toplayıcı), SOD (süperoksid toplayıcı), katalaz (hidrojen peroksid toplayıcı) ve ketotifen verilmiş ve özofajit gelişimi üzerine etkileri araştırılmıştır. SOD ve ketotifen gruplarında özofajit oluşumunun ve derecesinin az olduğunu, koruyucu etkilerinin iyi olduğunu, katalazın ise daha az bir koruyucu etki gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Oh ve ark. tarafından (80) gastroözofagial reflü oluşturulan rat modelinde, doku MDA seviyelerinin kontrol grubunda sham ve antioksidan verilen gruplara göre yüksek olduğu, kontrol grubunda GSH fazla tüketildiği ve GSH seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır. Bu araştırmacılar reflü özofajitin önlenmesinde ve tedavisinde antioksidan ve antisekretuar ilaç kombinasyonunun daha faydalı olacağını savunmuşlardır

Wetscher ve ark. (81) gastroözofagial reflü ve Barret özofaguslu hastalar üzerinde yaptıkları araştırmalarda, özofagial dokuda serbest oksijen radikallerinin seviyelerinin arttığını, özofajit ile oksidatif stres ve SOD tüketimi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Barret özofaguslu hastalarda özofajit derecesinin düşük olmasını bu hastaların özofagial dokularındaki yüksek SOD koruyucu etkisinin bir sonucu olduğunu rapor etmişlerdir.

Günel ve ark. (82) ratlarda özofagusta alkali yanık oluşturarak 24, 48 ve 72. saatlerde doku MDA ve GSH düzeylerini ölçmüşlerdir. MDA düzeylerinin sham grubuna göre diğer üç grupta yüksek bulunurken, GSH değerlerini düşük bulmuşlardır ve serbest oksijen radikallerinin koroziv yanıkta doku hasarını artırabileceğine dikkat çekmişlerdir.

6. GEREÇ VE YÖNTEM

6.1. Deney Hayvanları

Ağırlıkları 215-260 gr arasında değişen Sprague-Dawley cinsi 97 adet rat Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan laboratuvarı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'ndan temin edildi. Ratlar oda sıcaklığında standart rat yemi ve musluk suyu ile beslendiler. Koroziv yanık oluşturulmasından hemen sonra, 1. gün ve 2.gün, ratların her birine cilt altına 10 cc izotonik verildi. Ratlar, koroziv yanık oluşturulduktan 24 saat sonra musluk suyu ile 48. saatten sonra da rat yemi ile beslendiler.

6.2. Deney Grupları

Tablo 10'da belirtilen biçimde gruplar oluşturuldu.

Tablo 10. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması

Gruplar	Yapılan İşlem	Sayı
I.Grup; Sham grubu, SH	Laparotomi yapıp koroziv madde yerine izotonik kullanılan grup	7
II.Grup;Kontrol grubu, K	Koroziv yanık oluşturulup, ilaç yerine izotonik verilen grup, dört alt gruba ayrıldı.	28
• K ₁	Koroziv yanık oluşturulup, 0.2 ml tek doz izotonik verilen ve 24 saat sonra öldürülen grup	7
• K ₃	Koroziv yanık oluşturulup 1×0.2 ml 3 doz izotonik verilen ve 72 saat sonra öldürülen grup	7
• K ₅	Koroziv yanık oluşturulup 1×0.2 ml 5 doz izotonik verilen ve 5. gün öldürülen grup	7
• K ₂₈	Koroziv yanık oluşturulup 1×0.2 ml 5 doz izotonik verilen ve 28. gün öldürülen ve histopatolojik inceleme yapılan grup	7
III. grup; Steroid grubu, S	Koroziv yanık oluşturulup, deksametazon verilen grup, dört alt gruba ayrıldı.	28
• S ₁	Koroziv yanık oluşturulup 1×1 mg/kg tek doz deksametazon verilen ve 24 saat sonra öldürülen grup	7
• S ₃	Koroziv yanık oluşturulup 1×1 mg/kg 3 doz deksametazon verilen ve 72 saat sonra öldürülen grup	7
• S ₅	Koroziv yanık oluşturulup 1×1 mg/kg 5 doz deksametazon verilen ve 5. gün öldürülen grup	7
• S ₂₈	Koroziv yanık oluşturulup 1×1 mg/kg 5 doz deksametazon verilen ve 28. gün öldürülen ve histopatolojik inceleme yapılan grup	7
IV. grup: Melatonin grubu, M	Koroziv yanık oluşturulup, melatonin verilen grup, dört alt gruba ayrıldı.	28
• M ₁	Koroziv yanık oluşturulup 1× 20 mg/kg bir doz melatonin verilen ve 24 saat sonra öldürülen grup	7
• M ₃	Koroziv yanık oluşturulup 1× 20 mg/kg üç doz melatonin verilen ve 72 saat sonra öldürülen grup	7
• M ₅	Koroziv yanık oluşturulup 1× 20 mg/kg beş doz melatonin verilen ve 5. gün öldürülen grup	7
• M ₂₈	Koroziv yanık oluşturulup 1× 20 mg/kg beş doz melatonin verilen ve 28. gün öldürülen ve histopatolojik inceleme yapılan grup	7

6.3. Korozyon yanık oluşturulması

Korozyon özofagus yanığı, Gehanno ve Guedon'un (15) tariflediği, Lui ve Ricardson'un (16) modifiye ettikleri standart metot kullanılarak oluşturuldu. Yüzeyel eter anesteziyi takiben 75 mg/kg Ketamin IM (Ketalar® amp, Eczacıbaşı) verilerek anestezi sağlandı. Hayvanlar supin pozisyonda ameliyat masasına bağlandıktan sonra ksifoidin hemen altından 2-2.5 cm'lik orta hat kesisi yapılacak şekilde tıraş edildi (Resim 3), orta hat kesisi ile batına girildi, 1 cm'lik distal abdominal özofagus serbestleştirildi. Dış apı 0.9 mm, iç çapı 0.5 mm olan bir poliüretan (Cavafix®, MT 134, Braun) kateter izole özofagial segmentin proksimaline gelene kadar oral ilerletildi ve 3/0 plain katgütle bağlandı. Dış apı 1.7 mm, iç çapı 1.1 mm olan aynı tür başka bir kateter (Cavafix®, Certo 355, Braun) gastrotomi yapılarak özofagus distaline ilerletildi ve 3/0 plain katgütle bağlandı (Resim 4,5). Daha sonra oral kateterden %20 NaOH, verilerek, distal kateterden gelmesi sağlandı. Distal kateter kapatılarak, CVP kateteri yardımı ile intraluminal basınç 8-10 cmH₂O olacak şekilde, %20 NaOH 1.5 dakika dokuya temas ettirilerek korozyon yanık oluşturuldu. Distal kateter açılarak, ½ dakika izotonikle irrigasyonu takiben sütürler açıldı, gastrotomi 6/0 prolenle, araya omental yama konarak kapatıldı. İlaçların ilk dozunun yapılmasını takiben batın kesisi, 3/0 ipekle iki kat halinde kontinü kapatıldı. Ratlar, bir, üç, beş ve 28. günlerde, derin eter anesteziyi ile öldürüldüler. Bir, üç, beşinci gün sakrifiye edilen ratların, yanık özofagus segmenti, torakoabdominal kesi ile çıkarılarak bekletilmeden doku MDA ve total glutasyon miktarları tayin edildi. 28. gün sakrifiye edilen ratların özofagial dokuları ise histopatolojik inceleme için % 10'luk formalin içerisinde inceleme yapılana kadar saklandı

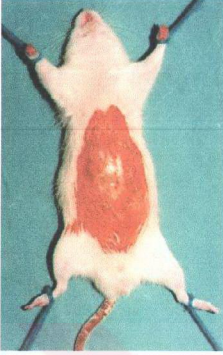
6.4. İlaçların Hazırlanması

Melatonin (Sigma), 1 ml saf etanolda çözölerek 9 ml izotonikle total hacmi 10 ml'ye tamamlandı. İlk doz i.p. yapılırken sonraki dozlar i.m. yapıldı

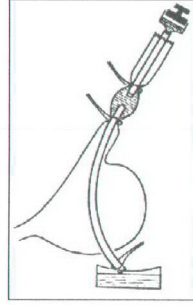
Dekzametazon (Dekort® amp, Deva., 8 mg/ 2 cc), 1 ml 4 kat sulandırılarak ilk doz i.p, sonraki dozlar i.m. yapıldı.

6.5. Kimyasal maddeler

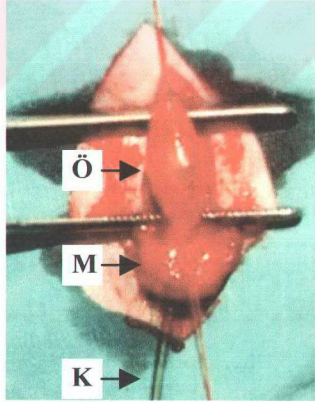
Melatonin, Butylated Hydroxy Toluene (BHT, C₅H₂₄O), Trikoloroasetik Asit Etilendiamin Tetra Asetik Asit (EDTA), Sodyum hidroksid (Sigma), NaOH, Primer ve



Resim 3. Laparotomi için hazırlanmış rat.



Resim 4. Koroziv yanık oluşturulurken kullanılan modelin şematik resmi (15).



Resim 5. Proksimal ve distali bağlanmış, yaklaşık 1.5 cm lik distal özofageal segment (Ö; özofagus, M; mide, K; distal kateter).

sekonder sodyum fosfat, Thiobarbütürik Asit (Merck)

6.6. Doku Malondialdehit (MDA) ve Glutasyon Tayini

Doku MDA değerleri Ohkawa ve ark. (83) metoduyla, total glutasyon değerleri, Griffith (84)'in metodu ile çalışıldı.

6.7. Histopatolojik İnceleme

Formalin içerisinde bekletilen dokulardan, transvers ve longitudinal olarak parafin bloklar hazırlandı. Dört mikron kalınlığında kesitler alınarak hemotoksilen-eosinle boyandı

Histopatolojik inceleme, Leape LL ve ark. (85) ile Black DD ve ark. (86)'nın kullandıkları aşağıdaki sınıflandırma ve puanlama ile yapıldı

0:Yanık yok: İnflamatuvar infiltrasyon yok, yada lamina propriyada az sayıda lenfosit veya monosit var, bazal hücrelerde hiperplazi yok.

1: Birinci derece yanık: Hafif derece inflamatuvar infiltrasyon var, bazal tabakada çok sayıda lenfosit, lamina propriyada çok sayıda lenfosit veya monosit var.

2: İkinci derece yanık: Orta derece inflamatuvar infiltrasyon var, hem epitel hem lamina propriyada eozinofiller var, bazal hücrelerde hiperplazi var.

3: Üçüncü derece yanık: Şiddetli inflamatuvar infiltrasyon var, hem epitel hem , lamina propriyada bol miktarda eozinofil ve nötrofiller var, epitel yok, bazal hücrelerde şiddetli hiperplazi var.

6.8. İstatistiksel analiz

İstatistikler SPSS paket programı ile yapıldı. Gruplar bağımsız, grup sayısı ikiden fazla ve gruplar normal dağılım gösterdiği için MDA ve glutasyon seviyelerinin karşılaştırılması Varyans Analizi (ANOVA), Post Hoc LSD (Least Significant Difference) testi ile, histopatolojik derecelendirmelerin arasındaki farklılıklar ise Ki-kare testi kullanılarak yapıldı. 0.05'den küçük değerler anlamlı kabul edildi.

7. BULGULAR

Bu çalışmada, başlangıçta toplam 91 ratta koroziv yanık oluşturuldu. Kontrol grubundan üç steroid grubundan iki rat, intraoperatif yada ilk 24 saat içinde aspirasyon yada özofageal perforasyon sebebi ile öldüler. Kontrol grubundan bir rat ise 5. gün öldü. Otopsisinde; distal özofagus obstrüksiyonu, proksimal dilate özofagus ve içerisinde gıda artıkları ile dolu olduğu saptandı. Bu 6 rat çalışma dışında tutuldu ve grupların tamamlanması için 6 ratta yeniden yanık oluşturuldu.

Çalışma sonucu deney gruplarında bulunan doku Malondialdehit (MDA) ve total glutatyon (GLT) değerleri tablo 11-15'de sırasıyla verilmiştir.

Tablo 11. Sham Grubu MDA ve GLT Değerleri

Sham grubu	MDA	GLT
1	5.59	59.30
2	6.70	51.43
3	6.50	50.68
4	7.90	53.23
5	5.09	54.87
6	6.01	57.65
7	6.71	51.03
ortalama	6.36 ± 0.90	54.03 ± 3.40

Tablo 12. Kontrol Grubu MDA ve GLT Değerleri

Kontrol G	K ₁		K ₃		K ₅	
	MDA	GLT	MDA	GLT	MDA	GLT
1	45.46	95.73	27.10	31.43	5.53	29.72
2	40.90	88.17	12.13	50.51	5.25	81.79
3	32.11	95.55	15.58	58.02	6.24	70.39
4	41.05	97.95	23.61	56.61	6.01	44.36
5	30.03	66.68	21.08	45.32	6.93	55.52
6	31.45	87.93	18.26	53.41	7.50	35.08
7	35.07	89.23	22.05	48.89	5.82	75.43
Ortalama	36.58 ± 5.90	88.75 ± 10.55	19.97 ± 6.05	49.17 ± 8.97	6.18 ± 0.79	56.04 ± 20.47

Tablo13. Steroid Grubu MDA ve GLT Değerleri

Steroid G	S ₁		S ₃		S ₅	
	MDA	GLT	MDA	GLT	MDA	GLT
1	25.85	59.86	17.33	40.89	4.36	46.92
2	33.35	58.24	24.14	31.49	11.984	49.44
3	43.30	35.30	12.91	33.02	3.99	79.82
4	26.31	70.87	16.85	47.03	5.51	60.03
5	32.07	46.50	14.11	30.25	7.36	45.87
6	38.12	66.73	19.23	45.47	4.95	68.43
7	36.05	57.2	11.85	37.55	6.01	55.69
Ortalama	33.58 ± 6.27	56.38 ± 12.07	16.73 ± 4.22	37.96±6.75	6.31 ± 2.74	58.03± 12.50

Tablo14. Melatonin Grubu MDA ve GLT Değerleri

Melatonin G	M ₁		M ₃		M ₅	
	MDA	GLT	MDA	GLT	MDA	GLT
1	45.99	52.58	77.18	35.20	35.63	55.83
2	49.13	61.65	47.00	27.84	57.86	36.85
3	32.08	56.41	32.38	36.71	28.38	24.130
4	61.03	38.6	25.59	27.58	33.08	45.30
5	38.42	52.30	37.87	38.07	38.07	65.30
6	64.89	63.25	53.52	26.12	33.71	46.23
7	49.95	41.64	45.13	27.82	44.05	44.73
Ortalama	48.78±11.58	52.35 ± 9.36	45.52 ± 16.82	31.33 ± 5.08	38.68 ± 9.73	45.48 ± 13.11

Tablo 15. Grupların Ortalama MDA ve GLT Değerleri

Gruplar	MDA			GLT		
	1. gün	3. gün	5. gün	1. gün	3. gün	5. gün
Sham	6.36 ± 0.90			54.03 ± 3.40		
Kontrol	36.58 ± 5.90	19.97 ± 6.05	6.18 ± 0.79	88.75 ± 10.55	49.17 ± 8.97	56.04 ± 20.47
Steroid	33.58 ± 6.27	16.73 ± 4.22	6.31 ± 2.74	56.39 ± 12.08	37.96 ± 6.75	58.03 ± 12.50
Melatonin	48.78±11.58	45.52 ± 16.82	38.68 ± 9.73	52.35 ± 9.36	31.33 ± 5.08	45.48 ± 13.11

Birinci gün MDA değerleri kontrol, steroid ve melatonin grubunda sham grubuna göre yüksek ($p=0.001$) ve kontrol grubu ile melatonin grubu arasında fark anlamlı ($p=0.006$) iken, kontrol grubu ile steroid grubu arasında fark anlamlı değildi ($p=0.48$).

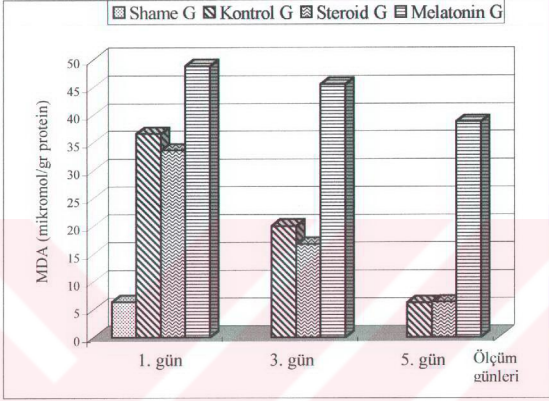
Üçüncü gün MDA düzeyleri, sham grubuna göre kontrol grubunda ($p=0.002$), steroid grubunda ($p=0.01$) ve melatonin grubunda ($p=0.001$) yüksekti. Üçüncü gün MDA değerleri açısından kontrol ve steroid grubunda istatistiksel olarak fark yokken ($p=0.43$) melatonin grubu farklılık göstermekteydi ($p=0.001$).

Beşinci gün ise MDA seviyeleri açısından sham grubu ile kontrol ($p=0.96$) ve steroid grubu ($p=0.99$) arasında ve kontrol ile steroid grubu arasında fark yokken ($p=0.97$), melatonin grubunda MDA değerleri sham ($p=0.001$) ve kontrol ($p=0.001$) grubuna göre oldukça yüksekti. Başka bir deyişle melatonin grubunda MDA değerleri diğer üç gruba göre, birinci, üçüncü ve beşinci gün yüksekti (Grafik 1).

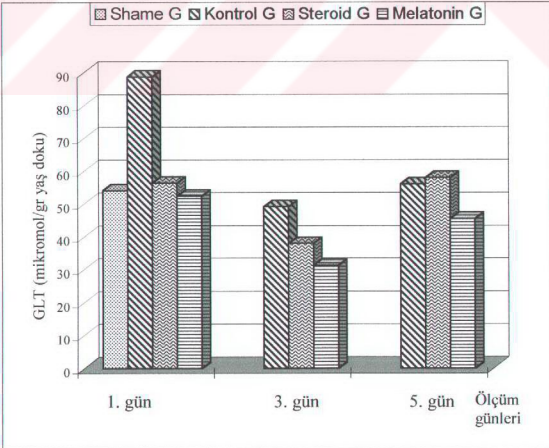
Grup içi karşılaştırmalarda; melatonin grubunda MDA değerlerinde bir ile üçüncü gün arasındaki fark anlamsız ($p=0.44$). iken, bir ile beşinci gün arasında fark ($p=0.02$) anlamlıydı. Kontrol ve steroid gruplarında ise bir, üç ve beşinci günler arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.001$), ve 5. gün sham grubu değerlerine yaklaşık değerler bulundu ($p>0.05$), (Grafik 1).

Kontrol grubunda birinci gün glutasyon düzeyleri sham, steroid ve melatonin grubuna göre yüksekti ($p=0.001$). Diğer üç grup arasında ise fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Grafik 2).

Grafik 1. Grupların MDA Değerleri



Grafik 2. Grupların glutasyon Değerleri



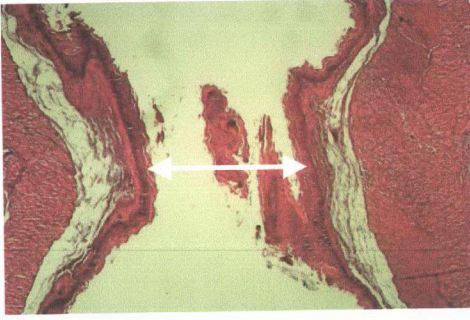
Üçüncü gün glutasyon düzeyleri açısından, sham grubu ile kontrol grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamsızken ($p=0.41$), steroid ($p=0.009$) ve melatonin ($p=0.001$) grubunda sham grubuna göre glutasyon düzeyleri düşüktü.

Beşinci gün glutasyon değerleri açısında sham kontrol steroid ve melatonin grupları arasında fark yoktu ($p> 0.05$) (Grafik 2).

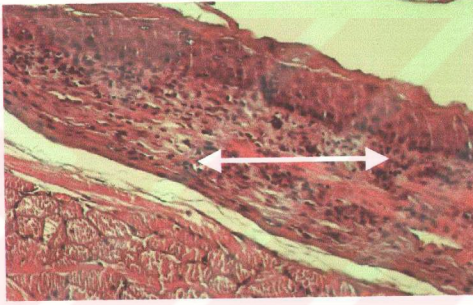
Yirmi sekizinci gün öldürülen ratların histopatolojik incelemesinde melatonin grubundan bir ratta makroskopik ve mikroskopik strüktür saptandı. Kontrol ve melatonin grubunda iki ratta 2. derece, diğerlerinde 1. derece yanık saptanırken, steroid grubunda iki ratta tam iyileşme ve diğerlerinde 1. derece yanık vardı (Resim 6,7,8). Steroid grubunda yanık oranı düşüktü ama gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.191$) (Tablo 16).

Tablo 16. Yirmi Sekizinci Gün Öldürülen ve Histopatolojik İnceleme Yapılan Ratlarda Yanık Derececeleri.

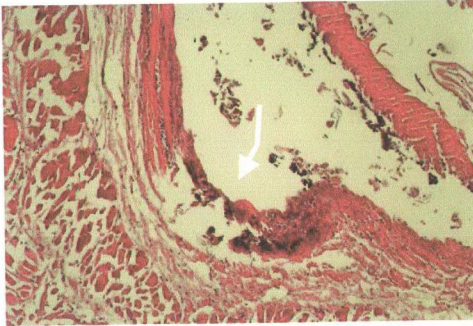
Yanık derecesi	Gruplar		
	Kontrol (n)	Steroid (n)	Melatonin (n)
0	0	2	0
I	5	5	5
II	2	0	2
III	0	0	0
Toplam	7	7	7



Resim 6. Melatonin grubunda, striktür gelişen rat özofagusunun longitudinal kesiti. zofagus lümeni daralmış ve özofagus duvarında belirgin kas hipertrofi izlenmekte ($\times 25$).



Resim 7. İkinci derece yanık. Orta derece inflamatuvar infiltrasyon var, hem epitel hem lamina propriyada eozinofiller izlenmekte ($\times 50$).



Resim 8. İlk 24 saatte ölen rat özofagusunda nekroz ve ülser izlenmekte ($\times 50$).

8. TARTIŞMA

Koroziv yanık, özellikle oyun çağındaki çocuklarda sık görülen önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Özellikle ev temizliğinde kullanılan temizleyici maddelerin içinde bulunan koroziv maddeler, bu tür yanıkların en önemli sebebidir. Koroziv madde içimi, genellikle 5 yaş altı çocuklar için önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (2,3,4,5). Bu maddelerin içimi, geç dönemde özofajial darlığa sebep olduğu için, araştırmalar daha çok darlık gelişimini önleyecek tedaviler üzerinde yoğunlaşmıştır. Ancak literatürde medikal tedavi ile ilgili birçok deneysel araştırma olmasına rağmen etkin bir medikal tedavi henüz tam olarak klinik uygulamaya konulamamıştır (12,13,14,15,16,17,18,19,20).

Deneysel olarak striktür gelişimini azaltan çeşitli ilaç ve kimyasal maddeler yayınlanmıştır. Bunların başlıcaları; Estradiol ve progesteron (14), penisilamin (15), N-asetilsistein (16), Caffeic Acid Phenethyl Esther (CAPE) (17), Poliunsaturate Fosfatidilkolin (18), İnterferon gama (19), heparin(20) dir. Bu ilaç ve kimyasal maddelerden hiçbirinin, henüz klinikte kullanımı yoktur. Gehanno ve Guedon (15) 65 ratta yanık oluşturmuşlar ve feeding tüp gastrostomiden 1 ay penisilamin vererek kontrol ve penisilamin verilen gruplarda stenoz gelişimini araştırmışlardır. Lui ve Richardson (16) 106 ratta koroziv yanık oluşturmuşlardır. Bir gruba günde tek doz 0.5 cc %20 lik N-Asetilsistein, diğer gruba ise 1 mg/kg prednizon vermişler ve stenoz gelişim oranını araştırmışlardır. Koloğlu ve ark. (20) ise kırk ratta koroziv yanık oluşturarak strüktür gelişimi üzerine heparinin etkisini araştırmışlardır.

Serbest oksijen radikalleri normal hücrel metabolizma ürünleri olarak üretilmeleri yanında, çoğu hastalıkların patogenezinde de sorumlu tutulmaktadır. Birçok patolojik olayda olduğu gibi, koroziv yanıkta ve reflü özofajitte de serbest oksijen radikalleri yükselmektedir (34,35,37,46,47,48,78,79,80,81). Bu çalışmada, koroziv özofagus yanığının fizyopatolojisinde oksidatif hasarın rolü, antioksidan bir hormon olan melatonin ile, koroziv yanık tedavisinde kullanılan deksametazonun serbest oksijen radikallerine, antioksidan sisteme ve dolayısıyla özofagusta darlık gelişimi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Koroziv özofajial yanık için köpek, kedi, tavşan ve rat modelleri tanımlanmıştır. Bu modellerin çoğunda %5-%50 arasında değişen konsantrasyonlarda NaOH kullanılmıştır (7,12,15,16,87,88,89). Knox ve ark. (87) tanımladığı köpek modelinde, genel anestezi

altında, 114 köpekte, sol torakotomi ile, 4 cm lik distal özofagial segment, umbilikal bantlarla izole edildikten sonra, nazogastrik sonda ile % 10 NaOH verilerek, iki dakika doku ile teması sağlanmış ve alkali yanık oluşturulmuştur. Daha sonra koroziv maddeyi aspire ederek, izole segmenti distile su ile her biri 15 saniye olmak üzere üç kez yıkamışlardır. Yüz on dört köpekten 68 i üç haftadan daha uzun yaşamıştır. Butler ve ark. (7) da yine 45 köpekte aynı metotla 5 cm lik distal özofagial segment izole ederek %20 NaOH ile 30 cmH₂O lik su basıncıyla 2 dakika boyunca yanık oluşturmuşlardır. Bu çalışmada dört köpek ilk iki hafta içinde özofagial perforasyon ve mediastinit sonucu ölmüştür.

Weeks ve Ravitch (88), 30 kedide distal özofagusu pamukla tıkararak, 10 cc çamaşır suyu ile 3 dakika yakmışlardır. Diabotal anestezisi altında, direkt laringoskop eşliğinde özofagus lümen çapına uygun pamuk yumak 2/0 ipeğe bağlanmış olarak forsepsle ilerletilmiş ve özofagial lümen oklüze edilmiştir. Daha sonra 10 ml çamaşır suyu kateter arcılığıyla direkt laringoskop eşliğinde özofagial lümene verilerek 3 dakika beklenmiş ve aspire edilmiştir. Farinkse regürjitasyon olan denekler çalışma dışında bırakılmıştır. Yakma işlemini takiben 10 dakika sonra pamuk yumak özofagustan çıkarılmıştır.

Rozenberg ve ark. (89), eter anestezisi ile 25 adet tavşanda özofagoskop içerisinden %5 lik NaOH emdirilmiş pamuk ilerleterek 60 saniye bekletmek suretiyle distal özofagusta yanık oluşturmuşlardır. Özofagoskopun ilerletilmesinden sonra, geri kalan işlemlerin çok hızlı bir şekilde yapılması gerektiğini belirtmişlerdir. Çünkü özofagoskop trakeaya bası yaparak asfiksiye ve bradikardiye sebep olmaktadır ve bu şekilde üç deneğin öldüğünü belirtmişlerdir. Nitekim bizim çalışmamızda da başlangıçta ilerlettiğimiz oraogastrik kateterin kalın olması sonucu iki rat asfiksi sonucu kaybedilmişti. Bautista ve ark. (12) 30 tavşanda, ketamin anestezisi ile Rozenberg ve ark. (89) metoduyla alkali yanık oluşturmuşlardır.

Başka bir koroziv yanık modeli de, 1981 yılında, Gehanno ve Guedon (15) tarafından ratlarda tanımlanmıştır. Bu metot Knox ve ark. (87) ile Butler ve ark. (7) köpek modellerinin bir kısım modifikasyonlarla ratlara uyarlanmış halidir. Bu metotta torakotomi yapılmadan abdominal kesi ile 1.5 cm lik distal özofagus serbestleştirilerek izole edilmiş, daha sonra oral ve gastrostomiden ilerletilen kateterlerin yardımıyla yanık oluşturulmuştur. Beş mililitre %50 NaOH 3 dakika boyunca oral kateterden verilerek yanık oluşturulmuş,

daha sonrada distile su ile yıkanmıştır. Gastrostomi tüpü oksipital bölgeden çıkarılmış ve bu tüpten penisilamin verilmiştir. Ratlar gastrostomi tüpünü 1 ay tolere edebilmişlerdir.

Daha sonra Gehanno ve Guedon (15)' nin yöntemi Lui ve Richardson(16) tarafından modifiye edilmiştir. Lui ve Richardson (16) gastrostomiden ilerletilen kateteri klempleyerek %50 NaOH in 15 cm H₂O basıncı ile 2.5 dakika temasını sağlamışlar ve yanık oluşturulmuşlardır. Yakma işlemini takiben de yanık özofagial segmenti 40 cc izotonikle yıkamışlardır.

Biz de çalışmamızda Gehanno ve Guedon (15) tarafından ratlarda tanımlanan ve Lui ve Richardson'un (16) modifiye ettikleri yöntemi kullandık. Bu metodun diğerlerine göre daha kolay ve uygulanabilir olduğunu düşünmekteyiz. Köpek modelinde genel anestezi gerekmesi, tavşan modelinde özofagoskopun solunum depresyonu yapması ve yakma işleminin hızlı bir şekilde en kısa zamanda yapılması zorunluluğu dezavantajlarıdır (7,87,88). Ayrıca ratların temin edilmesinin, bakım ve beslenmesinin diğer modellerde kullanılan köpek, tavşan, kedi gibi deneklerden daha kolay olduğunu düşünmekteyiz. Deneysel model olarak kedi modelinin insan özofagusuna benzerliği yönüyle daha uygun bir model olduğu bildirilmiştir. Köpek özofagusu, kalın iskelet kasları ve içte oldukça ince düz kas tabakasından oluşur. İnsan özofagusunun özellikle 1/3 alt kısmı ise düz kaslardan oluşur. Bu yönüyle kedi özofagusu duvar kalınlığı, insan özofagusu ile karşılaştırılabilir bir kalınlığa sahiptir. Ayrıca rat özofagusu insan özofagusuna göre koroziv yanığa daha dirençlidir (15,89).

Lui ve Richardson'un (16) çalışmalarında altı rat intraoperatif yada postoperatif ilk 24 saatte ölmüştür. İlk hafta ise 5 rat ölmüştür. İlk 24 saatte ölen ratlar anestezi komplikasyonları ve koroziv maddenin aspirasyonu sonucu ölmüş, 24 saatten sonra ölenler ise özofagus perforasyonu ve distal özofagusun obstrüksiyonu sonucu aspirasyondan ölmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da ikisi özofagial perforasyon, biri strüktüre bağlı aspirasyon nedeniyle diğerleri ise anestezi komplikasyonları ve deney başlangıcındaki teknik yetersizlikler sonucu olmak üzere toplam 6 rat kaybedildi.

Çalışmamızda 28. gün sakrifiye edilen gruplarda strüktür gelişim oranı, literatürdeki diğer rat modelleri ile karşılaştırıldığında oldukça düşük bulundu. Diğer çalışmalarda (15,16,20) kontrol gruplarında %80 üzerinde stenoz geliştiği saptanırken bizim çalışmamızda morfolojik olarak kontrol grubunda belirgin strüktür saptamadık ve melatonin grubunda yalnızca bir ratta strüktür saptandı. Bu farklılığın muhtemel nedenleri;

çalışmamızda kullanılan koroziv maddenin konsantrasyonunun düşüklüğü, dokuya temas süresi ve basıncının azlığı, ayrıca morfolojik olarak çok belirgin bir strüktür varlığını dikkate almamızdır. Stenoz gelişimi için koroziv maddenin, özofagusun tüm katlarında yanık oluşturması gereklidir. Kas tabakasına koroziv maddenin nüfuz etmesinde intraluminal enjeksiyon basıncı ana faktördür (16). Mukozal ülserasyonlarla strüktür gelişimi arasında direkt bir ilişki yoktur (7,16). Lui ve Richardson (16), Sprague-Dawley cinsi ratlarda %50 NaOH ile intraluminal basınç 15 cmH₂O olacak şekilde yanık oluşturmuşlar, kontrol grubunda %80 oranında striktür saptamışlardır. Bu oran Gehanno ve Guedon (15)'un çalışmasında % 82 dir. Lui ve Richardson (16) koroziv özofagus yanığını mikroskop altında oluşturmuşlar, özofagial duvarın hafif derecede translüsen hale gelmesi, doku ve damarlarının rengi soluklaşmıca kadar yaklaşık 2.5 dakika kadar bir süre yakma işlemini sürdürmüşlerdir. Bu şartlarda özofagial duvardaki bu morfolojik değişimi izleyebilmek için ±30 saniyelik sapmalar saptamışlardır. Başka bir deyişle ratlarda eşit derecede yanık oluşturabilmek için, yanık mikroskop altında oluşturulmalı ve özofagial duvarın bu morfolojik değişimi izlenmelidir. Çalışmamızda intraluminal basınç 8-10 cmH₂O ve koroziv madde konsantrasyonu %20, yanık oluşturma süresi 1,5 dakika ve yanık sırasında mikroskop kullanma imkanımız olmadığından dolayı strüktür oranı düşük bulunmuştur.

Koroziv özofagus yanığında üç faz tanımlanmıştır (16).

1. Akut İnflamatuvar (nekrotik) Faz (1-4. günler): Şiddetli inflamasyon, hücre proteinlerinin koagülasyonu, nekroz ve mukozal hemorajinin olduğu dönemdir.

2. Subakut Faz (4-15. günler): Nekrotik dökülme, fibroplazi ve kollajen birikiminin olduğu dönemdir.

3. Sikatrizasyon Fazı (15-28. günler): Aktif fibroblastik proliferasyon, eksternal kas tabakasının fibröz dokuyla yer değiştirmesi ve aşırı miktarda fibröz dokunun oluştuğu evredir.

Akut inflamatuvar (nekrotik) fazda serbest oksijen radikalleri yükselmektedir (82). Günel ve ark. (82), Sprague-Dawley cinsi ratlarda %10 NaOH ile oluşturdukları koroziv yanıkta, 24, 48, 72. saatlerde MDA ve glutatyon değerlerini ölçmüşler ve sham grubuna göre ilk üç gün MDA değerleri yüksek bulunurken, glutatyon değerleri sham grubuna göre düşük bulunmuştur. Buldukları ortalama değerler bizim bulduğumuz değerlere göre düşüktür. Bu farkın, % 20 NaOH kullanmamızdan kaynaklandığı düşünmekteyiz. Bizim

çalışmamızda, kontrol grubunda 1. gün ortalama glutasyon değeri sham grubuna göre yüksek bulunurken Günel ve ark.'nın çalışmasında bu değer sham grubu değerlerine yakın bulunmuştur. Çalışmamızda total glutasyon seviyelerinin kontrol grubunda sham grubuna göre yüksek bulunması, artan oksidatif hasara karşı antioksidan dengenin sağlanabilmesi için önemli bir antioksidatif protein olan glutasyonun artması olarak yorumlanabilir.

Literatürde, koroziv yanıkta serbest oksijen radikallerinin rolü ile ilgili yapılmış az sayıda çalışmanın yanında reflü özofajitte SOR ve antioksidan tedavi ile ilgili yapılmış çalışmalar da vardır ve serbest oksijen radikalleri reflüye bağlı özofajial hasarda, asil neden gibi gözükmetedir (79,80,81). Ancak yine de koroziv özofagus yanığında antioksidan tedavi ile ilgili yapılmış yeterli çalışma yoktur.

Naya ve ark. (79) asit ve pepsinle oluşturulmuş deneysel özofajit patogenezinde serbest oksijen radikallerinin rolünü araştırmışlardır. Bu çalışmada tavşanlarda özofajit oluşturularak, gruplara sırasıyla dimetilsülfoksit 1mg/kg (hidroksil radikali toplayıcı), SOD 6 mg/kg (süperoksit anyon radikali toplayıcı), katalaz 90 000U/kg (hidrojen peroksit toplayıcı) ve ketotifen 0.05 mg/kg dozlarında verilmiş ve özofajit gelişimi üzerine etkileri araştırılmıştır. Özofajit oluşumu sonrasında süperoksit anyon radikalinde % 300 gibi yüksek bir oranda artış olduğu saptanmış ve süperoksit radikalinin özofajial hasar oluşumunda önemli bir role sahip olduğu sonucuna varılmıştır. SOD ve ketotifen verilen gruplarda özofajit oluşumunun ve derecesinin az olduğu, koruyucu etkilerinin iyi olduğu, katalazın ise daha az bir koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır. En yüksek koruyucu etkinin, SOD grubunda izlenmesi de SOD'ın süperoksit radikallerini temizleyici özelliğinden dolayı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada süperoksit anyon radikallerinin başlıca kaynağının inflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğu saptanmıştır. Bir antiinflamatuvar ilaç olan ketotifenin özofajial hasarı önlemede SOD kadar etkin olması bu ilacın antiinflamatuvar ve mast hücre stabilize edici etkileri ile açıklanmıştır. Yalnızca ketotifen grubunda histolojik olarak inflamatuvar hücre azlığı araştırmacıların bu hipotezini doğrulamaktadır.

Oh ve ark. (80) tarafından jejunum bağlanarak oluşturulan rat gastroözofajial reflü modelinde, doku MDA seviyelerinin kontrol grubunda sham ve antioksidan verilen gruplara göre yüksek olduğu, kontrol grubunda glutasyon fazla tüketildiği ve glutasyon seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır. Bu araştırmacılar reflü özofajitin önlenmesinde ve

tedavisinde antioksidan ve antisekretuar ilaç kombinasyonunun daha faydalı olacağını savunmuşlardır.

Wetscher ve ark. (81) gastroözofagial reflü ve Barret özofaguslu hastalar üzerinde yaptıkları araştırmalarda gastroözofagial reflüsü olan hastaların distal özofagial doku biopsilerinde lipid peroksidasyonunun anlamlı derecede arttığını, özofajit derecesi düşük olan hastalarda SOD seviyelerinin yüksek olduğunu saptamışlardır. Lipid peroksidasyonu ve SOD düzeyleri açısından fundoplikasyon yapılan hastalarla sağlıklı kişiler (kontrol grubu) arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptanmıştır. Sağlıklı kişilerde proksimal ve distal özofagial dokular arasında lipid peroksidasyonu açısından fark yokken, gastroözofagial reflüsü olan hastalarda distal özofagial dokularda lipid peroksidasyonunun arttığı SOD düzeylerinin düştüğü saptanmıştır. Araştırmacılar özofajit derecesi ile SOR üretimi arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada, Barret özofaguslu hastalarda özofajit derecesinin düşük olması bu hastaların özofagial dokularındaki yüksek SOD seviyeleri ve SOD'ın oksidatif hasara karşı koruyucu etkisinin bir sonucu olduğunu savunmuşlardır. Bu çalışma sonucunda araştırmacılar, antireflü ameliyatı yapılan hastalarda oksidatif hasarın olmamasından hareketle, antireflü cerrahisinin medikal tedaviye nazaran serbest radikallerin hasarını önlemede çok daha iyi ve daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Yine Günel ve ark. (90) başka bir çalışmalarında, ratlarda %10 NaOH ile koroziv yanık oluşturarak bir gruba 10 mg/kg E vitamini, bir gruba 10 mg/kg C vitamini ve diğer bir gruba da 30 mg/kg metilprednizolon 4 gün vermişler ve her gruptan 8 ratı sakrifiye ederek doku MDA düzeylerini ölçmüşlerdir. Gruplardaki diğer ratlara ise ilaçlar 5 gün verilmiş, 28. gün sakrifiye edilerek doku hidroksprolin düzeyleri ile submukozal ve musküler kolojen birikimi değerlendirilmiştir. Doku MDA düzeyleri E vitamini ve metilprednizolon verilen grupta kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu çalışmada E vitamini (10 mg/kg) ve metilprednizolonun (30 mg/kg) koroziv yanığın akut döneminde antioksidan etki gösterdikleri bildirilmiştir.

Çalışmamızda, kontrol ve steroid gruplarında, bir ve üçüncü günde MDA değerlerinin sham grubuna göre yüksek, beşinci günde ise sham grubuna yakın olması serbest oksijen radikallerinin akut inflamatuvar fazda yükseldiğini göstermektedir. MDA değerleri melatonin grubunda ise bir, üç ve beşinci günlerde sham, kontrol ve steroid

grubuna göre oldukça yüksek olduğu saptandı. Melatonin grubunda MDA seviyelerinin bu aşırı yüksekliği, melatoninin prooksidan etki gösterdiğini düşündürmektedir.

Melatonin çoğu araştırmacı tarafından mükemmel bir antioksidan olarak değerlendirilmesine rağmen, literatürde prooksidan etkisini bariz bir şekilde ortaya koyan çalışmalar da vardır (69,70). Osseni ve ark. (70), karaciğer hücre kültürlerinde yaptıkları çalışmalarda, melatoninin 0.1-10.000 µM arasında değişen dozlarda vermişler, inkübasyon süresi ve doza bağımlı olarak hem prooksidan hem de antioksidan etki gösterdiğini saptamışlardır. Bu çalışmada düşük dozlarda ilk 24 saatte redükte glutasyon seviyeleri artmış daha sonra ise glutasyon seviyeleri düşerken, SOR üretimi artmıştır. Doksan altı saatlik bir inkübasyondan sonra yüksek dozda melatonin konsantrasyonlarının (1000-10000µM) glutasyon tüketimini artırdığı saptanmıştır. İnkübasyon zamanı ve konsantrasyon arttıkça, melatoninin antioksidan etkisi prooksidan etkiye değişebilmekte veya prooksidan özelliğini destekleyebilmektedir (70). Başka bir çalışmada ise in vitro, melatonin 0.25 mikroM/ml nin altındaki dozları antioksidan etki gösterirken, bu değer in vivo'daki dozlar prooksidan etki göstermiştir (69). Melatonin antioksidan özelliğini araştırmak amacıyla yapılan bir çok çalışmada vücut ağırlığı başına genellikle 5-100 mg arasında değişen dozlarda kullanılmıştır (71,72,73,91,92,93,94,95,96,97,98,99). Bizim çalışmamızda 20 mg/kg/gün dozunda kullanıldı ve bu dozda prooksidan etki gösterdiği gözlemlendi.

Melatoninin bu özelliğine benzer olarak E vitamini, C vitamini gibi iyi bilinen antioksidanlar da yüksek dozda prooksidan etki gösterebilmektedirler (91,92). Antioksidanların bu prooksidan özellikleri, yeni çalışmalarda “antioksidan paradoks” (91), veya “antioksidan stres” (92), gibi ifadelerle literatürde belirtilmektedir. Çalışmamızda melatoninin bu özelliği bariz olarak gözlemlendi.

Cabeza ve ark. (73), ratlarda çölyak arteri klempleyerek gastrik iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturmuşlar, üç gruba 5,10 ve 20 mg/kg dozlarında melatonin vererek gruplarda glutasyon redüktaz, total glutasyon, süperoksid dismutaz ve ksantin oksidaz düzeylerini ölçmüşlerdir. İskemi-reperfüzyon sonrası glutasyon redüktaz, total glutasyon ve süperoksid dismutaz seviyelerinin iskemi öncesine göre düştüğünü, melatonin verilen gruplarda ise bu her üç parametrede doz artışı ile paralellik gösteren belirgin artışlar olduğunu saptamışlardır. Melatoninin bu enzim aktivitelerini artırarak ve ksantin oksidaz

sisteminin aktivitesini düşürerek gastrik iskemi-reperfüzyon hasarında koruyucu olduğu sonucuna varmışlardır.

İlk 24 saat redükte glutasyon seviyeleri kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ve daha sonra da 3. güne kadar düşüş gösterdi. Bu düşüş artmış oksijen radikalleri sebebiyle, glutasyonun tüketilmesinin (82) doğal bir sonucudur. Steroid ve melatonin grubunda glutasyon seviyelerinin kontrol grubuna göre düşük olması, glutasyonu tüketen enzimlerin aktivitesinin artışının bir sonucu olabilir. Çünkü melatonin glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz ve süperoksid dismutaz enzimlerini aktive etmektedir (57,70,71). Üstündağ ve ark. (71), ratlarda oluşturdukları gastrointestinal iskemi-reperfüzyon hasarında iki farklı gruba 10 ve 20 mg/kg/gün melatonin vermişler ve doz artımı ile birlikte glutasyon peroksidaz aktivitesinin de arttığını saptamışlardır.

Çalışmamızda üçüncü günde glutasyon seviyelerinin steroid ve melatonin grubunda düşük olması, ilerleyen günlerde antioksidan bir protein olan glutasyonun kullanıldığını göstermektedir. Üçüncü günden sonra glutasyon seviyeleri her iki grupta yeniden artmaya başlamış. beşinci günde homeostazis sağlanmış ve glutasyon seviyeleri normale dönmüştür.

Reflü özofajitte özofajial hasardan sorumlu en önemli radikal süperoksid anyon radikalidir ve ratlarda reflü özofajit oluşumu SOD ile inhibe edilebilmiştir (79,80). Koroziv yanıkta da patolojiden asıl sorumlu radikalın saptanmasına yönelik çalışmalar yapılması ve bu radikal üzerine etkili eksojen ve/veya endojen antioksidanların verilmesi, koroziv yanığın akut döneminde oluşan doku hasarını önlemeye yönelik yeni tedavi yöntemlerini gündeme getirebileceği kanaatindeyiz.

Koroziv yanık tedavisinde kullanılan deksametazon ve prednizolonun etkileri benzerdir. Her ikisi de akut dönemde inflamatuvar cevabı, geç dönemde ise fibroblast aktivasyonunu, kollagen birikimini ve skar gelişimini baskırlar. Dekzametazon daha yavaş fakat daha uzun süreli etki eder ve daha potent bir ilaçtır (12,13,100,101).

Yapılan in vivo çalışmalarda (100,101) hidrokortizon ve deksametazonun, nötrofiller tarafından üretilen SOR üzerine inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir. İn vitro ve in vivo, glukokortikoidler nötrofiller tarafından üretilen SOR'ni inhibe etmektedirler. 100 mg lık hidrokortizon verildikten sonra 1-2 saat içerisinde maksimal inhibitör etki gözlenmiştir. Hidrokortizonun bu etkisi, mononükleer hücreler tarafından üretilen SOR'e nazaran polimorfonükleer lökositlerce üretilen SOR üzerine daha fazladır. İlacın

verilmesinden 4 saat sonra bu inhibitör etki azalmaya başlamakta ve 24. saatte üretilen SOR, bazal değerin % 80-88' ine ulaşmaktadır (100).

Diğer bir çalışmada da sağlıklı kişilerde 4 mg Deksametazon verilmiş 1,2,4,8,24. saatlerde kan örnekleri alınarak, deksametazonun polimorfonükleer ve mononükleer hücrelerin ürettikleri serbest oksijen radikalleri üzerine etkisi araştırılmıştır. İnhibitör etkinin 1. saatte başladığı, 4. saatte maksimum olduğu ve 8. saatte ise SOR üretiminin bazal değere döndüğü anlaşılmıştır (101). Aynı çalışmada SOR üretimine eş zamanlı olarak, bir immünomodülatör sitokin olan İnterlökin-10 (IL-10) üretiminde de artma ve azalma gözlenmiştir. Glukokortikoidlerin antiinflamatuvar ve immün supressör etkilerine IL-10 aracılık ettiği ileri sürülmüş ve IL-10 düzeylerinin dekzametazon enjeksiyonundan sonrada arttığı saptanmıştır.

Bu bilgiler sonucunda, çalışmamızda steroid grubunda MDA seviyelerinin düşük olması beklenirdi. Çünkü inflamasyon bölgesinde SOR üretildiği bilinmektedir. Keza SOR üretimi doku hasarına yol açmakta ve inflamasyonun başlamasını da tetiklemektedir. (79,100,101). Yani SOR üretimi inflamatuvar cevabı başlatmakla kalmayıp aynı zamanda inflamatuvar hücrelerden radikal üretimine de neden olmaktadırlar. Nötrofiller, süperoksid radikali üretmekte, bu da hidrojen peroksida dönüşmektedir. Sonraki çalışmalarla, süperoksid ve hidrojen peroksidin fagositik aktivite gösteren monosit, makrofaj, eozinofil gibi diğer hücreler tarafından da üretildikleri anlaşılmıştır Bu nedenle antiinflamatuvar ilaçların hem direkt radikal temizleyici etkilerinin olduğuna hem de fagositik hücrelerden SOR üretimini inhibe ettiklerine inanılmaktadır (50). Çalışmamızda 1. ve 3. günde MDA seviyeleri steroid grubunda kontrol grubuna göre düşüktü, fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. MDA seviyelerindeki bu farkın istatistiksel olarak anlamsız olmasının gruptaki denek sayısının azlığından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Diğer taraftan sonuçlar, yalnızca kontrol ve steroid grubu arasında uygun istatistik testler (Sudent's T Testi) kullanılarak karşılaştırıldığında, aslında bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya çıkmaktadır. Mevcut çalışmada MDA düzeylerinden hareketle, çalışmamızda tek doz 1mg/kg/gün dekzametazon verilmesi koroziv yanıkta oksidatif hasarı azaltıcı bir etkide bulunmadığı sonucuna varılabilir. Günde tek doz dekzametazon vermemizin inflamatuvar cevabı tam baskılayamadığını düşünmekteyiz. Çünkü inflamatuvar hücrelerden kaynaklanan SOR üretimi steroidlerle 8 saat baskılanabilmiş, sekiz saatten sonra SOR üretiminin bazal değere döndüğü anlaşılmıştır (101). Dolayısıyla

doz aralığının ve doz miktarının artırılması oksidatif hasarı daha ileri bir düzeyde baskılayabilir.

Diğer taraftan üçüncü gün glutasyon değerleri steroid grubunda sham ve kontrole göre düşük olduğu saptandı. Deksametazonun, glutasyon değerlerini düşürmesi, bu ilacın antioksidan sisteme kısmen katkıda bulunmuş olabileceğini göstermektedir. Bu etkisini tıpkı melatonin etki mekanizmasındaki gibi antioksidan enzimleri aktive etmek suretiyle göstermiş olabilir. Koroziv yanığın akut ve kronik döneminde steroidlerin etki mekanizmalarının tam olarak anlaşılabilmesi için steroidlerin, süperoksid anyonu, hidroksil ve hidrojen peroksid radikalleri gibi radikallerle, glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz, SOD, katalaz gibi antioksidan enzimler ve glutasyon gibi antioksidan proteinler üzerine etkilerinin saptanabileceği daha kapsamlı araştırmalar gerekmektedir.

Steroidler koroziv özofagus yanığının geç döneminde fibroblast aktivasyonunu, kollojen birikimini ve skar gelişimini baskırlar. Dekzametazon prednizolona göre daha yavaş fakat daha uzun süreli etki eder ve daha potent bir ilaçtır (12,13,90,100,101). Deneysel koroziv yanık modellerinde, geç dönemde darlık gelişimi üzerine steroidlerin etkisini araştıran birçok çalışma vardır.

Knox ve ark. (87) koroziv özofajit oluşturdukları 68 köpeği; kontrol, dilatasyon, prednizolon 0.1 mg/kg/gün, prednizolon 0.5 mg/kg/gün, dilatasyon + prednizolon 0.1 mg/kg/gün olarak beş gruba ayırmışlardır. Bu çalışmada grupların tümüne 3 hafta antibiyotik verilmiş ve dilatasyona yanık sonrası 7.gün başlanarak 2 ay boyunca üç-dört günde bir tekrarlanmıştır. Prednizolon hayvanlar yaşadığı sürece verilmiştir. Dilatasyon ve prednizolon verilen grupta strüktür gelişiminin diğer gruplara göre az olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar derin yanık olan olgularda yanık sonrası 7-9. günlerde dilatasyona başlanmasının ve 1 ay boyunca 3-4 günde bir tekrarlanmasının total stenoz gelişimini önleyebileceğini belirtmişlerdir.

Butler ve ark. (7) da yine 45 köpekte yanık oluşturmuşlar, yaşayan 39 köpeği 2 ile 12 hafta arasında değişen zaman diliminde öldürerek strüktür gelişimi incelemişlerdir. İki ay yaşayan tam kat yanık oluşan 24 köpektten on yedisinde strüktür geliştiği izlenmiştir.

Rozenberg ve ark. (89), tavşanlarda yaptıkları çalışmalarda, sekiz tavşanı kontrol grubu olarak ayırırken, 7 tavşana ilk iki hafta 6-10 mg/kg /gün kortizon vermişler, kortizon dozu azaltılarak iki haftada kesmişlerdir ve böylece 1 ay steroid tedavisi uygulamışlardır. Kontrol grubuna göre bu grupta strüktür gelişimi daha az olmakla birlikte mediastinit,

ampiyem, pnömoni gibi komplikasyonlar ve mortalite oranı kortizon verilen grupta daha fazla izlenmiştir.

Bautista ve ark. (12) 30 tavşanda, alkali yanık oluşturmuşlar günde tek doz 2 mg/kg prednizolon ve 1mg/kg deksametazon vermişlerdir. Tavşanlar 21. gün sakrifiye edilerek radyolojik, anatomik ve histolojik parametrelerle strüktür gelişimi incelenmiştir. Hem prednizolon hem de deksametazonla tedavi edilen grupta strüktür gelişimi kontrol grubuna göre daha az olmasına rağmen, yalnızca deksametazon grubundaki strüktürün istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu rapor etmişlerdir.

Gehanno ve Guedon (15) ratlarda koroziv yanık oluşturmuşlar, 1 ay penisilamin vermişlerdir. Kontrol grubunu oluşturan 22 rattan on sekizinde stenoz gelişirken, penisilamin verilen 23 rattan yalnızca ikisinde stenoz gelişmiştir. Bu sonuçlardan hareketle, araştırmacılar penisilaminin insanlarda koroziv yanık sonrası strüktür gelişimi üzerine önleyici etkisinin araştırılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Lui ve Richardson (16) ratlarda koroziv yanık oluşturmuşlar daha sonra bir gruba günde tek doz 0.5 cc %20 lik N-Asetilsistein, diğer gruba ise 1 mg/kg prednizon vermişler ve stenoz yüzdesi sırayla kontrol grubunda %80, steroid grubunda %52, N-Asetilsistein grubunda ise %45 olduğunu saptamışlardır.

Günel ve ark. (90) bir gruba 10 mg/kg E vitamini, bir gruba 10 mg/kg C vitamini ve diğer bir gruba da 30 mg/kg metilprednizolon vererek, yanık sonrası 28. günde doku hidroksiprolin düzeyleri ile submukozal ve musküler kollojen birikimini değerlendirdikleri çalışmalarında, E vitamini ve prednizolon verilen gruplarda hem hidroksiprolin seviyeleri hem de kollojen birikimi kontrol grubuna göre düşük olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar bu sonuçlardan hareketle akut dönemde verilen antioksidanların, strüktür oluşumunu azaltabileceği sonucuna varmışlardır.

Bizim çalışmamızda, beş gün 1 mg/kg/gün deksametazon verilerek 28. gün öldürülen grupta yanık skorları M_{28} ve S_{28} grubuna göre düşüktü fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. “Oksidatif hasarın, akut dönemde azaltılması darlık gelişimini azaltmalıdır” düşüncemesi desteklemek için beş gün tedavi verilip 28. gün inceleme yapılmıştır. Fakat, mevcut çalışmada melatoninin prooksidan etki göstermesi ve deksametazonun yeterince antioksidan etki göstermemesi bu düşüncemizi desteklememiştir. Bu düşüncemiz daha kapsamlı ve iyi düzenlenmiş çalışmalarla sorgulanmalıdır.

Lui ve Richardson (16) koroziv yanık sonrası N-Asetilsistein ve prednizon verdikleri gruplarda stenoz yüzdesinin N-Asetilsistein grubunda daha fazla olmak üzere, her iki grupta da kontrol grubuna göre düşük olduğunu saptamışlardır. N-Asetilsistein, sağlıklı kişilerde nötrofillerden süperoksid anyon radikalının salınımını azalttığı, glutatyon peroksidaz ve glutatyon düzeylerini ise artırdığı bilinmektedir. Dolayısıyla N-Asetilsistein, stenoz gelişimi üzerine etkisi antioksidan özelliğinden kaynaklanmış olabilir.

Koloğlu ve ark. (20) kırk ratta %50 NaOH ile koroziv yanık oluşturmuşlar ve strüktür gelişimi üzerine heparinin etkisini araştırmışlardır. Yedi gün heparin tedavisini takiben 28. günde ratlar sakrifiye edilmiş ve heparin verilen grupta strüktür gelişimi ile hidroksprolin miktarının az olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar, heparinin bu olumlu etkisini, antikuagulan, antitrombotik ve endotel koruyucu etkisi ile açıklamışlardır. Heparinin bu etkileri, akut dönemde mikrotrombüs oluşumunu azaltarak (20) dokuda iskemiye azalttığından SOR düzeylerini düşürmesinin bir sonucu olabilir.



9. SONUÇ

% 20 NaOH ile oluşturulan rat koroziv özofagus yanığında;

1. Lipid peroksidasyon ürünü malondialdehit (MDA) seviyeleri ilk 24 saatte yükselmekte , daha sonra düşerek 5. gün bazal seviyelerine inmektedir.
2. MDA seviyelerindeki yükselme, serbest oksijen radikallerinin dolayısıyla oksidatif hasarın koroziv yanıkta rol aldığını göstermektedir.
3. Oksidatif hasar deneysel koroziv özofagus yanığının akut döneminde (ilk 1-5 gün) etkili olmaktadır.
4. İyi bir antioksidan olarak bilinen melatonin, 20mg/kg/gün dozunda prooksidan etki gösterdi.
5. Melatonin prooksidan etki göstermesine rağmen stenoz gelişimi üzerine , belirgin bir olumsuz etkisi saptanmadı.
6. Koroziv yanık modelinde melatoninin SOD, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve katalaz gibi antioksidan enzimler üzerine etkisinin araştırılması ve antioksidan dozlarının belirlenmesi, koroziv yanık tedavisi için uygun bir ajan olup olmayacağını belirleyecektir.
7. Akut dönemde oluşan bu oksidatif hasarın strüktür gelişimi üzerine etkisi bilinmemektedir. Nihai amaç strüktür yada stenoz gelişimini engellemek olduğuna göre akut nekrotik fazda oksidatif hasarı baskılayacak uygun dozlarda antioksidan ilaçların verileceği daha kapsamlı çalışmalar gereklidir.
8. Koroziv yanıkta da patolojiden asıl sorumlu radikalın saptanması ve bu radikal üzerine etkili eksojen ve/veya endojen antioksidanların verilmesi, koroziv yanığın akut döneminde oluşan doku hasarı önlemeye yönelik yeni tedavi yöntemlerini gündeme getirebileceği kanaatindeyiz.
9. Günde tek doz 1 mg/kg deksametazon verilmesi oksidatif hasarı önleyici bir etki göstermedi.
10. Glutatyon değerlerinin, steroid grubunda sham ve kontrole göre düşük olması, deksametazonun antioksidan sisteme kısmen katkıda bulunduğunu göstermektedir.

10. KAYNAKLAR

1. National Occupational Health and Safety Commission. Approved criteria for classifying hazardous substances, Australian Government Publishing Service No: 34, Canberra, 1994.
2. Hugh T.B., Kelly M.D.: Corrosive Ingestion and the Surgeon, *J Am Coll Surg*; 189 (5): 508-522, 1999.
3. Kardon E.: Caustics Ingestions, <http://www.emedicine.com/emerg/topic86.htm#>, eMedicine Journal 2, 2001.
4. Millar A.J.W., Cywes S.: Caustic Strictures of the Esophagus, In "Pediatric Surgery", Ed by O'Neill J.A., 969-995, Mosby-Year Book, Missouri, 1998.
5. Ashcraft K.W.: The Esophagus, In "Pediatric Surgery", Ed by Ashcraft K.W., 325-347, WB Saunders Company, Philadelphia, 2000.
6. Hijazeen R.: Corrosive burns of the upper gastrointestinal tract among Jordanian children, *The Annals of Saudi Medicine*; 18 (2): 173-175, 1998. (<http://www.kfshrc.edu.sa/annals/182/97-027.html>)
7. Butler C., Madden J.W., Davis W.M., Peacock E.E.: Morphologic aspects of experimental esophageal lye strictures. I. Pathogenesis and pathophysiologic correlations, *J Surg Res*; 17(4): 232-44, 1974.
8. Millar A.J.W., Numanoglu A., Mann M., Marven S., Rode H.: Detection of caustic oesophageal injury with technetium 99m-labelled sucralfate; *J Pediatr Surg*; 36 (2): 262-265, 2001.
9. Anderson K.D., Rouse T.M., Randolph J.G.: A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus, *N Engl J Med*; 323 (10): 637- 640, 1990.
10. Tuncer R., Soyupak S., Nuri S., Okur H., Keskin E., Zorludemir Ü., Olcay I.: Does steroid treatment prevent caustic esophageal stricture? A prospective study, *Ann Med Sci*; 9 (2), 56-58, 2000
11. Bautista A., Varela R., Villanueva A., Estevez E., Tojo R., Cadranel S.: Effects of prednisolone and dexamethasone in children with alkali burns of the esophagus, *Eur J Pediatr Surg*; 6(4): 198-200, 1996.
12. Bautista A., Tojo R., Varela R., Estevez E., Villanueva A., Cadranel S.: Effects of prednisolone and dexamethasone on alkali burns of the esophagus in rabbit, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 22(3): 275-83, 1996.
13. Çakmak M., Naycı A., Renda N., Erekuş S., Gökçora H., Yücesan S.: The effect of corticosteroids and pentoxifylline in caustic esophageal burns. A prospective trial in rats, *Int Surg*; 82 (4): 371-375, 1997.
14. Demirbilek S., Bernay F., Rızalar R., Barış S., Gürses N.: Effects of estradiol and progesterone on the synthesis of collagen in corrosive esophageal burn in rats, *J Pediatr Surg*; 29 (11): 1425-1428, 1994.
15. Gehanno P., Guedon C.: Inhibition of experimental esophageal lye strictures by penicillamine, *Arch Otolaryngol*; 107 (3): 145-147, 1981.
16. Liu A.J., Richardson M.A.: Effects of N-acetylcysteine on experimentally induced esophageal lye injury, *Ann Otol Rhinol Laryngol*; 94 (5): 477-482, 1985
17. Koltuksuz U., Mutuş M., Özyurt H., Kutlu R., Çetin S., Karaman A., Gürbüz N., Akyol Ö., Aydın NE.: Effects of caffeic acid phenethyl ester and epidermal growth factor on the development of caustic esophageal stricture in rats, *J Pediatr Surg*; 36 (10): 1504-9, 2001.

18. Demirbilek S., Ünal B., Bitiren M., Vural H., Aydın G., Yücesan S.: Rat korozif özefageal yanık modelinde Polyunsaturated Phosphatidylcholine'nin striktür gelişiminin engellenmesindeki etkinliği. 18. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi Kitapçığı 14, Antalya 2000.
19. İmamoğlu M., Saruhan H., Çay A., Çobanoğlu Ü.: Alkali özofagus yanığı oluşturulmuş rat modelinde striktür gelişiminin engellenmesi üzerine interferon-gamanın etkisi. 18. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi Kitapçığı 16, Antalya 2000.
20. Bingöl-Koloğlu M., Tanyel F.C., Müftüoğlu S., Renda N., Çakar N., Büyükpamukcu N., Hiçsönmez A.: The preventive effect of heparin on stricture formation after caustic esophageal burns, *J Pediatr Surg*; 34 (2): 291-294, 1999.
21. Broto J., Asensio C., Jorro C.S., Marhuende C.: Conservative treatment of caustic esophageal injuries in children 20 years of experience, *Pediatr Surg Int*; 15 (5,6): 323-325, 1999.
22. Gündoğdu H.Z., Tanyel F.C., Büyükpamukçu N., Hiçsönmez A.: Conservative treatment of caustic esophageal strictures in children, *J Pediatr Surg*; 27 (6): 767-770, 1992.
23. Panieri E., Rode H., Millar A.J., Cywes S.: Oesophageal replacement in the management of corrosive strictures: when is surgery indicated?. *Pediatr Surg Int*; 13 (5,6): 336-340, 1998.
24. Çiftci A.O., Şenocak M.E., Büyükpamukçu N., Hiçsönmez A.: Gastric outlet obstruction due to corrosive ingestion: incidence and outcome, *Pediatr Surg Int*; 15 (2): 88-91, 1999.
25. Appelqvist P., Salmo M.: Lye corrosion carcinoma of the esophagus: A review of 63 cases, *Cancer*; 45 (4): 2655-2668, 1980.
26. Ti T.K.: Oesophageal carcinoma associated with corrosive injury prevention and treatment by oesophageal resection, *Br J Surg*; 70 (4): 223-225, 1983.
27. Mutaf O., Özok G., Avanoğlu A.: Oesophagoplasty in the treatment of caustic oesophageal strictures in children, *Br J Surg*; 82 (5): 644-646, 1995.
28. Gündoğdu H.Z., Tanyel F.C., Büyükpamukçu N., Hiçsönmez A.: Colonic replacement for the treatment of caustic esophageal strictures in children, *J Pediatr Surg*; 27 (6): 771-774, 1992.
29. Wain J.C., Wright C.D., Kuo E.Y., Moncure A.C., Wilkins E.W., Grillo H.C., Mathisen D.J.: Long-segment colon interposition for acquired esophageal disease, *Ann Thorac Surg*; 67 (4): 313-318, 1999.
30. Spitz L.: Esophageal Replacement, In "Pediatric Surgery", Ed. by O'Neill JA, 981-995, Mosby-Year Book, Missouri, 1998.
31. Rowe M.I., O'Neill J.A., Grosfeld J.L., Fonkalsrud E.W., Coran A.G.: Essentials of Pediatric Surgery, 5 th Ed., St. Louis, Mosby-Year Book, 1995.
32. Othersen H.B., Smith C.D., Tagge E.P.: Esophageal replacement with colon, In "Operative Surgery", Ed Spitz L. and Coren A.G., 136-142, Chapman and Hall, London, 1995.
33. Ein S.H.: Gastric tube, In "Operative Surgery", Ed by Spitz L. and Coren A.G., 143-151, Chapman and Hall, London, 1995.
34. Reilly P.M., Schiller H.J., Bulkley G.B: Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg*; 161 (4): 488-503, 1991.
35. Akkuş İ.: Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, 1. baskı, Mimoza Yayınları Konya, 1995.

36. Halliwell B., Murcia M.A., Chirico S., Aruoma O.I.: Free radicals and antioxidants in food and in vivo: What they do and how they work, *Crit Rev Food Sci Nutr*; 35 (1,2): 7-20, 1995.
37. Yu P.B.: Cellular defenses against damage form reactive species, *Physiological Reviews*; 74 (1): 139-162, 1994.
38. Bruce A.F., James D.C.: Free radicals and tissue injury, *Laboratory investigation* 47 (5): 412-426, 1982.
39. Cheeseman, K. H., Slater T. F: An introduction to free radical biochemistry, *Br Med Bull*; 49 (39): 481-493, 1993.
40. Kılınç K.: Oksijen radikalleri, üretimleri, fonksiyonları ve toksik etkileri, *Biyokimya Dergisi*; 10 (3): 60-89, 1985.
41. Sözmen E.Y.: Radikal kavramı ve oksijen radikalleri, "Temel Biyokimya", Ed. Onat T. 521-528, 808-809, Saray Medikal Yayıncılık, İzmir, 1997.
42. Bekerecioğlu M., Uğraş S., Dilek O.N.: Serbest radikaller, *Sendrom* 10 (3): 85-94, 1998.
43. Tokullugil A.:Lippincott'un Biyokimyası, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 1997
44. Thomas M.J.: The role of free radicals and antioxidants: How do we know that they are working, *Crit Rev Food Sci Nutr*; 35 (182): 21-39, 1995.
45. Dökmeci İ.: Farmakoloji, Temel Kavramlar 2.baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2000.
46. Niki E.: Antioxidant in relation to lipid peroxidation, *Chem Phys Lipids*; 44 (5): 227-253, 1987.
47. Rangan U., Bulkley G.B.: Prospects for treatment of free radical-mediated tissue injury, *Br Med Bull*; 49 (3): 700-718, 1993.
48. Bulkley G.B.: Reactive oxygen metabolites and reperfusion injury: Abberant triggering of reticuloendothelial function, *Lancet*; 344 (10): 934-936, 1994.
49. Babior B.M.: Phagocytes and oxidative stress, *Am J Med* ;109 (7): 33-44, 2000.
50. Halliwell B., Hoult J.R., Blake D.R.: Oxidants, inflammation, and anti-inflammatory drugs, *FASEB J* 13 (2): 2867-2873, 1988.
51. Bulkley G. The role of oxygen free radicals in human disease process, *Surgery*; 94 (3): 407-411, 1983.
52. Akın M.L., Erenoğlu C., Batkın A.: Akut pankreatit patogenezinde serbest oksijen radikallerinin rolü, E vitaminin olası terapötik etkisi, *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 11: 132-136, 1997.
53. Dormandy T.L.: An aproach to free radical, *Lancet* 29 (10): 1010-1014, 1983.
54. Lazaratos S., Tomobe Y.I., Miyauchi T., Goto K., Nakahara A.: Oxygen radicals mediate the final exacerbation of endothelin-induced gastric ülcer in rat, *Eur J Pharmacol*, 413 (1): 121-129, 2001.
55. Urban T., Akerlund B., Jarstrand C., Lindeke B.: Neutrophil function and glutathione-peroxidase (GSH-px) activity in healthy individuals after treatment with N-acetyl-L-cysteine, *Biomed Pharmacother*; 51 (5) : 388-90, 1997.
56. Rinne T., Mutschler E., Wimmer-Greinecker G., Mortz A., Olbrich H.G.: Vitamin C and E protect isolated cardiomyocytes against oxidative damage, *Int J Cardiol*; 75 (2,3): 275-281, 2000
57. İnal M., Akyüz F., Kanbak G., Ersöz N., Uzuner K.: Antioxidant enzyme activities in type II diabetes mellitus and protective role of ascorbic acid and alpha-tocopherol, *Ann Med Sci*; 10 (1): 12-15, 2001

58. İnal M., Akyüz F., Kanbak G., Şen S., Yetkin İ.: The effect of long-term vitamin E therapy on the antioxidant enzymes and lipid peroxidation in hemodialysis patients. *Ann Med Sci* 8 82): 84-87, 1999.
59. Nostro P.L.: Supramolecular aggregates from vitamin C derivatives: Structure and properties. *Internet Journal of Science*, 4, 1997. (<http://www.netsci-journal.com>)
60. Menteş G.: Harper'in Biyokimyası 703-713, Barış Kitabevi, İstanbul 1993.
61. Akbulut K.G., Gönül B., Akbulut H.: Differential effects of pharmacological doses of melatonin on malondialdehyde and glutathione levels. *Gerontology* 45 (2): 67-71, 1999.
62. Reiter R.J., Tan D.X., Osuna C., Gitto E.: Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. *Biomed Sci* 7 (6): 444-458, 2000.
63. Brzezinski A.: Melatonin in humans, *N Engl J Med*; 336 (3): 186-195, 1997.
64. Hardeland R., Reiter R.J., Poeggeler B., Tan D.X.: The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin: antioxidative protection and formation of bioactive substances, *Neurosci Biobehav Rev*; 17 (3): 347-57, 1993.
65. Vardar S.A., Yaprak M., Kaymak K.: Melatoninin trombosit agregasyonuna, trombosit sekresyon fonksiyonlarına ve trombopoeze etkisi, *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*; 17 (1): 57-63, 2000.
66. Cardinali D.P., Del Zar M.M., Vacas M.I.: The effects of melatonin in human platelets, *Acta Physiol Pharmacol ther Latinoam*; 43 (1,2): 1-13, 1993.
67. Vacas M.I., Del Zar M.M., Martinuzzo M., Falcon C., Carreras L.O., Cardinali D.P.: Inhibition of human platelet aggregation and thromboxane B2 production by melatonin, Correlation with plasma melatonin levels, *J Pineal Res*; 11 (3): 135-139, 1991.
68. Gimeno M.F., Landa A., Sterin-Speziale N., Cardinali D.P.: Melatonin blocks in vitro generation of prostaglandin by the uterus and hypothalamus; *Eur J Pharmacol*; 62 (4): 309-317, 1980.
69. Ianas O., Olinescu R., Badescu I.: Melatonin involvement in oxidative processes, *Endocrinologie*; 29 (3,4): 147-153, 1991.
70. Osseni R.A., Rat P., Bogdan A., Warnet J.M., Touitou Y.: Evidence of prooxidant and antioxidant action of melatonin on human liver cell line HepG2, *Life Sci*; 68 (4): 387-399, 2000.
71. Üstündağ B., Kazez A., Demirbağ M., Canatan H., Halifeoğlu İ., Özercan İ.H.: Protective effect of melatonin on antioxidative system in experimental ischemia-reperfusion of rats Small intestine, *Cell Physiol and Biochem*; 10 (4): 229-236, 2000.
72. Kazez A., Demirbağ M., Üstündağ B., Özercan İ.H., Salam M.: The role of melatonin in prevention of intestinal ischemia-reperfusion injury in rats, *J Pediatr Surg* 35 (10): 1444-1448 2000
73. Cabeza J., Motilva V., Martin M.J., Lastra C.A.: Mechanisms involved in gastric protection of melatonin against oxidant stress by ischemia-reperfusion in rats, *Life Sci* 68 (12): 1405-1415, 2001.
74. Batçioğlu K., Karagözler A.A., Bay A., Öztürk İ.Ç.: DMBA'nın Fare Eritrosit GSHP_x Aktivitesine etkisi ve vitamin E+Se ve melatoninin koruyucu etkisi, *Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, Serbest radikaller ve Antioksidanlar Özel sayısı 20 839: 255-261, 2000.

75. Ivrea M.A., Tesoriere L., Darpa D., Morreale M.: Reaction of melatonin with lipoperoxyl radicals in phospholipid bilayers, *Free Radic Biol Med*; 23 (5) 706-711, 1997.
76. Escames G., Guerrero J.M., Reiter R.J., Garcia J.J., Hoyos A.M., Ortiz G.G., Oh C.S.: Melatonin and vitamin E limit nitric oxide-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates, *Neurosci Lett*; 230 (3): 147-150, 1997
77. Cronin A.J., Keifer J.C., Davies F.M., King T.S., Bixler E.O.: Melatonin secretion after surgery, *The Lancet*; 356 (7): 1244-1245, 2000.
78. Drobnik J., Dabrowski R.: Melatonin suppresses the pinealectomy-induced elevation of collagen content in a wound. *Cytobios*; 85 (340): 51-58, 1996.
79. Naya M.J., Pereboom D., Ortego J., Alda J.O., Lanas A.: Superoxide anions produced by inflammatory cells play an important part in the pathogenesis of acid and pepsine induced oesophagitis in rabbits, *Gut*; 40 82): 175-181, 1997.
80. Oh T., Lee J., Ahn B., Cho H., Kim W., Kim Y., Surh Y., Cho S.: Oxidative damages are critical in pathogenesis of reflux esophagitis: implication of antioxidants in its treatment, *Free Radic Biol Med*; 30 (8):905-915, 2001.
81. Wetscher G.J., Hinder R.A., Bagchi D., Hinder P.R., Bagchi M., Perdakis G., McGinn T.: Reflux esophagitis in humans is mediated by oxygen-derived free radicals, *Am J Surg*; 170 (6): 552-557, 1995.
82. Günel E., Çağlayan F., Çağlayan O., Akıllıoğlu İ.: Reactive oxygen radical levels in caustic esophageal burns, *J Pediatr Surg*; 34 (3): 405-407, 1999.
83. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K.: Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction, *Anal Biochem*; 95 (2): 351-358, 1979.
84. Griffith O.W.: Determination of glutathione and glutathione disulfide using glutathione reductase and 2-vinylpyridine, *Anal Biochem*; 106 81): 207-12, 1980.
85. Leape L.L., Bhan I., Ramenofsky M.L.: Esophageal biopsy in the diagnosis of reflux esophagitis, *J Pediatr Surg*; 16 (3): 379-384, 1981.
86. Black D.D., Haggitt R.C., Whittington P.F.: Gastroduodenal endoscopic-histologic correlation in pediatric patients, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 7 (3): 353-358, 1988.
87. Knox W.G., Scott J.R., Zintel H.A., Guthrie R., Cabe R.E.: Bougienage and steroids used singly or in combination in experimental corrosive esophagitis, *Ann Surg*; 166 (6): 930-941, 1967.
88. Weeks R.S., Ravitch M.M.: Esophageal injury by liquid chlorine bleach: Experimental study; *J Pediatr*; 74 (6): 911-916, 1969.
89. Rosenberg N., Kunderman P.J., Vroman L., Moolten S.E.: Prevention of experimental lye strictures of the esophagus by cortisone, *Arch Surg*; 63 (2):147-151, 1951.
90. Günel E., Çağlayan F., Çağlayan O., Canbilen A., Tosun M.: Effect of antioxidant therapy on collagen synthesis in corrosive esophageal burns, *Pediatr Surg Int*, 18 (1): 24-27, 2002.
91. Halliwell B.: The antioxidant paradox, *The Lancet* 355 (4): 1179-1180, 2000.
92. Dündar Y., Aslan Y.: Antioxidative stress, *Eastern Journal of Medicine* 5 (2): 45-47, 2000.
93. Gültekin F., Delibaş N., Yaşar S.: In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats, *Arch Toxicol* 75 (2): 88-96, 2001.

94. Kato K., Asai S., Murai I., Nagata T., Takahashi Y., Komuro S., Iwasaki A., Ishikawa K., Arakawa Y.J.: Melatonin's gastroprotective and antistress roles involve both central and peripheral effects, *Gastroenterol*; 36 (2): 91-5, 2001.
95. Şener G., Satıroğlu H., Kabasakal L., Arbak S., Öner S., Ercan F., Keyer-Uysa M.: The protective effect of melatonin on cisplatin nephrotoxicity, *Fundam Clin Pharmacol*; 14 (6): 553-560, 2000.
96. Bandyopadhyay D., Biswas K., Bandyopadhyay U., Reiter R.J., Banerjee R.K.: Melatonin protects against stress-induced gastric lesions by scavenging the hydroxyl radical, *J Pineal Res*; 29 (3): 143-151, 2000.
97. Taşkıran D., Tanyalcın T., Sözman E.Y., Peker G.O., Gülmen V., Çağlı S., Kant L., Tekeli G., Barçın E., Zileli M., Kutay F.Z.: The effects of melatonin on the antioxidant systems in experimental spinal injury, *Int J Neurosci*; 104 (1,4): 63-73, 2000.
98. Ohta Y., Kongo M., Sasaki E., Nishida K., Ishiguro I.: Therapeutic effect of melatonin on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats, *J Pineal Res*; 28 (2): 119-126, 2000.
99. Tan D.X., Reiter R.J., Kim S.J., Manchester L.C., Cabrera J., Sainz R.M., Mayo J.C.: Melatonin reduces lipid peroxidation and tissue edema in cerulein-induced acute pancreatitis in rats, *Dig Dis Sc*; 44 (11): 2257-2262, 1999.
100. Dandone P., Suri M., Hamouda V., Aljada A., Kumbkarni Y., Thusu K.: Hydrocortisone-induced inhibition of reactive oxygen species by polymorphonuclear neutrophils, *Crit care Med*; 27 (11): 2442-2444, 1999.
101. Dandone P., Mohanty P., Hamouda V., Aljada A., Kumbkarni Y., Garg R.: Effect of dexamethasone on reactive oxygen species generation by leukocytes and plasma interleukin-10 concentrations: A pharmacodynamic study, *Clin Pharmacol Ther*; 66 (1): 58-65, 1999.

T.C. İLLERİBİLİM VE TEKNİK BAKANLIĞI
KURUMSAL İZLENİM VE DEĞERLENDİRME BİRİMİ

11. ÖZGEÇMİŞ

Erzurum'da 1970 yılında doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Erzurum'da tamamladım. 1988 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım yüksek öğrenimimi 1995 yılında, aynı fakültede bitirdim. 1995-1997 yılları arasında, iki yıl, çevre sağlığı şube müdürlüğü ve sağlık ocağı hekimliği yaptım. 1997 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım ve halen devam etmekteyim. Evli ve iki çocuk babasıyım.



12. ETİK KURUL KARARI

ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi : 24.10.2000
Toplantı Yeri : Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Odası
Toplantı Sayısı : 2000/04
Karar Sayısı : 2000/04-2

Etik Kurulumuz; mevcut üyelerinin katılımı ile 24.10.2000 tarihinde yaptığı toplantıda, Dr.Vedat BAKAN'ın 12.10.2000 tarihinde Etik Kurul Başkanlığı'na verdiği "Deneysel Koroziv Özefagus Yanıklarında Antioksidan Tedavinin Etkinliği" isimli projeye ait dosya ve eklerini incelemiş olup, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Yönergesinde belirtilen hususları yerine getirmek ve sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere, bu çalışmanın yapılmasında herhangi bir sakınca bulunmadığına, katılan tüm üyelerin oy birliği ile karar vermiştir.

(katılmadı)

Prof.Dr. A.Pekcan DEMİRÖZ
Başkan

(katılmadı)

Prof. Dr. Abdullah CEYLAN
Üye

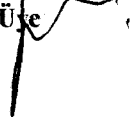
(katılmadı)

Doç.Dr.Ramazan ŞEKEROĞLU
Üye



Yrd.doç.Dr.Hanefi ÖZBEK
Üye(Başkan Vekili)

Ecz.Gonca ALPASLAN
Üye



Prof.Dr. Ali Kemal DALKILIÇ
Üye

(katılmadı)

Doç .Dr.Mustafa BERKTAŞ
Üye(sekreter)

Doç.Dr.Hayrettin KARA
Üye

Baş.Hemş.Detva KARACA
Üye

