

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

**ÖZOFAGUS KORAZİV MADDE YANIKLARININ  
TEDAVİSİNDE ÖZOFAGUS DUVARI İÇİNE UYGULANAN  
KORTİKOSTEROİTLERİN TEDAVİYE ETKİSİ  
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Derya TÜTEN ÖZDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Akın Eraslan BALCI**

**ELAZIĞ  
2014**

## DEKANLIK ONAYI

**Prof. Dr. İrfan ORHAN**

\_\_\_\_\_  
**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Akın Eraslan BALCI

**Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Akın Eraslan BALCI

**Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

\_\_\_\_\_  
.....  
\_\_\_\_\_  
.....  
\_\_\_\_\_  
.....  
\_\_\_\_\_  
.....  
\_\_\_\_\_  
.....

*Biricik kızına...*

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve becerileri ile üzerimde büyük emeği olan, deneyimlerinden faydalandığım ve tez çalışmalarımın her aşamasında destek ve yardımlarını gördüğüm, Anabilim Dalı Başkanımız, değerli hocam; Prof. Dr. Akın Eraslan BALCI'ya sonsuz teşekkürler.

Tezimin tamamlanması aşamasında emeği geçen yardım ve desteğini esirgemeyen Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hatice ERÖKSÜZ'e ayrıca teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde yanımda olan, yetişmemde ve bugüne gelmemde büyük emeği olan canım babama, ayrıca her an yanımda hissettiğim hep destek gördüğüm aileme ve hiç sıkılmadan usanmadan beni destekleyen bana güç veren sevgili eşime çok çok teşekkür ederim...

## ÖZET

Koroziv özefagus yanıkları (KÖY), genellikle oral yoldan, sülfürik asit ve hidroklorik asit gibi asitlerin ve çoğunlukla (% 75–90) potasyum hidroksit (KOH), sodyum hidroksit (NaOH) ve sodyum hipoklorit (NaClO) gibi kuvvetli alkali maddelerin alınması ile oluşur. Yanığın ileri düzeyde olduğu hastalarda striktür oranının %50'nin üzerine çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Tedavide ilk yapılması gereken yanığa sebep olan maddenin ne tür bir madde olduğunun araştırılmasıdır. Bu sırada hastanın hava yolunun açık tutulmasına dikkat edilmelidir. Koroziv özefagus yanıklarının tedavisinde temel taşı oluşturan antibiyotik ve steroid kullanımı deneysel hayvan çalışmaları sonucu bulunmuştur. Biz bu çalışmamızda rat özefagusalkali yanık modelinde kullanılan kortikosteroid ilaçları özefagus duvarı içine uygulayarak tedavideki etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmada vücut ağırlıkları 235–300 gr arasında değişen strapless dawley türü 26 adet rat kullanıldı. Bütün gruplarda, Gehanno ve arkadaşlarının tarif ettiği Koroziv özofajitine benzer şekilde KÖY oluşturuldu, ratlar işlemden 12 saat önce aç bırakıldı ve genel anestezi uygulandı. Daha sonra birinci grupta 2 rat diğer gruplarda 8'er rat olacak şekilde toplam 4 gruba ayrıldı. Grup I'deki ratların 1cm'lik özefagus segmentinin lümeni 1ml serum fizyolojik ile yıkandı. GrupII ratlara KÖY oluşturulduktan sonra parenteral antibiyotik (ampisilin) verildi. Grup III ratlara KÖY oluşturulduktan sonra antibiyotik (ampisilin) ve intramural kortikosteroid (deksametazon), grup IV ratlara ise paranteral antibiyotik (ampisilin) ve intramural kortikosteroid (prednizolon) tedavisi verildi. Bütün ratlar 21. günde dekapitone edilerek abdominal özefagusları histopatolojik inceleme için çıkarıldı.

Çıkarılan özefagusun submukoza tabakasındaki kollojen artışı, muskularis mukoza tabakasında oluşan hasar ve tunika muskularis tabakasında oluşan hasar histopatolojik olarak belirlendi. Araştırma sonucunda Grup I'de hasar olmadığı görüldü. Grup I ile Grup II, III, IV karşılaştırıldığında Grup II, III ve IV'de her üç parametrede hasar saptandı. Grup II, Grup III ile karşılaştırıldığında Grup III'de hasarın daha az olduğu saptandı. Grup II, Grup IV ile karşılaştırıldığında muskularis mukoza tabakası ve tunika muskularis tabakası hasarı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Sonuç olarak özefagus duvarı içine uygulanan steroid maddelerin her ikisinde kollojen sentezini azaltabilir, striktür oluşumunu ve inflamasyonu azaltabilir. İki steroid madde karşılaştırıldığında ise prednizolon muskularis mukozaya kadar ilerleyen yeni kollojen sentezini azaltabilir. Darlık oluşumunu azaltıcı etkisi özefagus duvarı içine uygulanan deksametazona benzerlik gösterir, bu iki steroid arasında anlamlı fark yoktur.

**Anahtar kelimeler:** Koroziv zefagus yanığı, alkali madde, kollojen, prednizolon, deksametazon.

## ABSTRACT

### **ALKALINE TREATMENT OF ESOPHAGEAL BURNS, TREATMENT EFFECT OF CORTICOSTEROIDS APPLIED TO THE INSIDE WALL OF THE ESOPHAGUS (EXPERIMENTAL STUDY)**

Corrosive burns of the esophagus results from the ingestion of a strong acid such as sulphuric acid and hydrochloric acid, or most commonly (75-90%) a strong alkali such as potassium hydroxyde (KOH), sodium hydroxyde (NaOH) and sodium hypochlorite (NaClO). There are some reports demonstrating that the stricture ratio exceeds 50% in the case of a severe burn. The identification of the chemical material is the first and the most important step in the management of the corrosive burns of the esophagus. One should pay attention to maintain the airway open. The treatment modalities concerning of the antibiotics and steroids, which are the main options used nowadays, are based on the previous animal researches. In this experimental animal study of rats, we aimed to investigate the effects of the anti-inflammatory agents in esophageal alkali burns.

Twenty-eight Wistar albino rats, weighing from 220 to 250 gr, were used in the study. Following a starving period of 12 hours, a corrosive burn just like the corrosive esophagitis as described by Gehanno et al. was obtained under general anesthesia. Thereafter, the rats were divided into four groups (2 rat grup I -8 rats grup II-III-IV). The intraluminal area of 1 cm in the esophagus of the rats of the first group was washed using serum physiologic (1 ml). Group II rats received parenteral antibiotic treatment. Group III rats received paranteral antibiotic and intramural dexamethason regiment, while the Group IV rats received paranteral antibiotic and intramural prednisolone regiment as therapy. Each animal was sacrificed on the 21th day, and their abdominal esophagus were resected for histopathological investigation.

The submucosal increase in the collagen, the damage to the muscularis mucosa and the damage to the tunica muscularis were three parameters demosntrating the injury histopathologically. There was no injury in the Group I. There was injury in each parameter in the Group II, III, and IV compared with Group I. In the comparison between Group II and III, there was less injury in the

Group III. In comparison with Group II there was also significant injury in the muscularis mucosa and the tunica muscularis in the Group IV.

As a result of steroid substances applied to the inside wall of the esophagus can reduce both collagen synthesis, structure formation and reduce inflammation prednisolone steroid substance muscularis mucosa compared with two progressing to the formation of new collagen synthesis, reducing the effect of narrowing dexamethasone significantly applied to the inside wall of the esophagus.

**Key words:** Corrosive burns of the esophagus, Alkaline substance, Collagen, Prednisolon, Dexamethasone.

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>İTHAF</b>	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iv</b>
<b>ÖZET</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>ix</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>xii</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xiii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Özefagus Embriyolojisi	2
1.2. Özefagusanatomisi	2
1.2.1. Servikal Özefagus	2
1.2.2. Torakal özefagus	3
1.2.3. Abdominal özefagus	3
1.2.4. Özefagusun damar ve sinirleri	4
1.3. Özefagusun Histolojisi	5
1.3.1. Tunika Adventisya	5
1.3.2. Tunika Muskularis	5
1.3.3. Tela Submukoza	5
1.3.4. Tunika mukoza	6
1.4. Özefagusun Fizyolojisi	7
1.5. Koroziv Özofajit	7
1.6. Kortikosteroidler	11
1.6.1. Adrenal Korteks Hormonları ve Salınımlarında Rol Oynayan Faktörler	11
1.6.2. İmmün Sistem İle–Hipotalamo - Hipofizer- Adrenal Aks Arasındaki İlişkiler	12
1.6.3. Glikokortikoidlerin Yapısal Özellikleri	13
1.6.4. Kortikosteroid Etki Mekanizması	14
1.6.5. Kortikosteroidlerin Farmakolojik Etkileri ve Fizyolojik İşlevleri.	14

1.6.6. Glikokortikoid Tedavisinin Yan Etkileri	15
1.6.7. Deksametazon:	15
1.6.8. Prednizolon	15
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>16</b>
2.1. Deneklerin Hazırlanması	16
2.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması	16
2.3. Koroziv Özefagus Yanığı Modeli	17
2.4. Histopatolojik İnceleme	20
2.5. İstatistiksel Analiz	21
<b>3. BULGULAR</b>	<b>22</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>35</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>43</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>49</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Histopatolojik değerlendirme	<b>21</b>
<b>Tablo 2.</b>	Grup I ratların histopatolojik değerlendirilmesi	<b>22</b>
<b>Tablo 3.</b>	Grup II ratların histopatolojik değerlendirilmesi	<b>23</b>
<b>Tablo 4.</b>	Grup III ratların histopatolojik değerlendirilmesi	<b>25</b>
<b>Tablo 5.</b>	Grup IV ratların histopatolojik değerlendirilmesi	<b>28</b>
<b>Tablo 6.</b>	Grup II ve Grup I karşılaştırılması	<b>29</b>
<b>Tablo 7.</b>	Grup III ve Grup I karşılaştırılması	<b>30</b>
<b>Tablo 8.</b>	Grup III ve Grup II karşılaştırılması	<b>30</b>
<b>Tablo 9.</b>	Grup IV ve Grup I karşılaştırılması	<b>30</b>
<b>Tablo 10.</b>	Grup IV ve Grup II karşılaştırılması	<b>31</b>
<b>Tablo 11.</b>	Grup III ve Grup IV karşılaştırılması	<b>31</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Özefagusun kalp, torasik aort ve diyafragma göre arkadan görünümü	4
<b>Şekil 2.</b>	Özefagusun histolojik yapısı	6
<b>Şekil 3.</b>	Ratların gruplara ayrılması	17
<b>Şekil 4.</b>	Ratların distal özefagusları ortaya çıkarılması	18
<b>Şekil 5.</b>	22 gauge kanül ile mideden özefagusu ulaşılması	19
<b>Şekil 6.</b>	Deney solüsyonunun distal özefagus içine verilmesi	19
<b>Şekil 7.</b>	Ratların batin insizyonlarının 2/0 vcrlyl stürle kapatılması	20
<b>Şekil 8.</b>	Grup I ratlarda Özefagusun normal histolojik görünümü.	22
<b>Şekil 9.</b>	Grup II ratların özefagus segmentlerinin sagittal görünümü	23
<b>Şekil 10.</b>	Grup II ratların Özefagusunda kollajen artışı ve mukozal hasar görünümü	24
<b>Şekil 11.</b>	Grup II deneklerin histopatolojik değerlendirme parametrelerinin grafik analizi	24
<b>Şekil 12.</b>	Grup II deneklerin histopatolojik değerlendirme parametreleri olarak hazırlanmış Tablo 3’de belirtilen değerlerin toplamı.	25
<b>Şekil 13.</b>	Grup III ratların özefagus segmentlerinin sagittal görünümü	26
<b>Şekil 14.</b>	Grup III ratların Özefagusunda (normale yakın) histolojik görünüm. Mukozal hasar ve kollajen oluşumunda azalma görünümü	26
<b>Şekil 15.</b>	Grup III deneklerin histopatolojik parametrelerinin grafik analizi	27
<b>Şekil 16.</b>	Grup III deneklerin histopatolojik değerlendirme parametreleri	27
<b>Şekil 17.</b>	Grup IV deneklerin özefagus hasarındaki hafif azalmanın histopatolojik görünümü	28
<b>Şekil 18.</b>	Grup IV deneklerin histopatolojik değerlendirme parametrelerinin grafik analizi.	29
<b>Şekil 19.</b>	Grup IV deneklerin histopatolojik değerlendirme parametreleri	29
<b>Şekil 20.</b>	Gruplar arası submukozal kollajen artışı miktar grafiği	32
<b>Şekil 21.</b>	Gruplardaki submukozal kollojen artışının yüzdelik dilimi	32
<b>Şekil 23.</b>	Gruplardaki muskularis mukoza hasarının yüzdelik dilimi	33
<b>Şekil 24.</b>	Gruplar arası tunika muskularis hasar grafiği	34
<b>Şekil 25.</b>	Gruplardaki tunika muskularis hasarının yüzdelik dilimi.	34

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik Hormon.
<b>CRH</b>	: Kortikotropin Salıcı Hormon.
<b>FÜDAM</b>	: Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi.
<b>HCl</b>	: Hidrojen Klorür.
<b>H-E</b>	: Hematoksilen Eosin.
<b>KOH</b>	: Potasyum Hidroksit.
<b>KÖY</b>	: Koroziv Özefagus Yanığı.
<b>MDA</b>	: Malondialdehid.
<b>NaOCl</b>	: Sodyum Hipoklorit.
<b>NaOH</b>	: Sodyum Hidroksit.
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit.

## 1. GİRİŞ

Çocukluk yaşlarında kaza ile ya da büyüklerde intihar amacıyla yoğun asit ve alkali sıvıların içilmesi sonucu özefagus yanıkları meydana gelir. Koroziv maddelerin çoğu evlerde temizlik amacıyla bulundurulur ve çoğu kez dikkatsizlik sonucu çocuklar tarafından içilir. Özefagus ile birlikte dudaklar, ağız ve farenkste de yanıklar olur. En fazla özefagusun anatomik darlıkları zarar görür. Yanığın ciddiyeti Koroziv maddenin cinsine, içilen miktara, konsantrasyona ve içilme süresine göre değişir. Yalnızca mukozada yanık meydana geldiğinde, yüzeysel bir ösofajit sonucu üst epitel doku harabiyeti olur ve kısa zamanda iyileşir. Submukoza ve kas tabakası harabiyetinde iltahaplı nekroz, nekroz yerinde nedbe dokusu ve striktür (daralma) oluşur. Bazen bu süreci perforasyon izler. Ayrıca perforasyon sonrası mediyastinit, plorit, perikardit ve fistüller (ösofagotrakeo-bronşiyal) meydana gelebilir (1, 2).

Koroziv özefagus yanıklarından (KÖY) sonra özefagus striktürü gelişmesi ciddi bir problemdir. Özefagus striktürü gelişen hastalarda beslenme problemleri oluşur ve büyüme gelişme geriliği, anoreksi ve ölüme kadar gidebilen vakalar görülmüştür. İlerleyen teknoloji ile birlikte 1900'lü yılların başında özofagoskopun keşfedilmesi ile KÖY'e bağlı striktürlerin önlenmesinde ve tedavisinde çok önemli aşamalar katedilmiştir. Buji ile dilatasyon yöntemi günümüzde halen kullanılmaktadır. Bazı hastalar dilatasyon tedavisine cevap vermektedir. Dilatasyon tedavisi esnasında özefagusun serozasının olmaması nedeniyle özefagus perforasyonu meydana gelme olasılığı yüksektir. Ortalama 1-2 yıl süre ile uygulanan dilatasyon tedavisine cevap alınmaz ise stent uygulanması ve cerrahi teknikler kullanılmaktadır (1-3)

KÖY'e bağlı mortalite oranı; 1950'lerden sonra geniş spektrumlu antibiyotiklerin tedavide kullanılmaya başlaması, total paranteral nutrisyon, antegrad ve retrograd balon dilatasyonları ve uygulamaya giren stent yöntemi ile ciddi oranda azalmıştır. Ancak halen mortalite oranının yüksek oluş nedenlerine bakacak olursak; Koroziv maddelerin alımı sonucu farengal ve larengeal ödeme bağlı hava yolu obstrüksiyonu, yüksek konsantrasyonda ve fazla miktarda Koroziv madde içimine bağlı özefagus perferasyonu, mediyastinit sonrası oluşan sepsis tablosudur (1-4).

Çalışmamızda, kullanılan antibiyotik ve kortikosteroidlerin KÖY'de tedaviye sağladığı katkı ile daha önce uygulanıyor olan balon dilatasyonu gibi invaziv

yöntemlerin oluşturabileceği özefagus perforasyonu, sitriktür oluşumu ve mediastinit gibi istenmeyen yan etkilerin oluşumunu azaltmak amaçlandı.

### **1.1. Özefagus Embriyolojisi**

Primitif barsak tüpü orofarengeal membran ile kloakal membran arasında uzanır. Bu tüp ön, orta ve son olarak üç kısma ayrılır. Embriyolojik gelişiminin 4. haftasından sonra ön barsakta trakeo-özofageal kıvrımlar belirmeye başlar. Bu yapılar daha sonra birlikte trakeo-özofageal septumu oluşturur. Embriyolojik gelişimin 6–7. haftaları arasında septumun ventralinden trakeobronşial yapılar, dorsalinden ise özefagus meydana gelir. Gelişim sürecinde Özefagusun endodermal katı hızlı bir şekilde proliferasyon olarak lümeni kapatır, sonrasında rekanalizasyon oluşarak lümen yeniden açılır. Endodermden; çok katlı yassı epitel, mukozal ve submukozal bezler, mezodermden; lamina propria, muskularis mukoza, submukoza, kas tabakası ve adventisya gelişir. İlk dönemlerde özefagus kısadır ancak zamanla kalp ve akciğerlerin gelişmesi ile uzar (1, 3, 5).

### **1.2. Özefagus anatomisi**

Sindirim sisteminin ilk bölümü farinks ondan sonraki bölüm özefagustur. Özefagus serozası olmayan dar bir müsküler tüp şeklindedir. Özefagusun üst sınırı krikoid kıkırdağın alt sınırından geçen yatay düzlemden başlar. Bu plan 6. servikal vertebra hizasına uymaktadır. Özefagusun alt sınırı onbirinci torakal vertebra hizasında olan mide ile birleştiği yerdir. Erkeklerde Özefagusun toplam uzunluğu 23-30 cm, kadınlarda ise 20-26 cm'dir.

Özefagus anatomik olarak; servikal, torakal ve abdominal olmak üzere üç kısma ayrılır (6).

#### **1.2.1. Servikal Özefagus**

Özefagusun servikal bölümü 6.servikal vertebra hizasından başlar, 2. torakal vertebra hizasında sonlanır. Bu kısım 0,5 cm sola deviyeye halde seyrederek. Komşulukları önde trakea, arkada “fascia prevertebralis”, yanlarda “n. laryngeus recurrens”, “carotis” kılıfları ve sol yanda tiroid bezinin sol lobudur. Trakea ile yakın komşuluk nedeniyle özefagus perforasyonu durumunda trakeo-özofageal fistüller görülebilir (6).

### **1.2.2.Torakal özefagus**

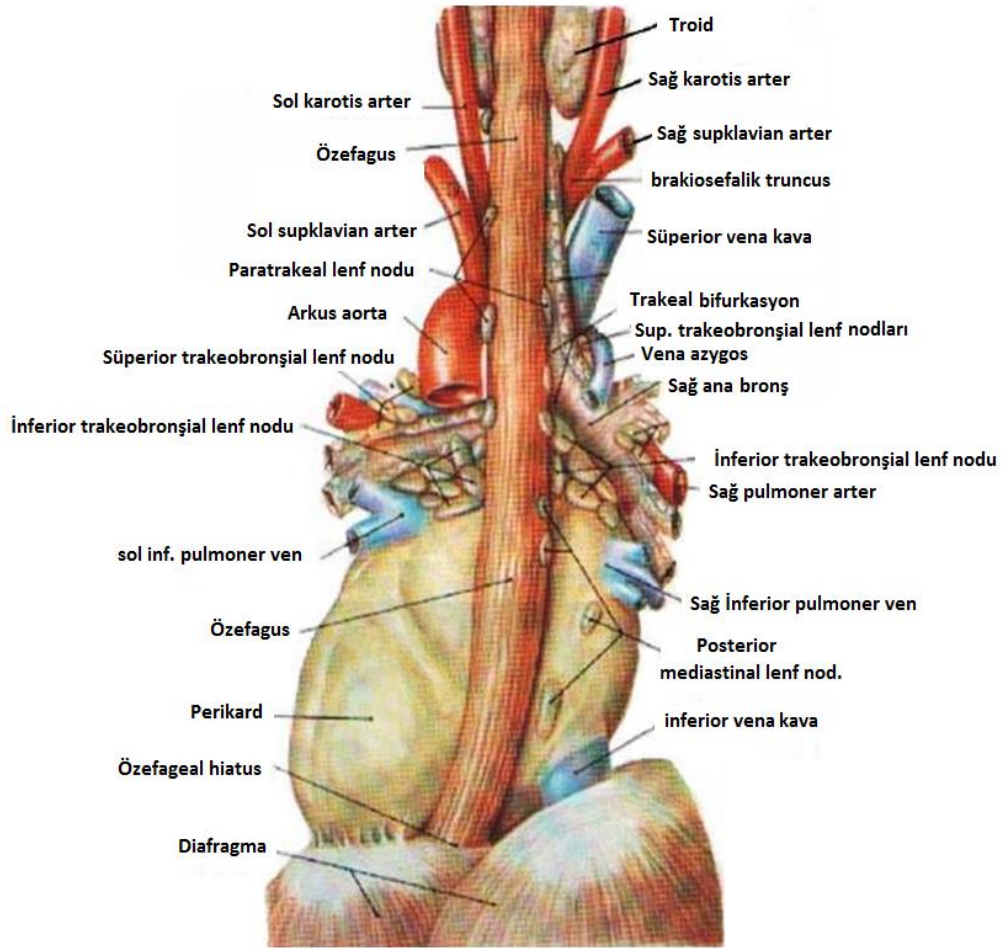
Özefagusun torakal bölümü 2. ve 10. torakal vertebralar arasında olup üst sınırı sternumun “incisura jugularis” inden geçirilen yatay bir plan ile gösterilebilir. Posterior, aynı zamanda superior mediastende yer alır. Superior mediastende olan özefagusun bu kısmı arkada; 5. torakal vertebra düzeyine kadar direkt olarak torakal vertebraların önünde bulunur, inferiora doğru “aorta thoracica”, “ductus thoracicus”, “v.azygos”, “v.hemiazygos”, sağ yanda “a. intercostales”, sempatik sistemin “pars thoracica”sı, sol yanda “a. subclavia sinistra”, “a. Carotis communis sinistra” ile komşuluk yapar. Aort ile yakın komşuluğu nedeniyle Koroziv maddelere veya diğer nedenlere bağlı özefagus perforasyonu durumlarında aorta-özofageal fistüller görülebilir (3-6).

### **1.2.3.Abdominal özefagus**

Özefagus, 10. torasik vertebra (T10) hizasında, diyafragmanın arka kısmında “hiatus esophageus” adı verilen delikten geçerek karın boşluğuna girer. Bu parçanın üst sınırı hiatus esophagus’ tan geçirilen yatay bir plan; alt sınırı 11. torasik vertebra hizasından geçirilen yatay plandır. Abdominal özefagus, arkada aorta abdominalis ve “turuncus vagalis posterior”, sağda karaciğerin “lobus caudatus”u, solda midenin fundusu, önde karaciğerin “lobus hepatis sinister”in arka yüzü ve “truncus vagalis anterior” ile komşuluk yapar. Özefagusun abdominal kısmının ön ve yan tarafları periton ile kaplıdır (4-6).

Özefagusun çeşitli kısımlarında üç adet darlık bulunur. Darlık olan kısımların önemi; bu bölgelerde gıdaların bir süre beklemesi ve bu yüzden Koroziv maddelerin özellikle bu bölgelerde daha fazla yanığa neden olmasıdır.

İlk darlık üst kısımdadır, krikofarengal kas tarafından oluşturulur. En dar olan bu kısmın lümen çapı ortalama 1,5 cm’dir. İkinci darlık, sol ana bronşun aortik arki çaprazladığı kısımda bulunan komşu özefagusta bulunur. Ortalama lümen çapı 1,6 cm’dir. En alttaki son darlık, diyafram hiatusundadır ve alt özefagus sfinkter mekanizması tarafından oluşturulur. Burada Özefagusun lümen çapı değişkendir ve 1,6-1,9 cm arasındadır. Normal kasılmalarla yavaş geçiş sağlandığından, yiyeceklerin yutulması sırasında bu bölgelerde bekleme olabilir (5, 6).



**Şekil 1.** Özefagusun kalp, torasik aort ve diyafragma göre arkadan görünümü

#### 1.2.4. Özefagusun damar ve sinirleri

Özefagusun kendine ait bir arteri yoktur. Özefagusun servikal kısmının arterleri “a. thyroidea inferior”, torakal kısmının arteri aort ve bronş arterlerinin özefagusa ait dallarından, abdominal kısmının arteri ise “a. gastrica sinistra” ve “a. phrenica abdominalis sinistra” dan beslenir.

Özefagusun kendine ait bir veni de yoktur. Özefagusun venleri submukoza ve Özefagusun dışında olmak üzere iki yerde ağ yapar. Bu ağlardan gelen venöz kan “v. thyroidea inferior”, “v. azygos” ve “v. hemiazygos” aracılığı ile “v.cava superior”a, Özefagusun en alt kısmına ait venöz kan ise “v. gastrica sinistra” aracılığıyla “v.porta” ‘ya dökülür.

Aynen arter ve veninde olduğu gibi özefagusun kendine ait bir lenf sistemi de yoktur. Özefagusun lenfatikleri kas tabakasını delip özefagus duvarı içerisinde uzunlamasına bir seyir gösterir. Özefagusun 1/3 üst kısmının lenfatikleri derin

servikal, 1/3 orta kısmının lenfatikleri mediastinal, 1/3 alt kısmının lenfatikleri ise çölyak lenf düğümlerine akar.

Özefagusun sinirleri vagustan ve sempatik zincirden gelir. "n. larengus recurrens"ler Özefagusun 1/3 üst bölümündeki çizgili kasların inervasyonundan sorumludur. Bu üst bölüm aynı zamanda 9.,10.,11. kafa çiftlerinden ve sempatik zincirden dallar alır. Parasempatikleri "n. vagus"tan gelir ve özefagusta peristaltizmi ve bezlerin salgılarını arttırıcı etki yapar. Sempatikleri ise "truncus sympathicus"un "pars thracica"sından gelir. Sempatik uyarı gastrointestinal sistemde sekresyon ve motor aktivitede inhibisyona, sfinkterlerde ve kan damarlarında kontraksiyona neden olur (6).

### **1.3. Özefagusun Histolojisi**

#### **1.3.1. Tunika Adventisya**

Özefagusun bu katmanı gevşek bağ dokusundan oluşmuştur, özefagusu örter ve komşu yapılara bağlar. Paraözofageal doku, küçük damarları, lenfatik kanalları ve sinir liflerini içerir. Abdominal Özefagusun dış kısmı periton ile kaplıdır. Özellikle özefagusta çok belirgin olan bir özellik, serozasının olmamasıdır. Bu nedenle özefagus daha kolay perfore olur ve mediastinit tehlikesi oluşur. Bu tehlike torasik özefagusta daha fazladır (6, 7).

#### **1.3.2. Tunika Muskularis**

Bu tabaka kas dokusundan oluşur. Özefagusun kas tabakası dışta longitudinal, iç kısımda sirküler yerleşimlidir. Üst 1/3 bölümü çizgili kas, 1/3 alt bölümü düz kas, 1/3 orta bölümü ise karışık yapıdadır. Üst özefagus sfinkteri, Özefagusun hemen giriş kısmında 2-4 cm uzunluğunda hipofarenks çevresinde halka yapan krikofarengal kasların etkisi sonucu ortaya çıkar. Gerçek bir sfinkter özelliği göstermez. Alt özefagus sfinkteri, kardiyo-özofageal bileşkenin hemen üzerinde yer alan fonksiyonel bir sfinkterdir (5-7).

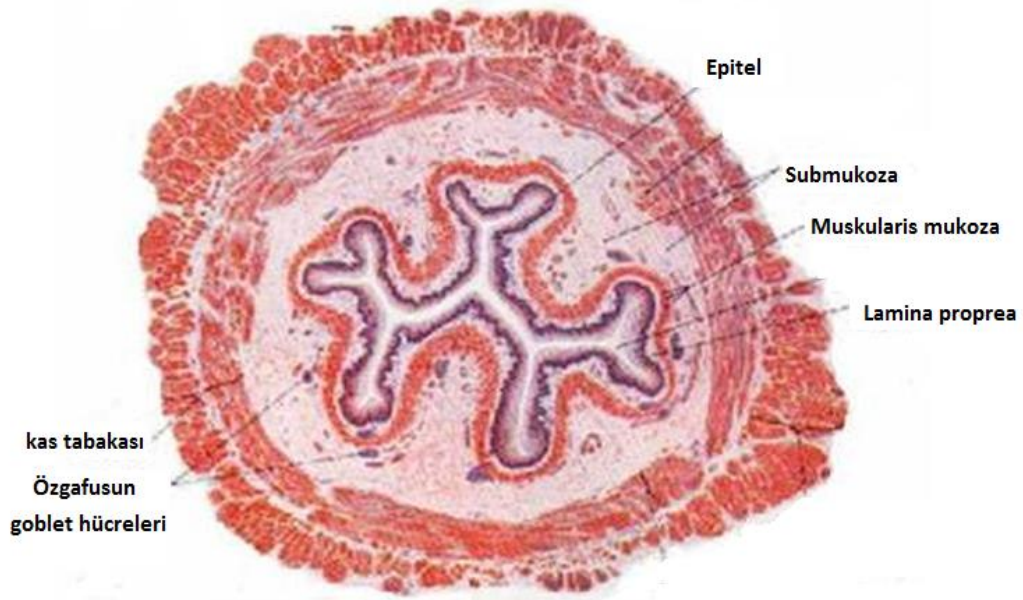
#### **1.3.3. Tela Submukoza**

Bu tabaka gevşek bağ dokusundan oluşmuştur ve kollajen lifler, kan damarları, lenf kanalları, sinirler ve derin müköz bezleri içerir. Bu müköz bezler tubuloalveolar yapıdadır, salgıları ile özefagus içeriğinin ısıtılmasını sağlarlar.

Tela submukozada bezlerin ve düz kasların fonksiyonlarını idare eden “pleksus nervorum submukosus” (Meissner pleksusu) bulunur (7).

#### 1.3.4. Tunika mukoza

Tunika propriya, mürskularis mukoza ve keratinize olmayan çok katlı yassı epitelden oluşmuştur. Özofagogastrik bileşke basit silendirik epitelyum ile örtölüdür. Kas tabakalarının devamı mürskularis mukozadır. Tunika propriya elastik ve kollajenöz liflerden meydana gelmiştir ve üst bölümde mukus salgılayan tubuloalveolar, kardiya yakın kısımda ise yine mukus salgılayan tubuler bezler bulunur (7).



Şekil 2. Özofagusun histolojik yapısı

#### **1.4. Özefagusun Fizyolojisi**

Özefagusun temel görevi yutulan maddelerin ağızdan mideye taşınmasıdır. Yutma işlevi istemli olarak başlar ve refleks olarak devam eder. Böylece primer peristaltik hareketler başlar. Bu işlev günde ortalama 600 defa tekrarlanan karışık bir olay olup, orofarinks ve özefagustaki kasların koordinasyonlu bir şekilde kasılma ve gevşemelerini içerir. Yutma işlevini medulla oblongata ve pons yönetir. Ağıza alınan gıdalar daha sonra istemli olarak ağızın gerisine itilir. Sonrasında istemsiz hareketler başlar ve gıdalar farinksten özefagusa gelir. Bu sırada glottis kapanır ve solunum inhibe olur. Üst özefagusda 3 cm uzunluğunda istirahat basıncı 20-80 mmHg olan yüksek basınçlı bir bölge mevcuttur (üst özefagus sfinkteri). Üst özefagus sfinkteri yutma işlevi sırasında gevşer, besin yutulduktan sonra tekrar kasılarak 50-100 cmHg değerindeki basınç dalgasının 3-5 cm/sn hızla aşağıya doğru ilerlemesini sağlar. Çizgili kaslardan oluşan bu bölge vagal sinirlerce innerve olur. Özefagus içerisindeki istirahat basıncı, negatif toraks basıncı nedeniyle atmosfer basıncından daha düşüktür. Alt özefagus da, hiatus düzeyinde ikinci bir yüksek basınçlı bölge vardır. Alt özefagus sfinkteri denem bu bölgenin istirahat halinde basıncı 20-30 mmHg'dır. Normalde bu sfinkter kapalıdır. Alt özefageal sfinkterin temel görevi mide içeriğinin özefagusa kaçmasını önlemektir. Alt özefageal sfinkter enterik sinir nöronları ile kontrol edilir. Asetil kolin bu sfinkteri kasar. ATP, nitrik oksit ve vazoaaktif intestinal peptid gevşetir. Primer peristaltik hareketler gıdaların mideye geçişini başaramazsa ikincil peristaltik hareketler başlar. Özefagusun intrinsek nöronları ikincil peristaltik hareketleri ayarlar. Böylece ağızla başlayan sindirim olayı özefagus sayesinde gıdaların mideye ulaşması ile devam eder (4, 8, 9).

#### **1.5. Koroziv Özofajit**

Çocuklar tarafından kazayla veya daha büyükler tarafından intihar amacıyla içilen Koroziv maddeler sonucu Koroziv özefagus yanıkları oluşur. Sülfirik asit ve hidroklorik asit gibi asitler ve çoğunlukla (%75-90) potasyum hidroksit (KOH), sodyum hidroksit (NaOH) ve sodyum hipoklorit gibi kuvvetli alkaliler bu yanıkların oluşmasına neden olur. Vakaların büyük çoğunluğu (%80) 5 yaş altındaki çocuklardır (2, 3, 10, 11).

Koroziv özofajit vakalarının %75-90'ından potasyum hidroksit, sodyum hidroksit ve sodyum hipoklorit gibi kuvvetli alkaliler, %15'inden asitler sorumludur. Alkali madde içen çocuklarda özefagus yanığı oluşma oranı %24'dür ve bunların da %12-35'inde striktür meydana gelmektedir. Ciddi yanığı olan hastalarda striktür oluşum oranı %50'nin üzerindedir. Çocuklarda Koroziv madde içiminin yaklaşık %15'inden asitler sorumludur. Bu maddeler; pil, endüstriyel temizlik maddesi ve metal levha yapımında kullanılan sülfürik asit, tuvalet temizleyicisi olarak kullanılan hidroklorik asit, fosforik asit, boya inceltmede kullanılan oksalik asittir. Asit madde içimi sonrası %6-20 oranında yanık oluşmaktadır. Alkali maddelerle karşılaştırıldığında, bu düşük oranın nedeni Özefagusun hafif alkelen pH'sı ve bu maddelerin özefagustan hızlı geçişleridir.

Koroziv özofajit oluşturan diğer bir grup ajan beyazlatıcılardır. İçeriğinde sodyum hipoklorit, hidrojen peroksit, kalsiyum hipoklorit, sodyum hidroksit vardır. Beyazlatıcıların konsantrasyonlarının düşük olması nedeniyle asit ve diğer alkalilere göre daha az mortalite ve morbitide oranına sahiptir.

Termal olarak aktif maddeler ise (sıcak ve soğuk maddeler) karına seviyesinde dar bir alanda yanık oluştururlar (2, 4, 5, 12).

Likefaksiyon nekrozuna neden oldukları için alkali maddeler derine penetre olabilirler, hemoraji, perforasyon ve mediastinit gibi akut, ampiyem gibi geç komplikasyonlar alkali maddelerce oluşan Koroziv özefagus yanıklarında daha sık görülür. Bu hastalarda stenoz nedeniyle yutma güçlüğü, divertikülit, malnütrisyon ve ilerleyen yaşlarda kanser gelişimi tabloları da yüksek bir oranda görülmektedir. Bu nedenle alkalik özefagus yanıkları asitlere göre daha komplikedir (10, 13).

Koroziv maddelerin özefagusta yaptıkları hasar, içilen maddenin tipine, konsantrasyonuna, miktarına ve temas süresine bağlıdır. Koroziv madde içimine bağlı özefagus yanıkları 3 grupta incelenir.

**A-1.Derece yanıklar:** Bu gruptaki yanıklarda, yüzeysel (mukozal) hiperemi ve ödem vardır.

**B-2.Derece yanıklar:** Bu gruptaki yanıklarda, yanık mukozayı aşmış ve tüm duvarı etkilemiştir. Mukoza harap olmuştur ve ülser oluşumu izlenir.

**C-3.Derece yanıklar:** Bu gruptaki yanıklarda, yanık periözofageal dokuya ulaşmıştır, perforasyon ve mediastinit tablosu oluşmuştur (14, 15).

İlk olarak dört gün süren akut devrede özefagusta akut bir inflamasyon oluşur. Yanığın derecesine göre inflamasyon tüm katları tutup perforasyona neden olabilir. Submukozal kan damarlarındaki tromboz yanma olayının ikinci gününde lokal nekroza yol açabilir. Subakut devre sayılan ilk onbeş günün sonuna doğru nekrotik dokular dökülür ve geride kalan ülserasyon sahalarında neovaskülarizasyon başlar. Sikatrizasyon devresi; 3-4. haftalarda başlar. Bu dönemde inflamasyonun yerini bağ dokusu alır. Mukoza ve submukozanın yerini fibröz bir doku almıştır. Olayın 6. haftasında mukozal reepitelizasyon tamamlanır (1, 2, 4, 15,16).

Özefagus yanıkları Koroziv madde içimini takiben en çok anatomik darlık bölgelerinde meydana gelir. Yanık en fazla 2. darlıkta meydana gelir. Ani spazm ve motilitenin bozulması, özefagus boşalmasında geçikme regürjitasyonla sonuçlanır. Ağız ve orofarinkste yanık olması veya olmaması özefagus yanıklarıyla paralellik göstermez.

Koroziv özefagus yanığı oluşan hastalarda klinik bulgular; salivasyon artışı, orofarinkste eritem ve inflamasyon, karında hassasiyet, retrosternal ve epigastrik ağrı, bulatı-kusma, yutmada güçlük, hematemez, solunum sıkıntısı, ateş, lökositoz, taşikardidir. Bu semptomlara ek daha nadir olanlar, üst solunum yolu tıkanıklığı ve mediastinit tablosudur (2, 10, 13, 15, 16).

Özefagoskopi günümüzde özefagus hasarının değerlendirilmesinde en iyi yöntemdir. Bulgulara göre hasarın derecesi 3'e ayrılarak sınıflandırılmıştır:

- 1.Derece: Hafif yanıklar; sadece eritem ve ödem mevcut,
2. Derece: Orta derecede yanıklar; yüzeysel ülserasyonlar var,
- 3.Derece: Şiddetli yanıklar; sirküler ülserasyonlar ve beyaz plaklar mevcuttur.

Koroziv özefagus yanığından 3 hafta sonra oluşan striktür formasyonunu ortaya koymada en iyi yöntem baryumlu özefagus grafisidir. Ancak bu yöntem erken dönemde bulgu vermez (3, 13, 14).

Koroziv özefagus yanıklarının tedavisinde ilk ve en önemli adım etken maddenin belirlenmesidir. Hava yolunun açık tutulmasına dikkat edilmelidir. Koroziv madde içtiği belirlenen ama ağız ve orofarinks mukozasında yanık tespit edilemeyen çocuklar, özofagoskopi yapılanaya kadar özefagus yanığı varmış gibi değerlendirilmelidir ve 24-48 saat sonra ödem gerileyince özofagoskopi yapılmalıdır. Anamnez, fizik muayene ve özofagoskopi ile yanık olduğu saptanan hastalarda

tedaviye başlanır. Olası özefagus perforasyonu, mediastinit, peritonit, larengeal ödem gibi erken ciddi komplikasyonlar akılda tutularak saptandığı takdirde tedavisi acil olarak yapılmalıdır. Hastaneye Koroziv madde içimi ile gelen, ateş, taşikardi ve takipnesi olan hastalara özefagus perforasyonu açısından akciğer grafisi mutlaka çekilmelidir. Tedavide kusturma, nazogastrik sonda takılarak mide lavajı yapılması serum fizyolojik ve zayıf asidik maddelerle nütrolizasyonun yeri yoktur (2-4, 12, 16).

Koroziv özefagus yanıklarının tedavisinde ikinci adım, oluşabilecek erken dönem komplikasyonların atlatılmasından sonra striktür oluşumunun önüne geçmektir. Bir çalışmada (1920'li yılların başı) bujilerle dilatasyon önerilmiş ancak bu yöntemde erken dilatasyonun perforasyon riskini artırdığı ispatlanmıştır (16, 17).

Koroziv özefagus yanığının tedavisinin temelini oluşturan antibiyotik ve steroidlerin kökeni deneysel hayvan çalışmalarına dayanmaktadır. Antibiyotik tedavisinin amacı zedelene özefagusu bakteriyel invazyondan korumak, steroid kullanımının amacı ise yaranın gerileme gücünü, epitelizasyon hızını ve dolayısıyla yara kontraksiyonunu inhibe etmektir. Ancak üçüncü derece yanıklarda bu tedavi yönteminde etkisiz olduğu ispatlanmıştır (3, 14, 18).

Korazif özefagus yanığı sonrasında striktür gelişen ve kliniğinde yutma güçlüğü saptanan hastaların tedavisinde antegrad ve/veya retrograd dilatasyonlar uygulanır 21 gün aralıklarla 3 ay devam eden dilatasyonların sıklığı alınan cevaba göre azaltılır. 1-2 yıl içinde yanıt alınamayan hastalara miyotomi ile özofagoplasti veya kolon, mide ve jejunum kullanarak özefagus replasmanı yapılır (14, 19, 20). Komplike olmuş (perforasyon ve mediastinit) üçüncü derece özofagus yanıklarında ise önce hastanın hayati tehlikesi giderilmeye çalışılır. Klinik açıdan bu hastalarda ağız, farinks ve larinks yanıkları nedeniyle solunum güçlüğü mevcuttur. Perforasyon ve mediastinit nedeniyle şok tablosu olabilir. Bu tür hastalar çok iyi monitörize edilmeli, sıvı desteğinin yanında endotrakeal entübasyon veya trakeostomi ile solunum desteği sağlanmalıdır. Özefagus perforasyonu gelişen olguların tedavisinde ise servikal özofagostomi ve gastrostomi tercih edilmelidir.

Koroziv özefagus yanıklarının komplikasyonları erken ve geç olmak üzere ikiye ayrılır.

#### **A-Erken dönem komplikasyonlar;**

-Özefagus perforasyonu

- Mediyastinit
- Sepsis

### **B-Geç dönem komplikasyonlar;**

- Striktür
- Trakeo-özofageal fistül
- Psödodivertikül
- Skuamoz hücreli kanser

Sodyum hidroksite maruz bırakılan özefagusta ilk haftada inflamatuvar süreçle birlikte özefagusta harabiyet olduğu ve bu nekrotik fazın onuncu güne kadar devam ettiği deneysel çalışmalarda ispat edilmiştir. Özellikle alkali maddeler likefaksiyon nekrozu sonucu mukoza, submukoza ve muskularis propriada yoğun inflamasyon ve sabunlaşma yapmaktadır. Çevre damarlardaki nekroz sonucu bakteriyel ve fungal kolonizasyonlar meydana gelmektedir. Koroziv maddelerden sıvı olanların yaygın yüzeysel erozif özofajit oluşturduğu izlenirken, granüler yapıda olanların ise daha derine penetre olup orada lokalize halde kaldığı izlenmiştir (4, 12, 14,16, 21).

Koroziv madde içenlerin sadece ¼'ünde Koroziv madde içimine bağlı objektif bulgular mevcuttur. Asitlerin yoğunlukları düşük olduğu için geçiş zamanı kısadır ve özefagus yanığı oluşturma riskleri daha azdır (16, 20).

## **1.6. Kortikosteroidler**

Kortikosteroidler; adrenal korteks (böbrek üstü bezi) tarafından salgılanan steroid yapılı hormonlardır ve antienflamatuvar, antialerjik ve immünoşüpresif etkileri mevcuttur. Bu etkileri dolayısıyla tedavide oldukça sık kullanılırlar. 1849 yılında Adisson böbrek üstü bezinin klinik önemini ortaya çıkarmıştır. Kortizol 1930'lu yıllarda Mason ve arkadaşları tarafından ilk defa adrenal bezde gösterilmiş, 1948'de ise Haris ve arkadaşları tarafından hipotalamo-hipofizer kontrol bulunmuştur. Bundan kısa bir süre sonra Hench ve ark. kortikosteroidlerin antienflamatuvar etkilerini ortaya çıkarmışlardır (17, 22).

### **1.6.1. Adrenal Korteks Hormonları ve Salınımlarında Rol Oynayan Faktörler**

Fizyolojik etkinlik gösteren üç tür steroid hormon adrenal kortekste sentezlenir. Bunlar; bir glukortikoid hormon olan kortizol (hidrokortizon),

minerokortikoid etkinlik gösteren aldesteron, periferde potent androjenlere etki gösteren zayıf etkili androstenodion ve dehidroepiandrosterondur.

Kortikosteroid sentez yolunda doğal olarak oluşan kortikosteron daha çok aldesteron benzeri etkinlik gösterir. Kortikosteron prekürsörü olan 11-dezoksikortikosteron ise mineralokortikoid etkinlik göstermektedir.

Hipotalamo-hipofizer-adrenal aks, adrenal korteks hormonlarının sentez ve salınımını düzenler. Bu sistem insanın strese yanıtının ve sirkadiyen ritmin düzenlenmesi gibi yaşamsal işlevlerde merkezi sinir sistemi ile salgı bezlerinin uyumlu çalışması açısından oldukça önem arzeder.

#### **1.6.1.1.Kortikotropin Salıcı Hormon**

Hipotalamusun paraventriküler nükleusundaki nöronlar en önemli üretim yeridir. Noradrenalin başta olmak üzere asetilkolin, serotonin, arjinin-vazopressin gibi lokal nörotransmitterler hipotalamik kortikotropin salıcı hormon (CRH) sekresyonu ve biyosentezini uyarırlar. Gama aminobütirik asit ve opioid peptitler ise CRH biyosentezini ve sekresyonunu inhibe ederler. Bundan başka hipotalamik CRH'nın kendisi de kısa feed-back yoluyla kendi üretimini inhibe eder (22).

#### **1.6.1.2.Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)**

Adrenokortikotropik hormon (ACTH), adrenal kortekste esas olarak zona fasikülata ve retikularisi uyararak glikokortikoid ve androjenlerin sentez ve salınımlarını artırır. ACTH santral bölgede lokalize ön hipofiz hücrelerinde sentezlenir. Epinefrin, norepinefrin, arjinin-vazopressin, ayrıca opiat peptitler, somatostatin de hipofiz düzeyinde ACTH salınımını uyarır. Ancak asıl uyarıcı olan madde CRH'dır. ACTH salınımını; Beta- endorfinler ve enkefalinler inhibe ederler. Plazma kortizol düzeyinin yükseldiği durumlarda hipotalamus ve hipofizden sırasıyla CRH ve ACTH salınımının inhibisyon mekanizmasını devreye sokan plazma kortizol düzeyinin ani yüksekliğidir.

#### **1.6.2. İmmün Sistem ile Hipotalamo-Hipofizer- Adrenal Aks Arasındaki İlişkiler**

Glikokortikoid hormonlar ile immün sistem arasındaki etkileşim iki yönlüdür. İnflamasyon etkeni olan sitokinler glikokortikoid hormonlar tarafından etkilenirken,

sitokinlerin de Glikokortikoidlerin salgılanmalarını arttırdıkları anlaşılmıştır. İnflamasyon sırasında makrofaj, monosit ve endotelden salgılanan başta IL-1 olmak üzere IL-2, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler hipotalamus nöronlarını, hipofizer kortikotrop hücrelerini ve adrenal korteksin Glikokortikoid sentezleyen hücrelerini uyarak CRH, ACTH ve kortizolün sentez ve salınımını artırırlar. Böylece inflamasyona bağlı stres reaksiyonunu tetikler. Sonuçta immün sistem ile merkezi sinir sistemi arasındaki karşıt düzenleyici sistem, inflamatuvar ve immün sistem aktivasyonundan korunma ve sınırlamada kritik bir mekanizma olarak karşımıza çıkar. Hayvan deneyleri ve romatoid artritli hastalardan elde edilen kanıtlar bu karşıt düzenleyici sistemin defektif aktivasyonunun otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların gelişmesinde predispozan rol oynadığını ileri sürmektedir (22, 23).

### **1.6.3. Glikokortikoidlerin Yapısal Özellikleri**

Kortizol (hidrokortizon), adrenal korteksten salınan temel glikokortikoid hormondur ve kortizonun hidroksilasyonu ile oluşur. Kortizol ve kortizon gibi doğal Glikokortikoidler, antiinflamatuvar etkinliklerinin yanında belirgin mineralokortikoid etki de gösterirler. Bu hormonların vücutta üretilmemesi halinde uygulanan yerine koyma tedavisi dışında kalan endikasyonlarda bu özellikleri vücutta önemli yan etki oluşmasına sebebiyet verir. Bu durumun önüne geçmesi için mineralokortikoid etkinliği çok düşük veya hemen hemen hiç olmayan yeni glikokortikoidlerin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Kortizolün majör sentetik analogları:

- Prednizon
- Prednizolon
- Metilprednizolon
- Triamsinolon
- Deksametazon
- Deflazakot

Kortizolün kimyasal yapısında oluşturulan değişikliklerle bu sentetik analogların kortikosteroid reseptörlerine afinitesi, emilim hızları, plazma proteinlerine bağlanma özellikleri, metabolizma ve atılım hızları ve dolayısıyla da plazma yarılanma ömürleri, membranlardan permeabilite özellikleri değişmiştir.

Kortikosteroidler relatif sodyum tutucu potansiyelleri ve karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkileri temelinde gruplandırılırlar (24). Karbonhidrat metabolizması üzerindeki etki potansiyelleri antienflamatuar etkinlikleri ile paralellik gösterir. Bu etkinlik potansiyelleri kortikosteroidlerin mineralokortikoidler ve glikokortikoidler olmak üzere iki temel gruba ayrılmasının nedenidir.

#### **1.6.4. Kortikosteroid Etki Mekanizması**

Kortikosteroidler etkilerini temel olarak kendi reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Bu reseptörler protein yapıdadır. Serbest formdaki kortikosteroid hormonlar ve ilaçlar, hedef hücrelerde hücre membranını aşip sitoplazmik kortikosteroid reseptöre bağlanırlar. Kortikosteroid–reseptör kompleksi konformasyonel değişikliğe uğrar ve stoplazmadan ayrılarak nükleusa doğru hareket eder. Nükleusta kromatinin spesifik bölgesine reversibl olarak bağlanır. Bu olay çeşitli enzim veya proteinleri kodlayan mRNA üretimiyle sonuçlanır. Bu şekilde hormonal etkiler oluşur (22, 24).

Glikokortikoidler hedef hücrelerde fonksiyonel önemi olan enzimleri ve proteinleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu genellikle attırırlar. Ancak glikokortikoidler az sayıdaki protein türlerini kodlayan genleri de inhibe edebilirler. Bu kural dışı inhibitör etkinin lipokortin gibi inhibitör proteinlerin sentezinin arttırılması ile oluşabileceği tahmin edilmektedir.

#### **1.6.5. Kortikosteroidlerin Farmakolojik Etkileri ve Fizyolojik İşlevleri.**

Kortikosteroidlerin temel görevi vucutta sıvı–elektrolit dengesini düzenleyip kardiyovasküler, immün, böbrek, kas-iskelet sistemi, endokrin ve sinir sistemlerinin normal fonksiyonlarını devam ettirmektir. İmmunsupresif ve antienflamatuar etkileri ise bu grup ilaçların farmakolojik ajan olarak kullanımında en önemli nedendir (23).

Kortikosteroidler vücutta çok sayıda ve yaygın fizyolojik etki oluştururlar. Bu etkilerini karbonhidrat, protein ve lipit metabolizması üzerine gösterirler.

### **1.6.6. Glikokortikoid Tedavisinin Yan Etkileri**

Kortikosteroidler uygulama süresi ve kullanım dozuna bağlı olarak bir takım yan etkilere neden olur. Fizyolojik konsantrasyonların üzerindeki Glikokortikoid uygulamaları řu yan etkileri oluşturur:

- Miyopati,
- Katarakt,
- Osteoporoz,
- Osteonekroz,
- Büyümenin inhibisyonu,
- Adrenal yetmezlik.

### **1.6.7. Deksametazon:**

Kimyaca 9 alfa-fluoro-16 alfa-metilprednizolon'dur. Ağız yoluyla tablet şeklinde kullanılır. Plazmadaki yarılanma ömrü üç saat kadardır. Plazma proteinlerine en az bağlı olan glukokortikoiddir (23)

### **1.6.8. Prednizolon**

Kimyasal yapısı delta-1 hidrokortizondur. Genellikle %0,25 veya 0,5 oranında ilaç içeren lokal uygulamaya özgü krem, pomad ve losyon şeklinde preparatları vardır (23).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Deneklerin Hazırlanması

Bu çalışma 23.08.2011 tarih 109 sayılı karar ve 08 nolu Etik Kurul onayının alınmasını takiben Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde (FÜDAM) gerçekleştirildi. Çalışmada vücut ağırlıkları 250-330 gr arasında değişen Straples Dawley türü 26 adet rat kullanıldı. Deney sonuna kadar ratlar üç adet 8'er li, bir adet 2'li olmak üzere toplam 4 grup halinde kafeslerde tutuldu. Kontrol grubu olan 1. Grupta 2 adet rat olma sebebi bu gruba her hangi bir medikal tedavi uygulanmamış olmasıdır. Ratların bakımında standart pellet yemi ve şehir içme suyu kullanıldı. Denekler sabit sıcaklık ve rutubet altında korundular. Ratlar Koroziv özefagus yanığı (KÖY) oluşturulmadan önce ve cerrahi öncesi 12 saat aç bırakıldı.

### 2.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması

Denekler dört gruba ayrıldı.

**Grup I (Kontrol grubu) :** Bu gruptaki deneklerin 1 cm'lik özefagus segmentinin lümeninin içi 1 ml serum fizyolojik ile yıkandı (n=2).

**Grup II (Alkali özefagus yanığı oluşturulan grup):** Bu gruptaki deneklerin lümeninin içine 1 ml. %50'lik NaOH verildi, 180 saniye beklendi ve daha sonra NaOH geri alınarak 60 saniye süre ile bu boşluk distile su ile yıkandı. Alkali özefagus yanığı oluşturulan bu gruba intramusküler antibiyotik (ampisilin 150 mg/kg gün) verildi (n=8).

**Grup III (Alkali özefagus yanığı oluşturularak deksametazon verilen grup):** Bu gruptaki deneklere oluşturulan özefagus yanığını takiben deksametazon (1 mg/kg gün) intramural (özefagus duvarı içerisine) verildi. İkinci grupta uygulanan antibiyotik rejimi bu gruba da uygulandı (n=8).

**Grup IV (Alkali özefagus yanığı oluşturularak prednizolon verilen grup):** Bu gruptaki deneklere özefagus yanığını takiben prednizolon (1 mg/kg gün) intramural (özefagus duvarı içerisine) verildi. İkinci grupta uygulanan antibiyotik rejimi bu gruba da uygulandı (n=8).

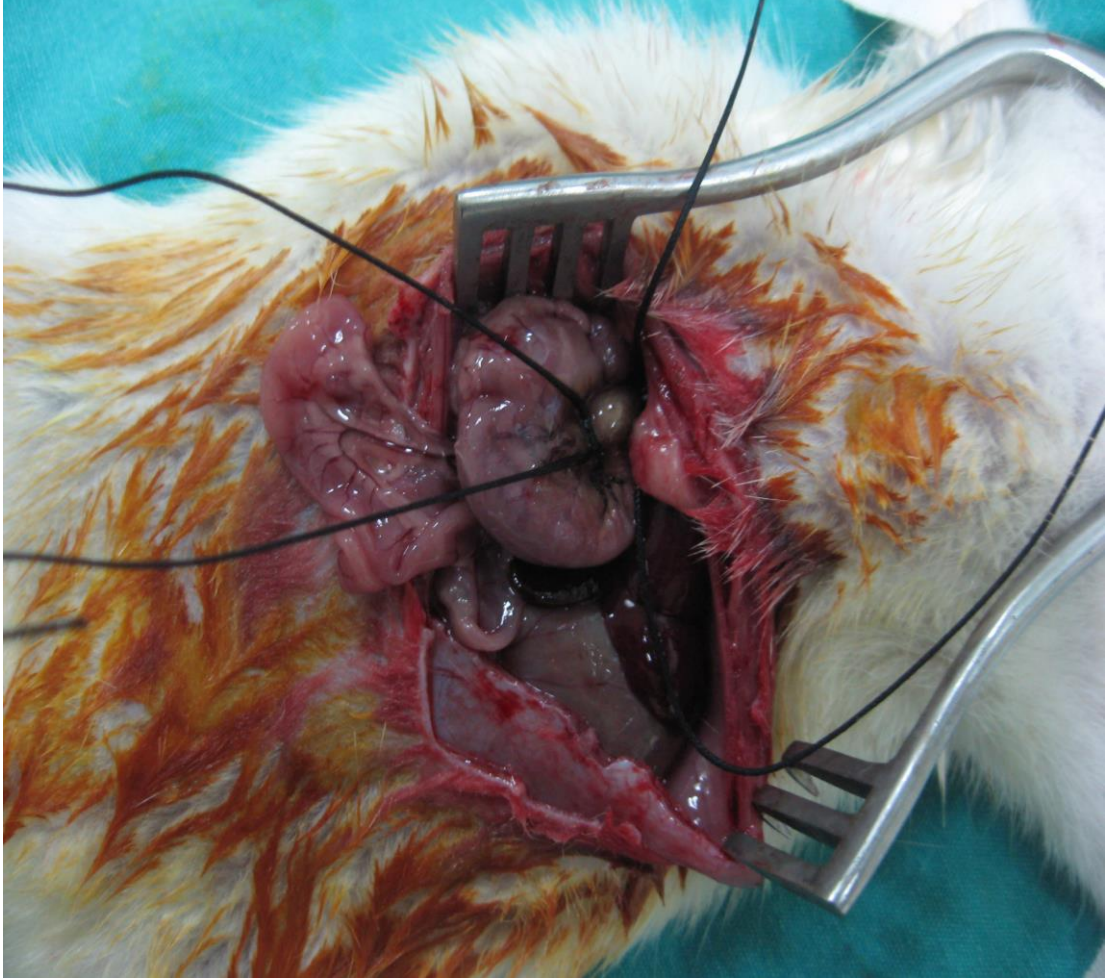


**Şekil 3.** Ratların gruplara ayrılması

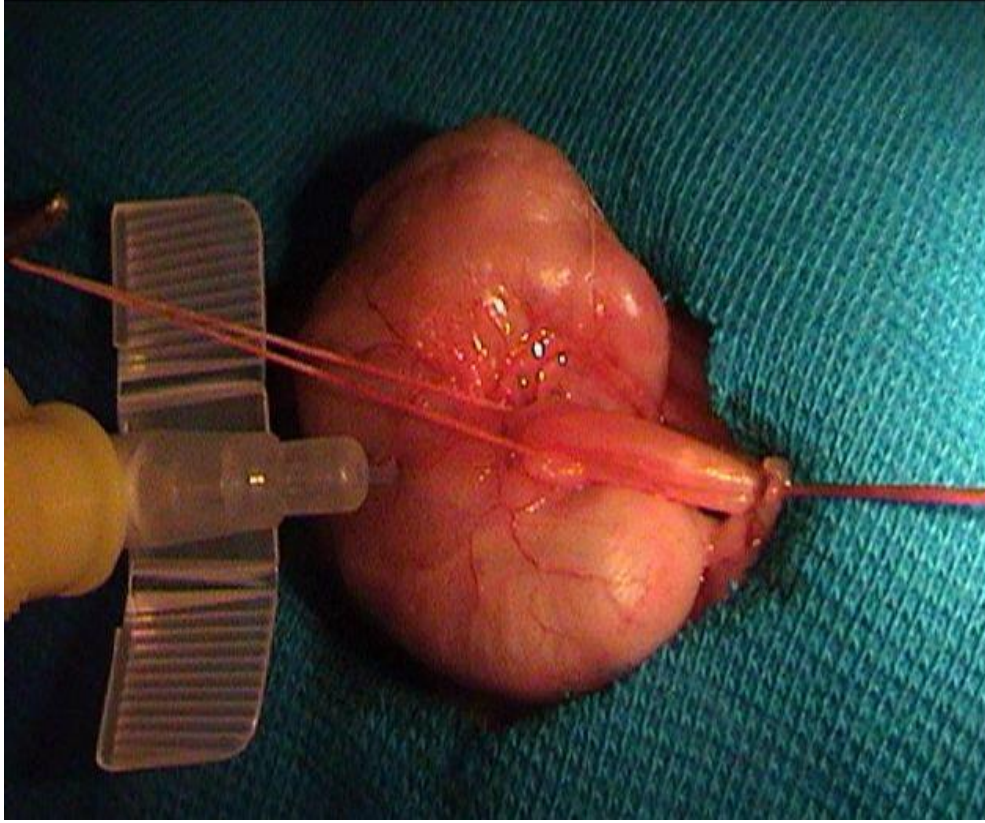
### **2.3. Koroziv Özefagus Yanığı Modeli**

Çalışmamızda Gehanno ve ark. (10) tarif ettiği Koroziv özofajitine benzer şekilde KÖY oluşturuldu. Tüm ratlar işlemden önce 12 saat aç bırakıldı ve tüm ratların işlem öncesi ağırlıkları tartıldı. Anestezi esnasında, ketamin HCL (90 mg/kg) ve Xylazine (10 mg/kg) intramuskuler olarak kullanılarak anestezileri sağlandı. Ratlar düz bir zemin üzerine supin pozisyonunda yatırılarak dört ekstremiteden bez flasterlerle tespit edildi. Karın cildi traşlandıktan sonra %10 alkol-iyot ile temizlendi. Göbek üstü median laparotomi ile batına girildi. Abdominal özefagus çevresindeki bantlardan serbestleştirilerek izole edildi. 1,5 cm'lik distal özefagus proksimalinden geçici olarak 2/0 ipek sütürle bağlandı. Distal özefagus distalinden yine geçici olarak 2/0 ipek sütürle bağlandıktan sonra Grup I'deki deneklere 1 ml serum fizyolojik verildi. Grup II, III ve IV'deki deneklere 1 ml %50 NaOH verildi, 180 saniye beklendi ve KÖY oluşturuldu. Daha sonra NaOH geri alınarak 60 saniye süreyle

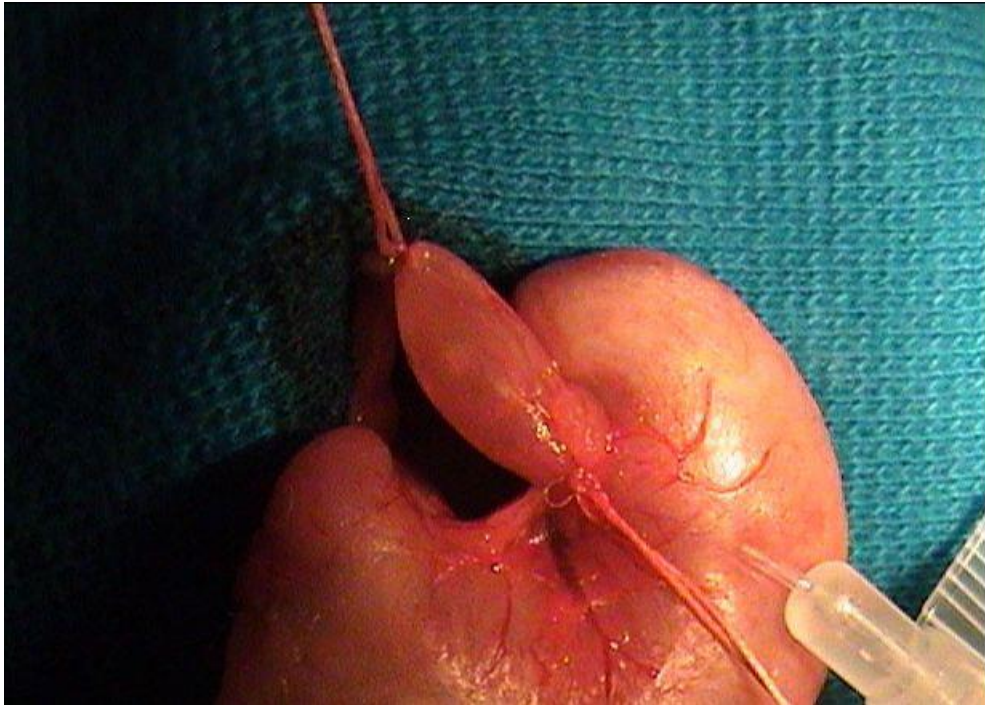
distal özefagus ları distile su ile yıkanan distal Özefagusun proksimal ve distalini kapatan düğümler açıldı. Batın tam kat olarak devamlı 2/0 vcryl suturele kapatıldı. Cilt kontunü 2/0 prolent suturele kapatıldı. Tüm ratlar işlemden 6 saat sonra çeşme suyu ve önceden ıslatılmış pellet yemler ile beslendi.



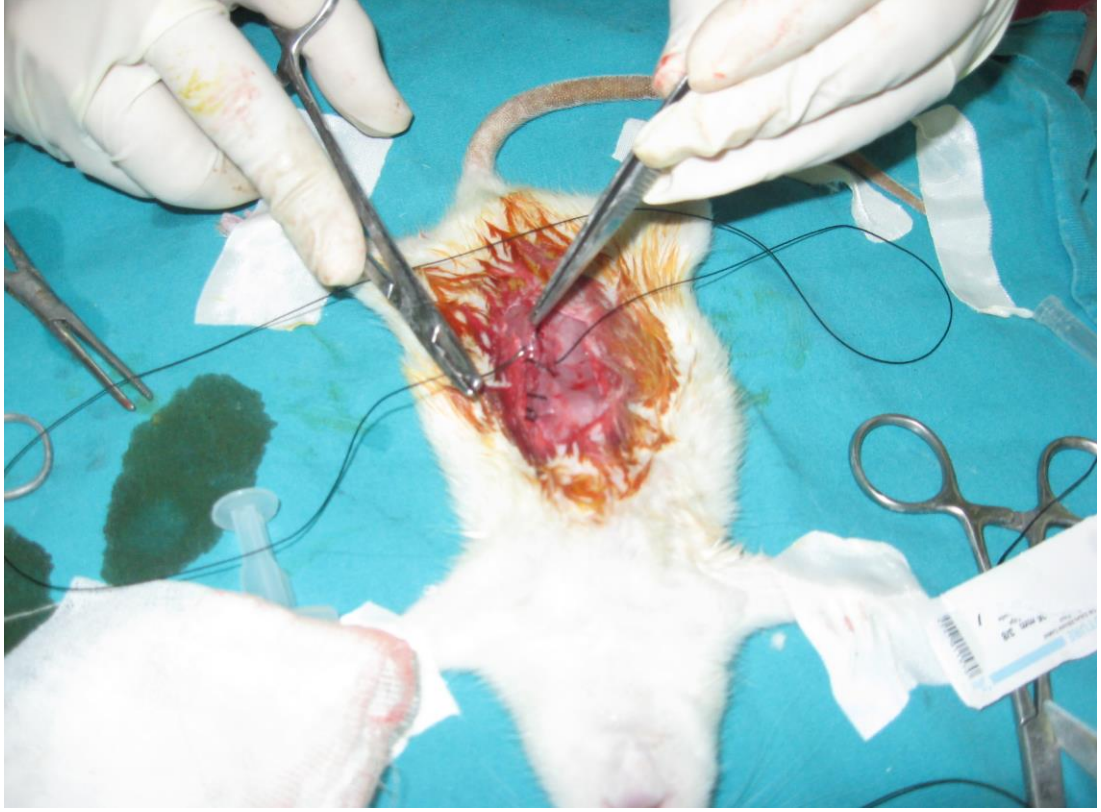
**Şekil 4.** Ratların distal özefaguslarının ortaya çıkarılması, proksimalden ve distalden geçici olarak 2/ 0 no ipek stürlerle bağlanması



Şekil 5. 22 Gauge kanül ile mideden özefagusa ulaşılması



Şekil 6. Deney solüsyonunun distal özefagus içine verilmesi



**Şekil 7.** Ratların batın insizyonlarının 2/0 vcryl sütürle kapatılması

Kontrol grubu hariç diğer tüm gruplara KÖY oluşturulduktan sonra parenteral antibiyotik (ampisilin 150 mg/kg/gün) verildi. Grup II ratlara parenteral antibiyotik tedavisinden başka bir tedavi uygulanmadı. Grup III'deki ratlara KÖY oluşturulduktan sonra parenteral antibiyotik ve intramural deksametazon (1 mg/kg/gün) verildi. Grup IV'deki ratlara ise parenteral antibiyotik ve intramural prednizolon (1 mg/kg/gün) verildi.

Toplam 26 rat çalışmaya alındı. Ratların tümüne çalışmanın 21. gününde batın cildi traşı yapıldı. Dekapitonaj sonrası göbek üstü mediyan insizyonla karına girildi. Abdominal yapışıklıklar ayrıldıktan sonra distal özefagus izole edildi. Yaklaşık 1,5 cm'lik abdominal özefagus dokusu histopatolojik inceleme için alınarak %10'luk tamponlu nötral formalinde 24 saat süre ile tespit edildi.

#### **2.4. Histopatolojik İnceleme**

Cerrahi olarak eski insizyon hattından abdomene ulaşılarak çıkarılan histopatolojik değerlendirme yapılacak her gruptaki ratların distal özefagus dokusu,

% 10'lık tamponlu nötral formalinde tespit edilip parafinlenerek kesitleri alındı. Özefagus kesitleri Hematoksilen Eosin (HE) ile boyanarak incelendi. Her bir grup için submukoza kollojen artışı, muskularis mukoza hasarı ve tunika muskularis hasarı olmak üzere toplam 3 kriter 0–2 puan verilerek değerlendirildi.

**Tablo 1.** Histopatolojik değerlendirme

<b>Değerlendirme parametreleri</b>	<b>Skorlar</b>
Submukozal kollajen artışı	
Yok	0
Muskularis mukoza kalınlığının 2 katına ulaşan artış	1
Muskularis mukoza kalınlığının 2 katından fazla artış	2
Muskularis mukoza hasarı	
Yok	0
Var	1
Tunica muskularis hasarı	
Yok	0
Tunica muskularise ilerleyen kollojen artışı	1
Tunica muskularisi ortadan kaldıran kollojen artışı	2

### **2.5. İstatistiksel Analiz**

Özefagusun histopatolojik değerlendirilmesi, grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney–U testi kullanılmıştır.  $p < 0,0001$  değerleri anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

### 3. BULGULAR

Deneklerden grup I'deki ratlardan ölen olmadı.

Deneklerden Grup II'deki ratlardan biri işlemden sonra üçüncü günde, diğeri ise onbirinci günde öldü. Üçüncü günde ölen ratın abdominal Özefagusunda makroskopik ve mikroskopik incelemelerde tam tabaka nekroz geliştiği saptandı. Onbirinci günde ölen ratta ise ileri derecede darlık geliştiği saptandı.

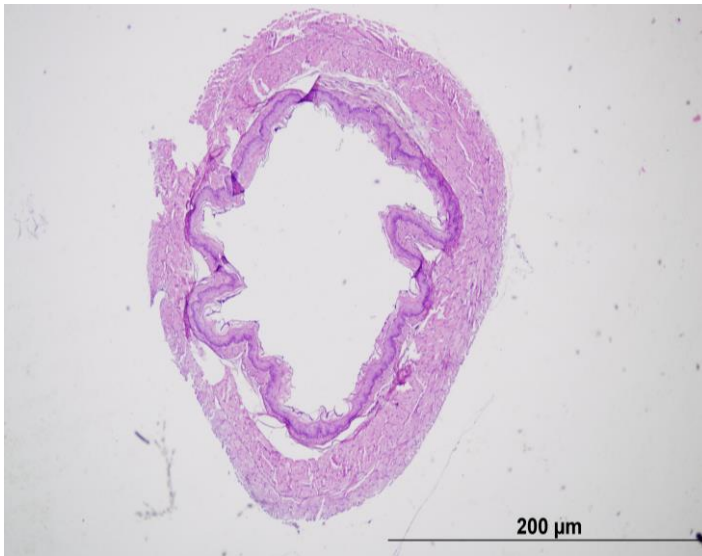
Deneklerden Grup III'deki ratlardan biri 2. günde, biri de 4. günde öldü. Yapılan makroskopik ve mikroskopik incelemelerde ratların her ikisinin de abdominal özefaguslarında tam tabaka nekroz geliştiği görüldü.

Deneklerden Grup IV'de ise bir rat ikinci günde biri de 3. günde öldü. Bu ratların abdominal Özefagusunun makroskopik ve mikroskopik incelemesinde yine tam tabaka nekroz olduğu saptandı.

**Tablo 2.** Grup I ratların histopatolojik değerlendirilmesi

Rat	Submukoza Kollejen Artışı	Muskularis Mukoza Hasarı	Tunika Muskularis Hasarı
1	0	0	0
2	0	0	0

Histopatolojik inceleme sonucu, Grup I ratların hiçbirinde submukoza kollojen artışı, muskularis mukoza hasarı ve tunika muskularis hasarı gelişmediği görüldü.



**Şekil 8.** Grup I ratlarda Özefagusun normal histolojik görünümü (H-E X 200).

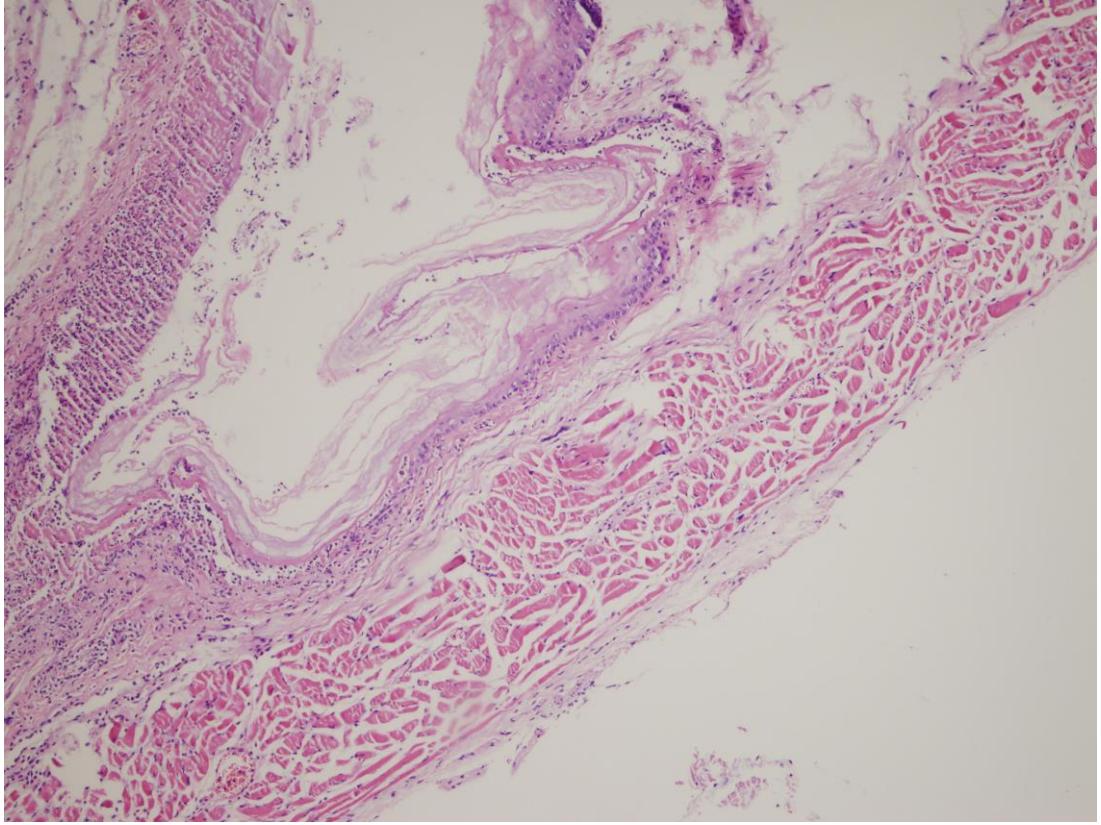
**Tablo 3.** Grup II ratların histopatolojik değerlendirilmesi

<b>Rat</b>	<b>Submukoza Kollejen Artışı</b>	<b>Muskularis Mukoza Hasarı</b>	<b>Tunika Muskularis Hasarı</b>
1	0	1	1
2	0	1	2
3	2	1	2
4	2	1	1
5	2	1	1
6	1	1	2
7	1	1	1
8	1	1	1

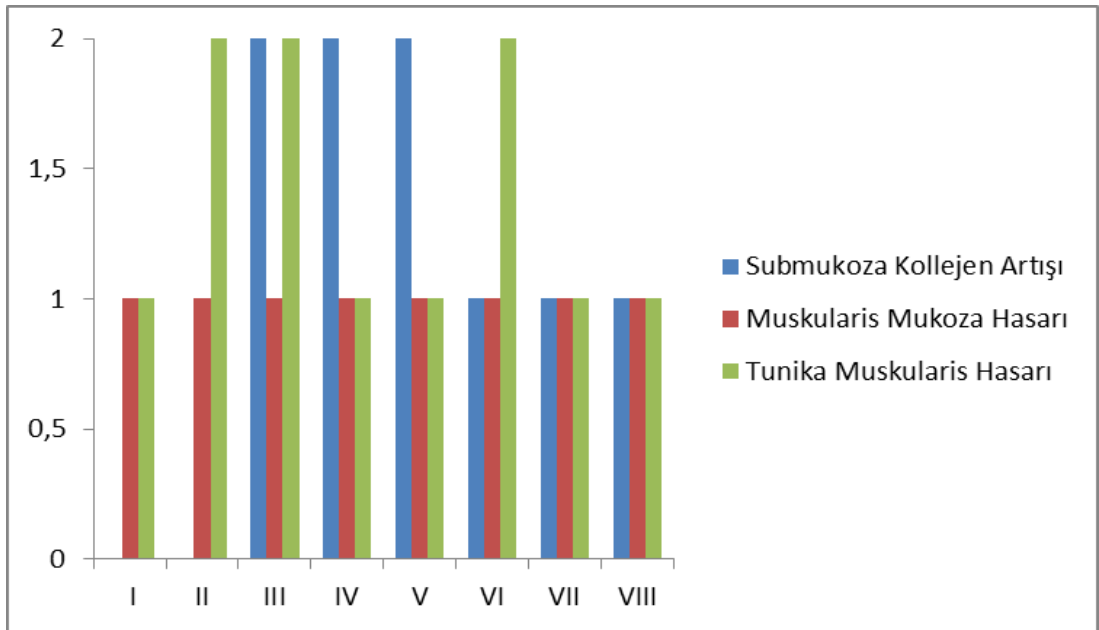
Grup II ratların histopatolojik incelenmesinde üç ratta submukoza kollojen artışının 2 katından fazla olduğu, üç ratta 2 katına ulaştığı 2 ratta da submukoza kollojen artışının olmadığı, muskularis mukoza hasarının tüm ratlarda olduğu, 3 ratta muskularis mukozayı ortadan kaldıran kollojen artışının olduğu, 5 ratta muskularis mukozaya ulaşan kollojen artışı olduğu izlendi.



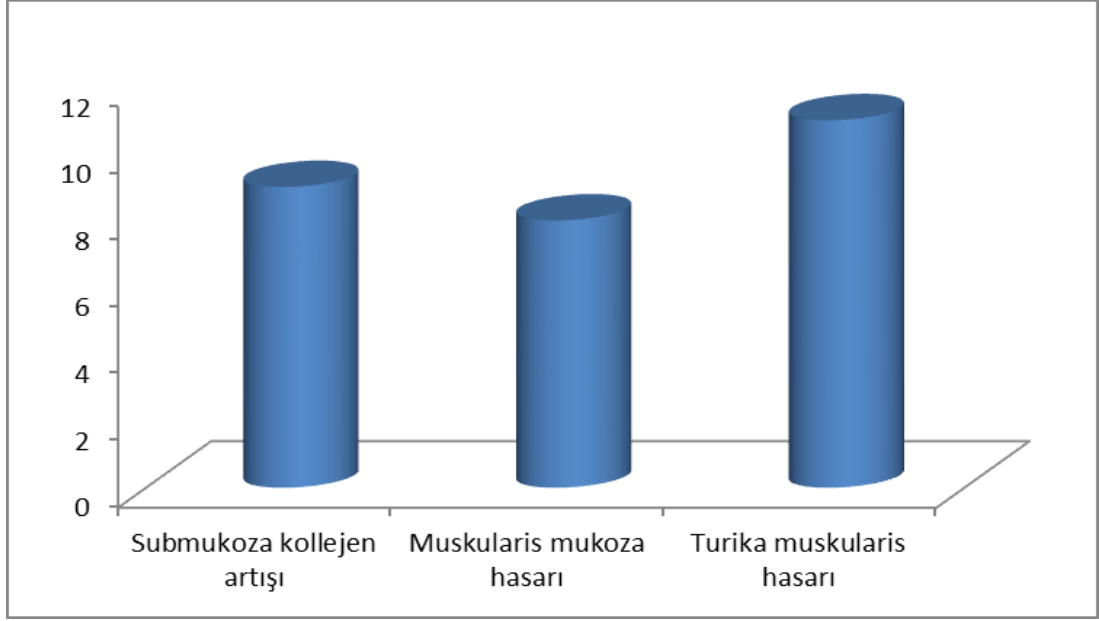
**Şekil 9.** Grup II ratların özefagus segmentlerinin sagittal görünümü



Şekil 10. Grup II ratların Özefagusunda kollajen artışı ve mukozal hasar görünümü



Şekil 11. Grup II deneklerin histopatolojik değerlendirme parametrelerinin grafik analizi

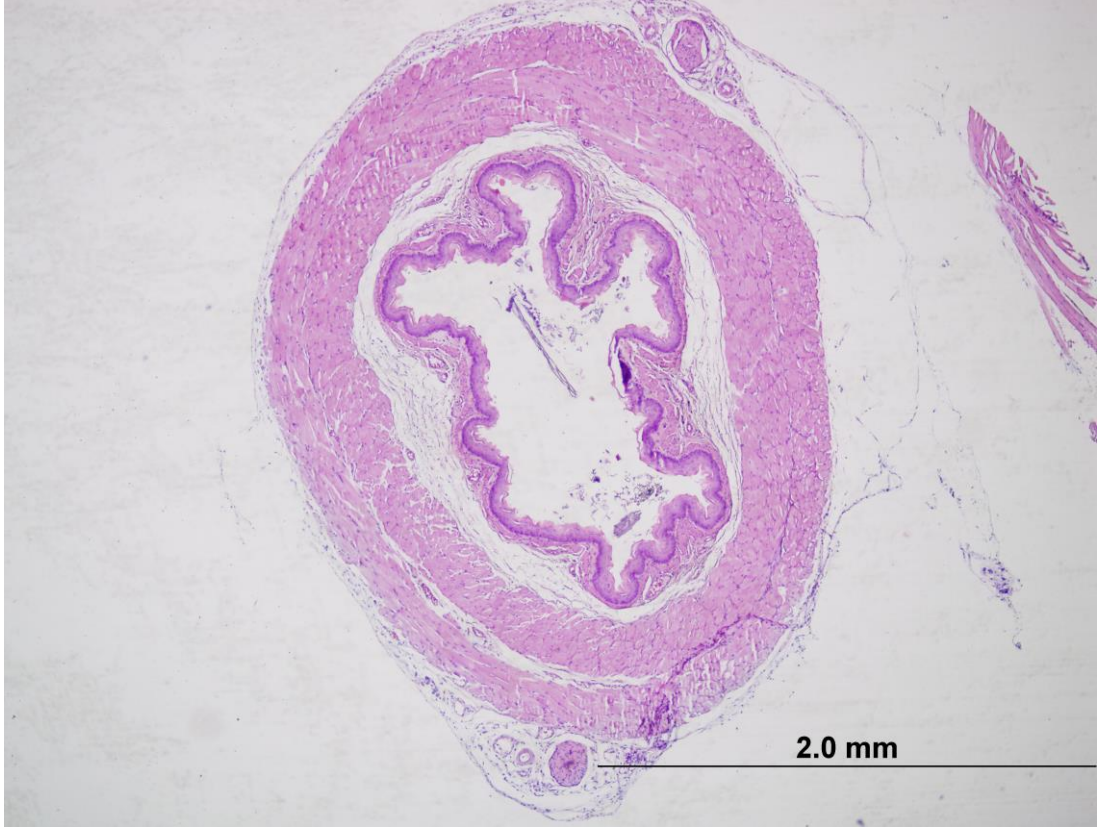


**Şekil 12.** Grup II deneklerin histopatolojik değerlendirme parametreleri olarak hazırlanmış Tablo 3’de belirtilen değerlerin toplamı.

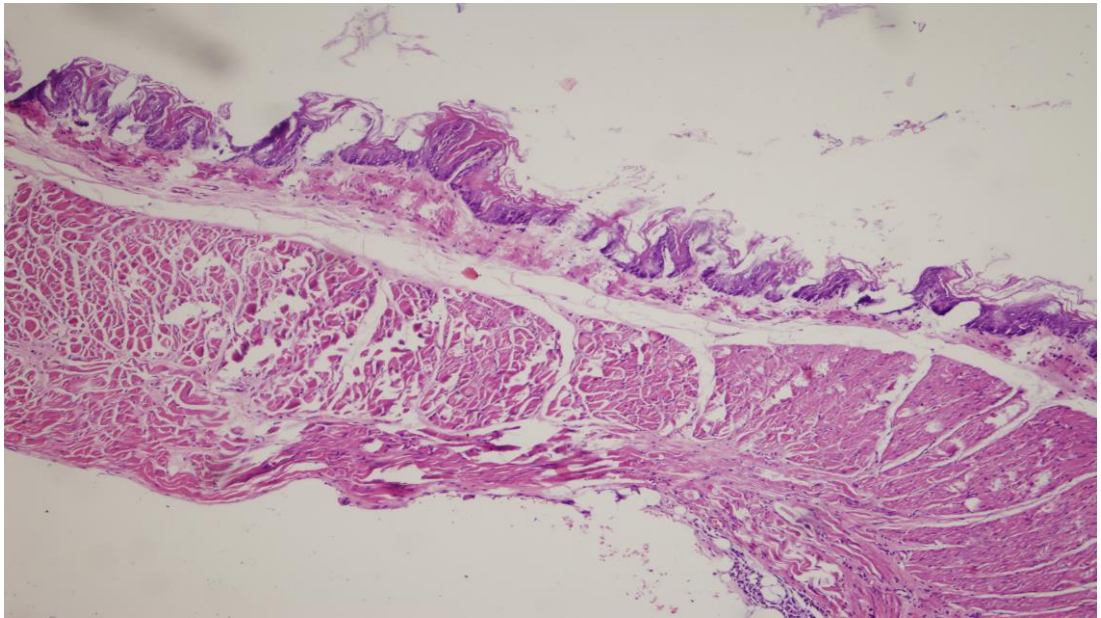
**Tablo 4.** Grup III ratların histopatolojik değerlendirilmesi

	<b>Submukoza Kollejen Artışı</b>	<b>Muskularis Mukoza Hasarı</b>	<b>Tunika Muskularis Hasarı</b>
1	0	1	1
2	1	0	0
3	1	0	0
4	1	0	0
5	0	0	0
6	1	0	1
7	1	1	0
8	0	1	0

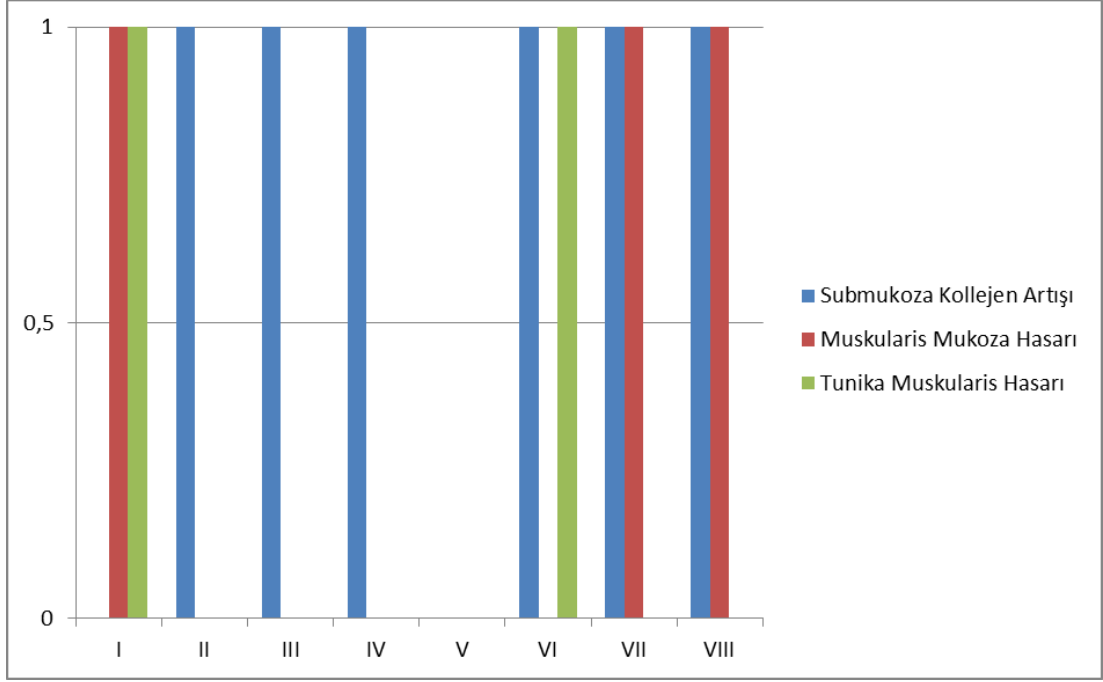
Grup III ratların histopatolojik incelenmesinde üç ratta submukoza kollejen artışının olmadığı, diğer ratlarda ise muskularis mukoza kalınlığında 2 katına ulaşan artış olduğu saptandı. Muskularis mukoza hasarının üç ratta olduğu, diğer ratlarda olmadığı görüldü. İki ratta tunika muskularise kadar ilerleyen kollejen artışı olduğu gözlemlendi.



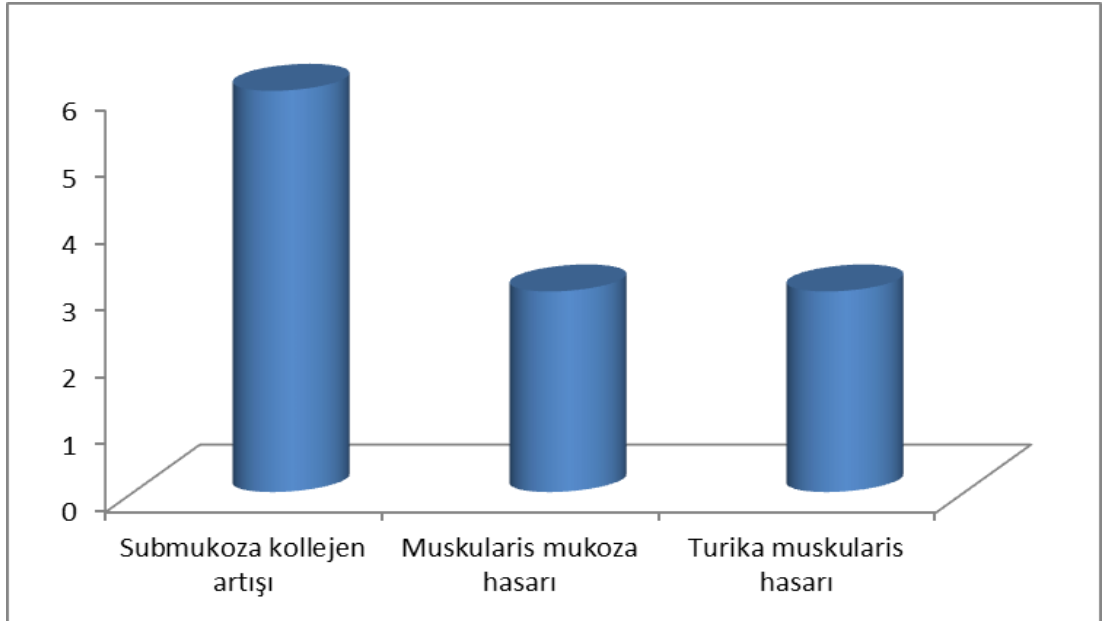
**Şekil 13.** Grup III ratların özefagus segmentlerinin sagittal görünümü



**Şekil 14.** Grup III ratların Özefagusunda (normale yakın) histolojik görünüm. Mukozal hasar ve kollajen oluşumunda azalma görünümü (H-E X 200).



**Şekil 15.** Grup III deneklerin histopatolojik parametrelerin grafik analizi

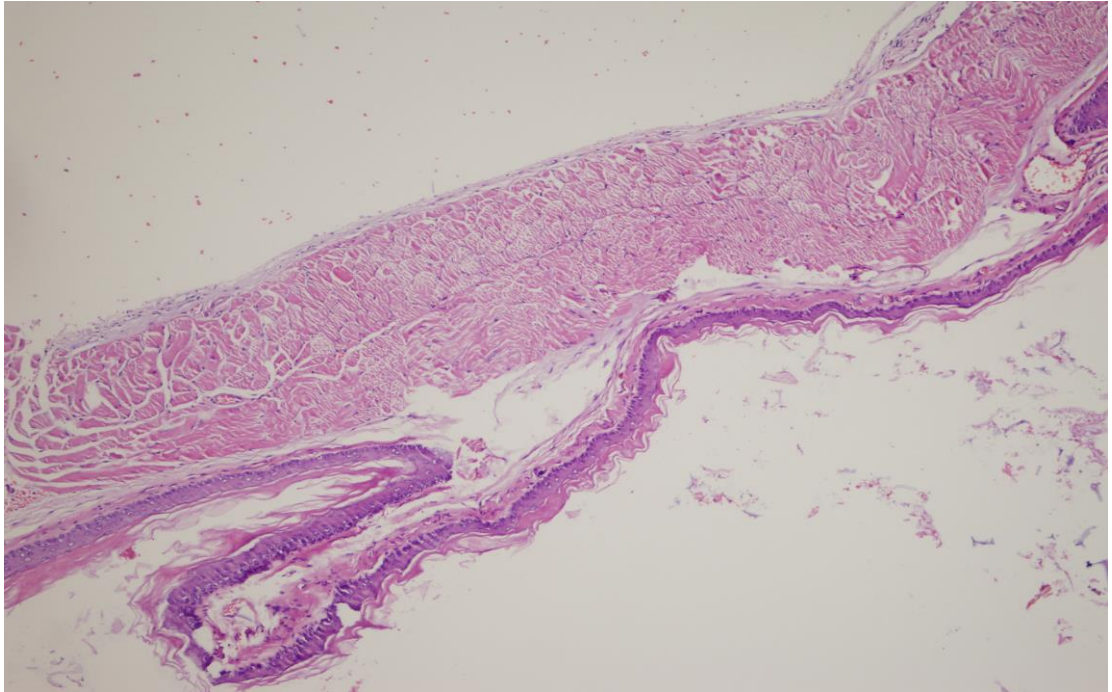


**Şekil 16.** Grup III deneklerin histopatolojik değerlendirme parametreleri olarak hazırlanmış Tablo 4’de belirtilen değerlerin toplamı.

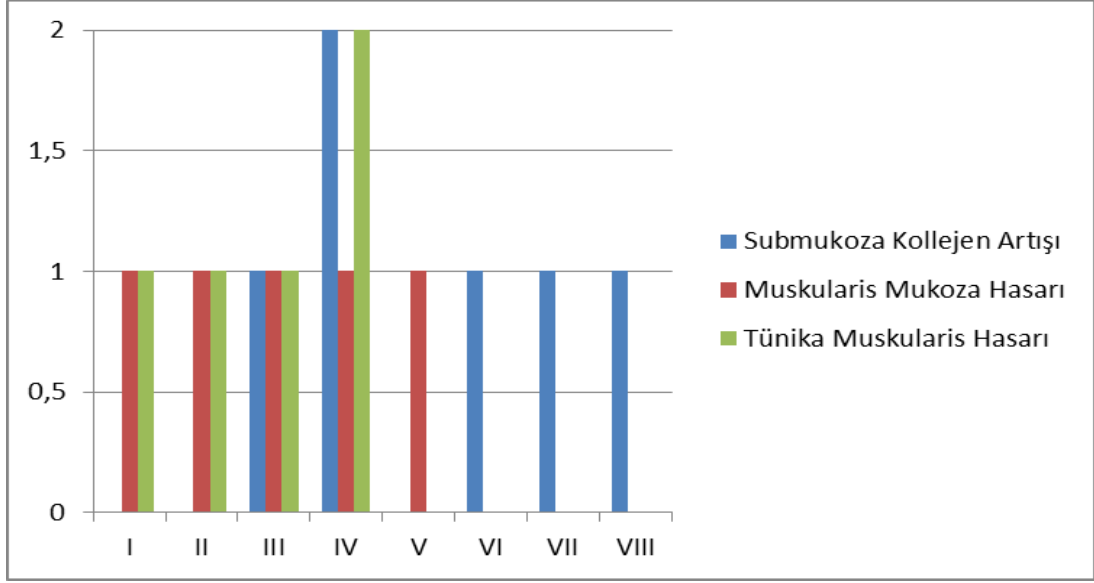
**Tablo 5.** Grup IV ratların histopatolojik değerlendirilmesi

	<b>Submukoza</b>	<b>Muskularis</b>	<b>Tünika Muskularis</b>
	<b>Kollajen Artışı</b>	<b>Mukoza Hasarı</b>	<b>Hasarı</b>
I	0	1	1
II	0	1	1
III	1	1	1
IV	2	1	2
V	0	1	0
VI	1	0	0
VII	1	0	0
VIII	1	0	0

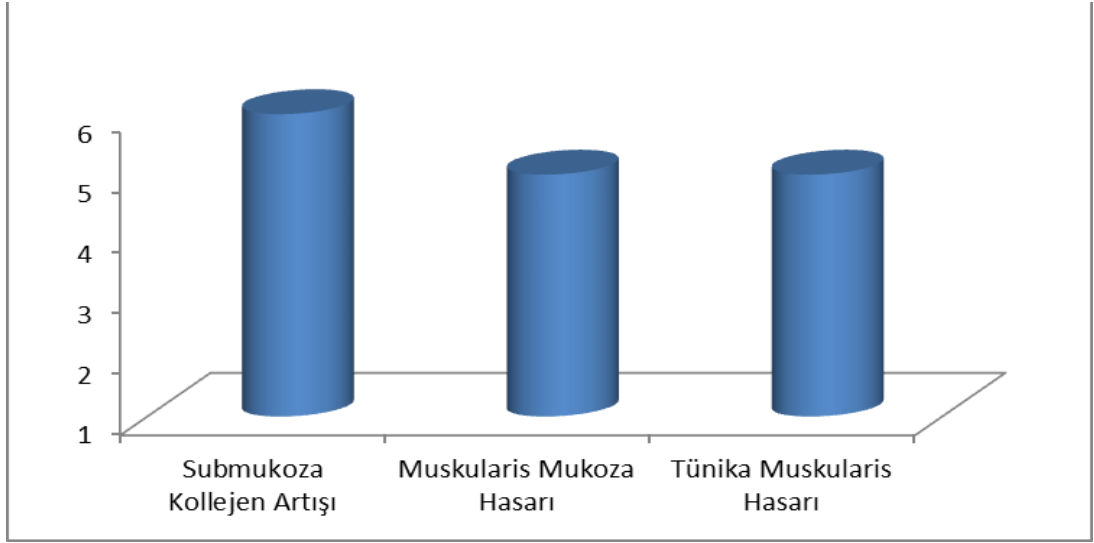
Histopatolojik incelemede Grup IV'e ait ratlardan; 4 ratta submukoza kollajen artışının iki katına çıktığı, 1 ratta iki katından fazla olduğu, muskularis mukoza hasarının 5 ratta olduğu, 3 ratta tunika muskularise kadar ilerleyen kollajen artışının olduğu 1 ratta tunika muskularisi ortadan kaldıran kollajen artışı olduğu tesbit edildi.



**Şekil 17.** Grup IV deneklerin özefagus hasarındaki hafif azalmanın histopatolojik görünümü (H-E X 200).



**Şekil 18.** Grup IV deneklerin histopatolojik değerlendirme parametrelerinin grafik analizi.



**Şekil 19.** Grup IV deneklerin histopatolojik değerlendirme parametrelerinin olarak hazırlanmış Tablo 5’de belirtilen değerlerin toplamı.

**Tablo 6.** Grup II ve Grup I karşılaştırılması

Grup II-I	<i>p</i>
Submukoza kollajen artışı	<0,0001
Muskularis mukoza hasarı	<0,0001
Tünika muskularis hasarı	<0,0001

Grup II ratlar, Grup I ratlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede submukozal kollojen artışı olduğu saptandı ( $p<0,0001$ ). Muskularis mukoza hasarı Grup I ile karşılaştırıldığında Grup II'de istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı ( $p<0,0001$ ). Grup II ratlar, Grup I ratlarla tunika muskularis hasarı ile karşılaştırıldığında Grup II 'de hasarın önemli derecede olduğu görüldü ( $p<0,0001$ ).

**Tablo 7.** Grup III ve Grup I karşılaştırılması

<b>Grup III-I</b>	<b>p</b>
Submukozal kollajen artışı	<0,0001
Muskularis mukoza hasarı	<0,0001
Tunika muskularis hasarı	<0,0001

Grup III ratların histopatolojik parametreleri Grup I ratların histopatolojik parametreleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Submukozal kollojen artışı Grup III ratlarda daha fazla olmuştu ( $p<0,0001$ ). Muskularis mukoza hasarı da yine Grup III ratlarda anlamlı derecede daha fazlaydı ( $p<0,0001$ ). Grup III Grup I ile karşılaştırıldığında tunika muskularis hasarının grup III'de daha fazla olduğu saptandı ( $p<0,0001$ ).

**Tablo 8.** Grup III ve Grup II karşılaştırılması

<b>Grup III-II</b>	<b>p</b>
Submukozal kollojen artışı	<0,0001
Muskularis mukoza hasarı	<0,0001
Tunika muskularis hasarı	<0,0001

Grup III, Grup II ratlarla her üç parametre açısından karşılaştırıldığında Grup III'de lezyonların daha az geliştiği ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p<0,0001$ ).

**Tablo 9.** Grup IV ve Grup I karşılaştırılması

<b>Grup IV-I</b>	<b>p</b>
Submukozal kollojen artışı	<0,0001
Muskularis mukoza hasarı	<0,0001
Tunika muskularis hasarı	<0,0001

Grup IV ratlar, Grup I ratlarla karşılaştırıldığında submukozal kollojen artışı, muskularis mukoza artışı ve tunika muskularis artışının Grup IV ratlarda daha fazla olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ).

**Tablo 10.** Grup IV ve Grup II karşılaştırılması

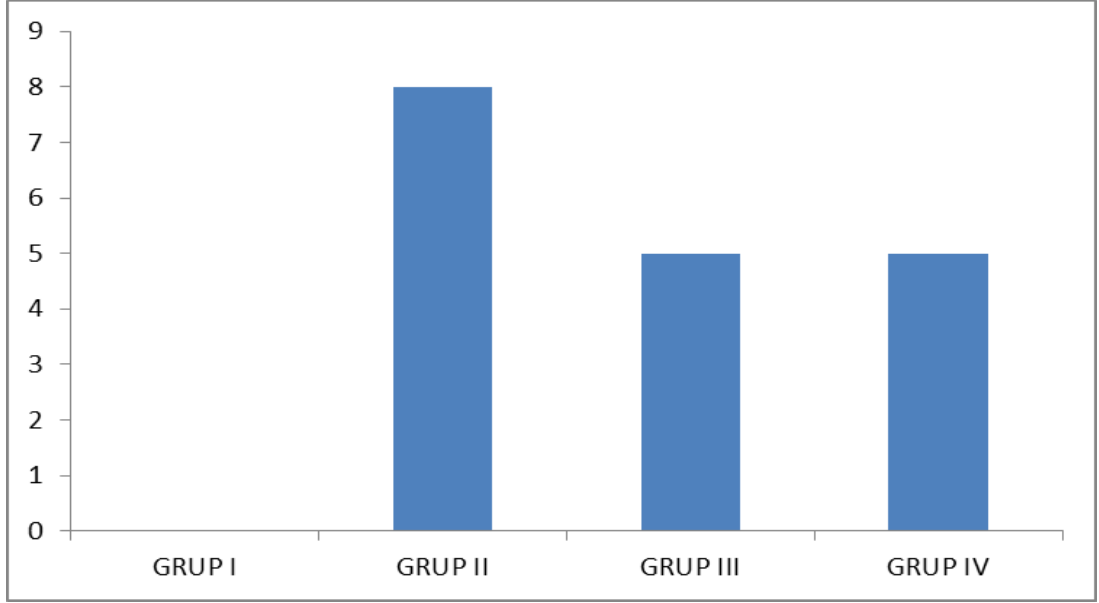
<b>Grup IV-II</b>	<b>p</b>
Submukozal kollojen artışı	$>0,05$
Muskularis mukoza hasarı	$<0,0001$
Tunika muskularis hasarı	$<0,0001$

Grup IV ratlarla Grup II ratların karşılaştırılmasında; muskularis mukoza artışı istatistiksel olarak Grup II ratlarda daha fazla olmuştu ( $p < 0,0001$ ). Aynı şekilde tunika muskularis hasarı da Grup II ratlarda daha fazla gerçekleşmişti ( $p < 0,0001$ ). Submukozal kollojen artışı açısından her iki grup arasında fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 11.** Grup III ve Grup IV karşılaştırılması

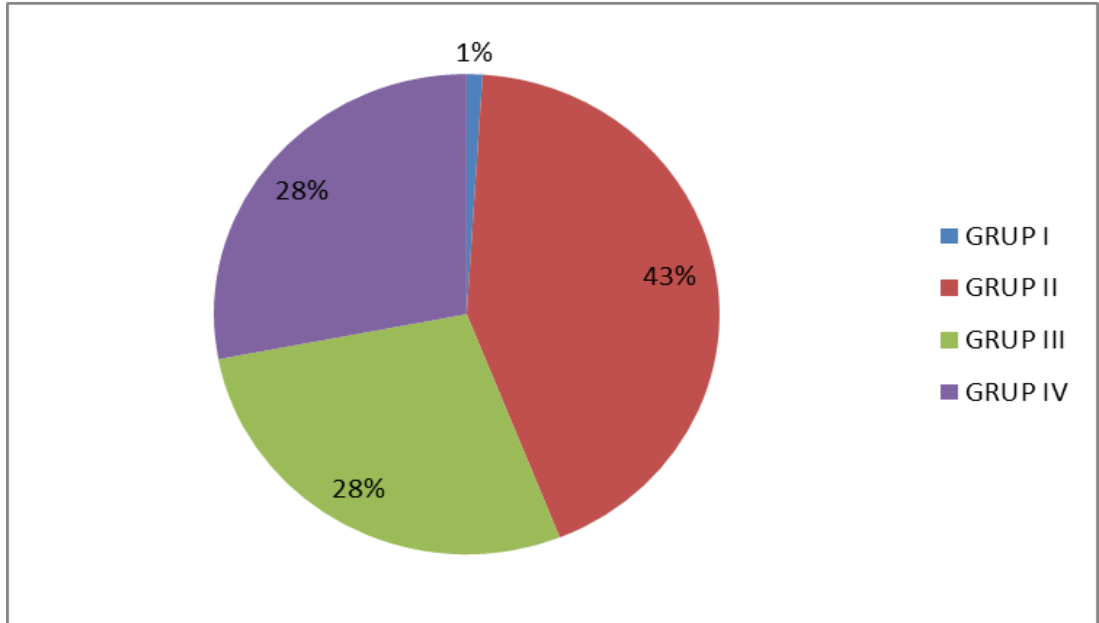
<b>Grup III-IV</b>	<b>p</b>
Submukozal kollojen artışı	$<0,0001$
Muskularis mukoza hasarı	$>0,05$
Tunika muskularis hasarı	$>0,05$

Grup III ile Grup IV arasında submukozal kollojen artışı yönünden anlamlı fark olduğu, Grup III'de kollajen artışının daha az geliştiği saptandı. Muskularis mukoza artışı ve tunika muskularis artışı yönünden her iki grup arasında fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ,  $p > 0,05$ ).



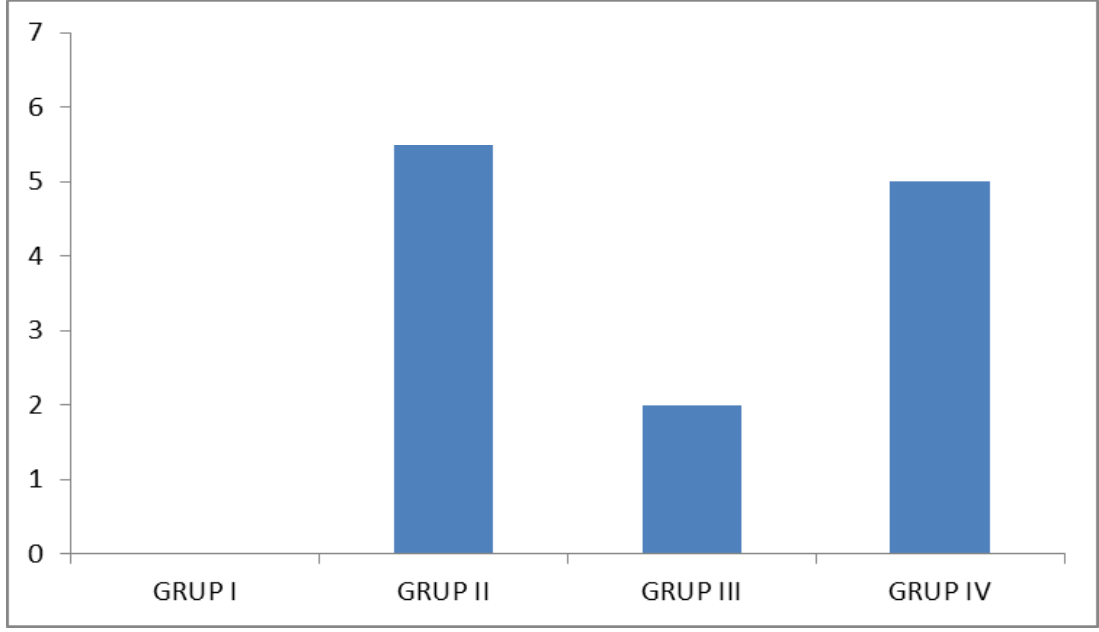
**Şekil 20.** Gruplar arası submukozal kollajen artışı miktar grafiği

Grup I’de submukozal kollojen artışının olmadığı, hasarın en fazla Grup II’de oluştuğu görülmektedir.



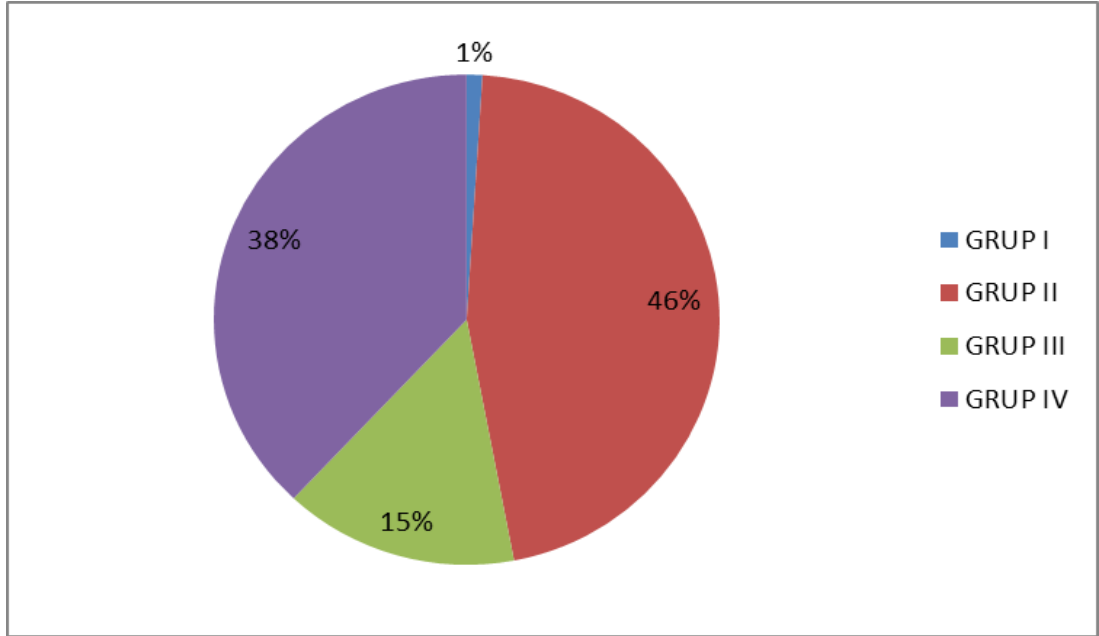
**Şekil 21.** Gruplardaki submukozal kollajen artışının yüzdeler dilimi

Submukozal kollajen artışının Grup I’de %1, Grup II’de %43, Grup III ve IV’de ise bu oranın aynı olduğu görülmektedir.



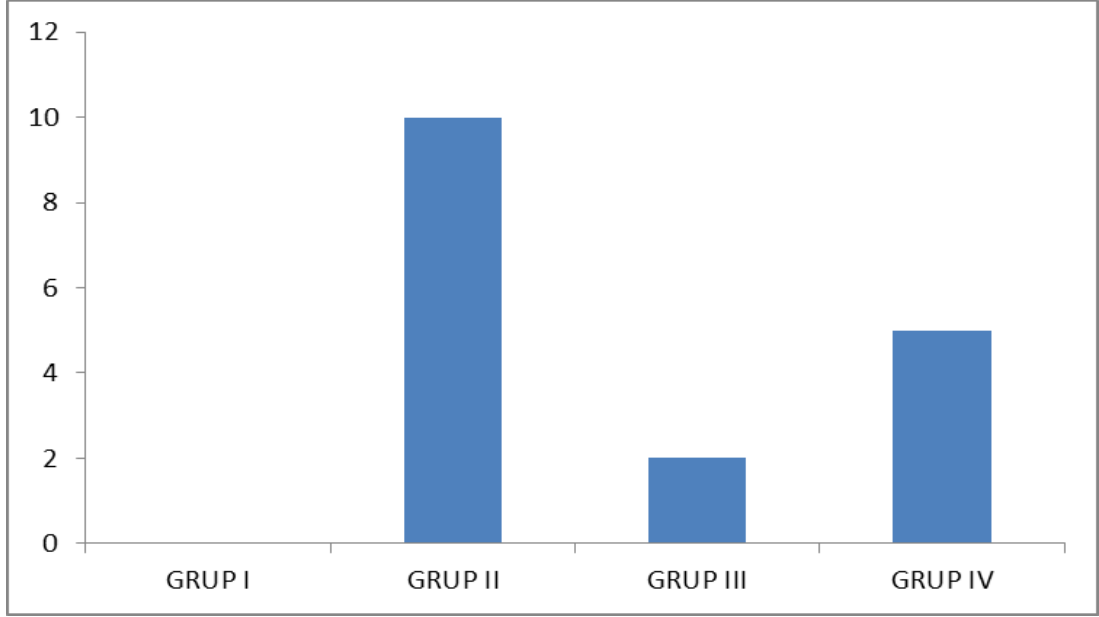
**Şekil 22.** Gruplar arası muskularis mukoza hasar grafiği

Muskularis mukoza hasarının Grup I’de oluşmadığı, Grup II’de hasarın en fazla olduğu, Grup III’de ise Grup IV’e göre daha az geliştiği Şekil 22’de görülmektedir.



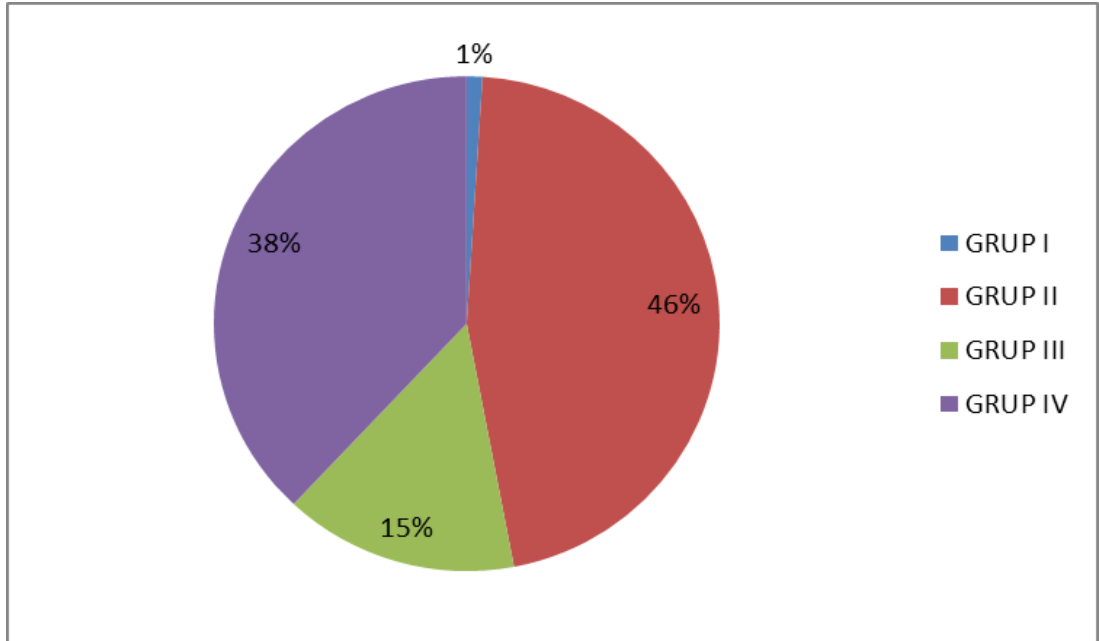
**Şekil 23.** Gruplardaki muskularis mukoza hasarının yüzdeleri dilimi

Muskularis mukoza hasarı en fazla Grup II’de oluşmuştur.



**Şekil 24.** Gruplar arası tunika muskularis hasar grafiği

Tunika muskularis hasarının deksametazon tedavisi alan Grup III'de prednizolon tedavisi alan Grup IV'e oranla daha az geliştiği görülmektedir.



**Şekil 25.** Gruplardaki tunika muskularis hasarının yüzdeleri dilimi.

Tunika muskularis hasarı en fazla Grup II'de gelişmiştir. Grup III'de hasar oranı %15 iken Grup IV'de ise bu oran %38'dir.

#### 4. TARTIŞMA

Beş yaş altı çocukların yanlışlıkla ve daha büyüklerin genellikle intihar amacıyla içmeleri sonucu oluşan koroziv özefagus yanığı, %75 ile 90 arasında potasyum hidroksit ve sodyum hipoklorit gibi kuvvetli alkaliler ile daha az oranda sülfirik asit veya asetik asit gibi asitlerin oral yoldan alınması ile oluşur. Ülkemizde geniş bir Koroziv özefajit serisinde özellikle Ege bölgesinde görülen KÖY'lerin %94'ünde sodyum hidroksite bağlı geliştiği bildirilmiştir. Yaptığımız deney çalışmamızda Gehanno'nun tarif ettiği metoda uygun şekilde sodyum hidroksit kullanılarak KÖY oluşturduk (9, 10).

Özefagusta meydana gelen yanığın derecesi, koroziv madde içilmesinin ardından yüzeysel mukozal hiperemi ve ödemden, ülserasyon, tam tabaka nekroz ve hatta trakeoözofageal ve aortoenterik fistüllere neden olabilen derin ülserasyonlar meydana gelebilir. Klinikte en çok korkulan komplikasyon olan striktür oluşumu vakaların %25-50'sinde ortaya çıkan en önemli geç komplikasyondur. Günümüzde medikal tedavinin yararı tartışmalı olmakla birlikte tedavinin temeli, iltihabi reaksiyonun ve skatrizasyonun engellenmesidir (14, 15).

Koroziv özofajitlerde asıl tedavi striktür oluşumunun önlenmesidir. KÖY sonrası yara iyileşme sürecini doğrudan etkileyen ve striktür oluşumunu önlemeye yönelik birçok farmakolojik tedavi yöntemleri tanımlanmıştır. N-asetilsistein, penisilamin, heparin, kolşisin, östradiol, hidroksiprogesteron, metilprednisolon, E vitamini, ozon terapisi, interferon gama ve indometazinin inflamasyonu, tromboz oluşumunu, fibroblast profilerasyonunu, kollojen sentezini önledikleri ve striktür oluşumunu azalttıkları deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (10, 25, 26). Beta-aminopropionitritin de KÖY'ler sonrası striktür oluşumunu önlediği tespit edilmiştir. Fakat yüksek toksisitesi nedeniyle insanlarda kullanılmamaktadır. Antikoagülan, antitrombotik ve endotel koruyucu etkisi olan heparinin de alkali özefagus yanıklarında submukozal vasküler trombozu ve likefaksiyon nekrozunu önleyerek striktür oluşumunu azaltacağı gösterilmiştir. Dezavantajı kanama zamanını artırmasıdır (27, 28).

Sodyum hipoklorit ile özefagus yanığı oluşturulmuş tavşanlarda penisilin ve kortikosteroid kullanımı ile striktür oluşumu ve enfeksiyona bağlı komplikasyonların

azaldığı belirtilmiştir. Kortikosteroidlerin dezavantajı, sıvı retansiyonu ve hipertansiyon yapıcı yan etkilerinin olmasıdır (29).

Ratlarda %50 NaOH kullanılarak oluşturulan KÖY tedavisinde kafeik asit fenetil ester (caffeic acid phenetyl ester) ve epidermal growth faktör kullanılmış. Çalışmanın sonucunda her ikisinin de tedavide faydalı olduğu sonucuna varılmıştır. Kafeik asit fenetil esterin antienflamatuar immunomodülatör ve antioksidan etkileri ile Epidermal Growth Faktörün ise özefagusta oluşturduğu proliferatif etkisi ile tedavide etkili olduğu sonucuna varılmıştır (1).

N-asetilsistein ve penisilamin gibi ilaçların striktür formasyonunu azaltmada steroidlere daha üstün olduğu gösterilmiştir. N-asetilsisteinin dezavantajı aşırı bronşiyal sekresyona sebep olması, penisilaminin dezavantajı ise bakır bağlayıcı etkisi ile serum bakır düzeyi düşüklüğüne ve lökopeniye sebep olmasıdır (17).

Ratlarda %15 NaOH kullanılarak KÖY oluşturulan bir diğer çalışmada ise 3-amino benzamidinin etkisi araştırılmış. Bir polimeraz inhibitörü olan 3-amino benzamidinin doku hasarını azaltarak ve antioksidan enzim aktivite artışını sağlayarak fibrozis gelişimini azalttığı görülmüştür (30).

Koroziv özefajitlerde indometazin kullanılmıştır, fakat dezavantajı trombosit agregasyonunu önleyici etkisi ile çocuklarda kullanımının kısıtlı olmasıdır.

Yüksek doz E vitamini kullanımı ise, K vitamini fonksiyonlarını bozarak kanama bozukluklarına neden olması sebebiyle tercih edilmemektedir.

Dimetil sulfoksit (Dimethyl sulfoxide); serbest oksijen radikali bağlayıcı özelliği olan antienflamatuar bir maddedir. Septik şok ve endotoksemiye karşı koruyucu bir antioksidan ajan olduğu deneysel hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Kollajeni çözücü bağ dokusunu azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (31-33).

Dimetil sulfoksit (Dimethyl sulfoxide) 1978'den itibaren interstisyel sistitin semptomatik tedavisinde kullanılır, mesane düz kas proliferasyonunu inhibe edici etkisi olduğu gösterilmiştir. KÖY tedavisinin temelini antibiyotik ve antienflamatuar birlikteliği oluşturmaktadır. Bu tedavinin amacı, yanığa karşı oluşan inflamasyonu antienflamatuar ajanlarla kontrol altına almaktır. Ayrıca antibiyotiklerle ise sekonder enfeksiyonların gelişimini önlemektir. Bu kombinasyon günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (1, 30).

Özefagus yanığına takip eden dönemde striktür oluşumunun sıklığını bildiren çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Yağmurlu ve ark. (31) yaptıkları çalışmada kontrol grubunda %80, sfingosilfosforilkolin tedavisi alan grupta ise %20 oranında striktür geliştiğini göstermişlerdir. Anderson ve ark. (35) alkali özefagus yanığı tespit edilen 60 çocuk hastayı içeren çalışmalarında, 31 hastaya 3 hafta boyunca 2 mg/kg/gün prednizolon vermişler, 29 hastada ise medikal tedavi uygulamamışlar. Steroid tedavisi alan grupta striktür gelişimini %32,3 olarak bulmuşlarken, tedavi almayan grupta bu oranı %37,9 olarak bulmuşlardır. Biz yaptığımız çalışmanın sonucunda prednizolon tedavisi alan ratlarda tunika muskularisi ortadan kaldıran kollojen artışının ve muskularis mukoza artışının %37, submukozal kollojen artışının ise %29 oranında olduğu gördük. Tedavi almayan grupta ise submukozal kollojen artışının % 42, muskularis mukoza hasarı ve tunika muskularis hasarının ise % 45 oranında olduğu sonucuna ulaştık.

Keskin ve ark. (36) 124 hastayı içeren çalışmalarında ise özefagus yanığına takip eden 48 saat içinde steroid tedavisi alan 60 hastanın 24'ünde (%40) striktür geliştiğini, buna karşın 48 saatten sonra steroid tedavisi alan 64 çocuk hastanın 57'sinde (%89) striktür geliştiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde alkali özefagus yanıkları üzerine prednizolon ve deksametazonun etkilerini karşılaştırmalı olarak inceleyen çalışmalar nadirdir ve bu konudaki tartışmalar devam etmektedir. Deksametazon ve prednizolon etkileri bakımından çok benzerlik gösterirler. Her ikisi de başlangıçta gelişen enflamatuvar cevabı ve geç dönemde gelişen skar oluşumunu inhibe ederler. Bizim yaptığımız deneysel çalışmada Grup II (alkali özefagus yanığı oluşturulan grup) ratlarda tunika muskularisi ortadan kaldıran kollojen artışının %46'lık oranla olup en fazla bu grupta olduğunu gördük. Grup III (alkali özefagus yanığı oluşturularak deksametazon verilen grup) ratlarda ise kollojen artışının daha az geliştiği, muskularis mukoza ve tunika muskularis artışı yönünden her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı sonucuna vardık.

Benzer şekilde Bautista ve ark. (37) 2. ve 3. dereceden yanıklı 36 hastayı içeren çalışmalarında, prednizolon tedavisi alan 18 hastanın 7'sinde (38,9) striktür geliştiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada ileri derecede striktür gelişen ve özefagus lümeni %50'den daha fazla daralan hasta sayısı prednizolon grubunda 10 (55,56), deksametazon grubunda ise 5 (27,8) olarak bulunmuştur. Her iki grubun

karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak belirgin fark saptanmamıştır. Çalışmada tedaviden 21 gün sonra yapılan endoskopide yara iyileşmesinin deksametazon grubunda daha iyi olduğu gözlenmiş ve ilk bir yılda dilatasyon gereksinimi daha az olmuştur. Yaptığımız deneysel çalışmanın sonucunda prednizolon tedavisi alan gruptaki 6 ratta submukozal kollajen artışı, 3 ratta muskularis mukoza ve 2 ratta tunika muskularis hasarının olduğu saptandı.

Makay ve ark. (38) kostik yanıklarda allopurinolün akut ve kronik fazda oksidatif stres üzerine etkisini araştırmışlar. Bu çalışmada %37,5 NaOH kullanılarak KÖY oluşturulmuş. Günlük 40 mg/kg allopurinol verilmiş. Akut fazda tedavinin etkinliği için doku MDA, nitrik oksit (NO) ve glutatyon düzeyleri üçüncü günde ölçülmüştür. Kronik fazdaki etkinliği için hidrokisprolin 28. günde ölçülmüştür. Akut fazda ksantin oksit, MDA ve glutatyon düzeyinde artış, NO düzeyinde azalma saptanmıştır. Histopatolojik hasar skoru allopürinol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Günel ve ark. (39) yaptıkları çalışmada KÖY oluşturdukları özefagus segmentlerini 24, 48 ve 72 saat sonra incelemişler. Doku malondialdehid (MDA) ve glutatyon düzeylerini değerlendirmeye almışlar. Yaptıkları değerlendirme ile doku MDA düzeyinin 24, 48 ve 72. saatlerde yüksek olduğu, doku glutatyon düzeyinin ise 48 ve 72. saatlerde daha düşük olduğunu tespit etmişler. Reaktif oksijen radikallerinin erken dönemde doku hasarında rol oynadığı sonucuna varılmıştır.

Yükselen ve ark. (40) yaptıkları çalışmada ratlarda alkali özefagus yanığı oluşturup, tedavide kolşisin kullanılmasını araştırmışlar. Kolşisini 1 mg/kg dozunda kullanmışlar fakat mortalite oranı %60 olmuştur.

Sunulan bir olguda ondört yaşındaki bir kız hastada intihar amaçlı alkali solüsyonu alımından sonra yutma güçlüğü gelişmiştir. Muayenesinde oral kavitede erozyon olduğu görülmüştür. Hastaya paranteral nutrisyon ve mukozal koruyucu ajan tedavisi başlanmış. Tedavinin başlangıcından sekiz gün sonra endoskopi yapılmış ve alt özefagusta ülser tespit edilmiş. Hastaya iki hafta sonra tekrar endoskopi yapılmış, endoskopide striktür saptanmış. Striktür özofageal buji kullanılarak dilate edilmiş. Özefagus dilatasyon tedavisi, oluşan striktür uzun ve ciddi boyutlarda ise önerilmektedir. Buna rağmen birçok vakanın cerrahi rezeksiyon ve rekonstruksiyon gerektirdiği tesbit edilmiştir (41).

Koroziv özefagus yanığı oluşturulan ratlarda, omeprazol ve vitamin E'nin histopatolojik ve biyokimyasal etkileri araştırılmış, omeprazol ve vitamin E'nin özellikle erken fazda etkili olduğu, geç dönemde ise skar gelişimini azalttığı tesbit edilmiştir (42).

Prostosiklinin etkinliğinin araştırıldığı bir başka çalışmada ratlarda 1 ml % 15 NaOH kullanılarak KÖY oluşturulmuş. Doku MDA düzeyi ölçülerek tedavinin etkinliği belirlenmiş. Prostosiklin ile tedavi edilmeyen grupta MDA düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diğer gruplarda ise MDA düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür (43).

Tavşanlarda NaOH kullanılarak KÖY oluşturulan başka bir çalışmada, tavşanlar; kontrol grubu, prednizolon ve deksametozon grubu olmak üzere üç gruba ayrılarak histopatolojik inceleme yapılmıştır. Üçüncü derece yanık oluşumunun kontrol grubunda %70, prednizolon grubunda %40, deksametazon grubunda ise %20 oranında olduğu tesbit edilmiştir (44).

Resveratrol (3,4,5-trihydroxystillbene)'un antiinflamatuvar ve antifibrotik özelliğinin KÖY'de etkisi üzerine olan bir başka çalışmada Gehanno ve Guedon metodu kullanılarak, ratlarda %25 NaOH ile özefagus yanığı oluşturularak, MDA, NO ve glutasyon düzeyleri ölçülmüş, histopatolojik sınıflandırma yapılmıştır. Glutasyon düzeyi resveratrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. MDA ve NO düzeyleri ise bu grupta daha düşük bulunmuştur. Resveratrol kullanılan grupta ödem, inflamasyon ve nekrozun da daha düşük düzeyde olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonucunda resveratrolün KÖY'de hem inflamasyonu hem de striktür gelişimini azalttığı tesbit edilmiştir (45).

Antioksidan etkili bir ajan olan trimetazidinin KÖY'de etkisinin araştırıldığı bir çalışmada trimetazidinin fibrozisi azalttığı görülmüştür (56).

Bir başka çalışmada fosfodiesteraz ve platelet growth faktör inhibitörü olan trapidilinin KÖY de tedavi edici etkisi araştırılmıştır (47). Bu çalışmada ratlarda %10'luk NaOH kullanılarak KÖY oluşturulmuş ve bir gruba 40 mg/kg trapidil intraperitoneal olarak verilmiş. Trapidil kullanılan grupta MDA ve NO düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Trapidil kullanımının KÖY'de faydalı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (47).

Başka bir çalışmada KÖY oluşturulan 30 adet rat üç gruba ayrılmış. Grup I kontrol grubu, Grup II antibiyotik tedavisi alanlar ve grup III L-Arginin metil ester 10 mg/kg ve antibiyotik alanlardan oluşmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Sonuçta submukozal kollojen artışı, muskularis mukoza hasarı ve tunika muskularis hasarı Grup III'de Grup II'ye oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu sonuçlara bağlı olarak NO'un alkali özefagus yanığında submukozal kollojen sentezini, muskularis mukoza ve tunika muskularis hasarını azaltabileceği sonucuna varılmıştır (48).

Bir diğer çalışmada KÖY'de Ebselen etkisi araştırılmış. Otuz adet Wistar Albino türü rat üç gruba ayrılmıştır; Grup A kontrol grubu olup sağlıklı ratlardan oluşurken Grup B %37,5 NaOH kullanılarak KÖY yapılan ve tedavi uygulanmayanlar, Grup C ise KÖY yapılan ve 10 mg/kg/gün dozunda Ebselen ile tedavi edilen ratlardan olmak üzere üç grup oluşturulmuştur. Hidroksiprolin düzeyi, özefagusta hasar skoru ve stenoz indeksi üç grup arasında karşılaştırılmıştır. Ebselen ile tedavi edilen grupta hidroksiprolin düzeyinin anlamlı oranda azalmış olduğu, hasar skoru ve stenoz indeksinin anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir (49).

Wistar Albino türünde 24 adet rat kullanılarak Fibroblast Growth Faktörün etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, tüm ratların abdominal Özefagusundan 1 cm'lik kısım rezeke edilmip uç uca anastomoz yapılmıştır. Ratlar Grup I kontrol grubu, Grup II ratlarda rezeksiyon sonrası uç uca anastomoz yapılan ve sadece jelatin film kullanılan grup, Grup III ise jelatin film ile birlikte fibroblast growth faktör kullanılan grup olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Postoperatif 7. günde anastomoz kaçağı, histopatolojik kollojen artışı ve anastomoz hattında hidroksiprolin konsantrasyonu incelenmiştir. Sonuçta Grup III'de anastomoz kaçağının anlamlı derecede düşük olduğu, histopatolojik olarak epitel rejenerasyonun ve kollajen birikiminin hem submukoza hem de muskuler tabakada yeterli olduğu tesbit edilmiştir (50).

Nitrik oksitin KÖY tedavisindeki etkinliğinin 30 rat üzerinde araştırıldığı bir çalışmada denekler 3 gruba ayrılmış. Grup I kontrol, Grup II %50 NaOH kullanılarak KÖY oluşturulmuş ve tedavi uygulanmamış, Grup III ise %50 NaOH kullanılarak KÖY oluşturulmuş ratlardan meydana getirilmiş. Grup III ratlarda tedavide 10 mg/kg L-Arginin metil ester kullanılmış. Submukozal kollajen artışı, muskularis mukoza ve

tunika muskularis hasarı incelenmiş. Her 3 parametrenin Grup III'te Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla olduğu saptanmıştır. NO'nun submukozal kollojen sentezini, muskularis mukoza ve tunika mukoza hasarını azalttığı gözlenmiş, fakat striktür geliştiğinde etkisinin ne olacağı ortaya konamamıştır (51).

Sukralfatın KÖY'de ki etkinliğinin 64 adet Swiss Albino türü erkek ratlarda araştırıldığı bir çalışmada; Grup A kontrol grubu olarak belirlenmiş, Grup B deneysel KÖY oluşturulup tedavi edilmeyen ratlardan oluşan grup, Grup C deneysel KÖY oluşturulup sukralfat ile tedavi edilen ratlardan oluşan grup olarak belirlenmiştir. Grup C'deki ratlara sukralfat 50-100mg günde iki kez uygulanmıştır. Doku hidroksiprolin düzeyi ve submukozal kollajen artışı, tunika muskularis ve muskularis mukoza artışı histopatolojik olarak incelenmiş. Doku hidroksiprolin düzeyi, submukozada kollojen artışı, tunika muskularis ve muskularis mukozada artışı Grup C'de anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Stenoz indeksi açısından ise Grup B ve Grup C arasında anlamlı fark tesbit edilmemiştir (52).

Bizim çalışmamızda ise submukoza kollojen artışı Grup I'de %1, Grup II'de %42, Grup III'de %35, Grup IV'de ise %25, muskularis mukoza hasarının Grup I'de %0, Grup II'de %45, Grup III'de %16 Grup IV'de %39, tunika muskularis hasarının ise Grup I'de %0, Grup II'de %45 Grup III'de %16, Grup IV'de ise %35 oranında olduğu sonucuna vardık.

Nisan 1976 ile Ekim 2003 yılları arasındaki KÖY'ü olan 149 hastada retrospektif olarak yapılan klinik bir çalışmada, uygulanan cerrahi tedaviler analiz edilmiştir. 25 hastaya gastrik transpozisyon 28 hastaya intraluminal stent, 71 hastaya kolon interpozisyonu, 17 hastaya platisma miyokutenoz flep uygulanmak suretiyle servikal striktürler tedavi edilmiştir. 12 hastada ise çeşitli operasyonlar yapılmıştır. Yapılan değerlendirmenin sonucunda intraluminal stent ile tedavinin daha başarılı olduğu, platisma miyokutenoz flep ile onarımın ise alternatif tedavi yaklaşımı olduğu tesbit edilmiştir (53).

Koroziv özefagus yanığında tedavinin etkin olabilmesi için erken tanı oldukça önemlidir. Rafeey ve ark. (54) yaşları 2 ile 12 arasında değişen 51 KÖY hastasını değerlendirmişler. Bu hastaların 8'inde KÖY asidik, 43'ünde ise alkali madde alınmasıyla oluşmuştur. Endoskopik incelemede %38 oranında Grade I, %62 oranında ise Grade II ve üstü olarak değerlendirilmiş. Hastaların 5'inde özefagus

striktürü gelişmiş olup, bu hastaların birinde mide çıkış darlığı gelişmiş. Beş hastanın 2'sine endoskopik dilatasyon 3'üne ise kolon transpozisyonu uygulanmıştı. Çalışmada erken endoskopik bulgular ile komplikasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı olduğu sonucuna varılmış. Erken endoskopinin bu tip hastalarda güvenilir ve prognozu belirlemede yardımcı olduğu bilinmektedir.

İntravital mikroskop kullanılarak arteriyol ve venül çaplarındaki değişiklikler, venüllerde lökosit hareketleri ve özefagustaki kan akımının değerlendirmeye alındığı bir çalışmada, özefagusun NaOH (%10, %5 ve %2,5), KOH (%10, %5 ve %2,5), NaOCL (5,25) ve HCL (%10, pH: 2)'ye cevabı videomikroskopi ve histopatolojik olarak incelenmiştir. Değerlendirmenin sonucunda NaOH ve KOH'un konsantrasyonları arttıkça arteriyol ve venüllerde eliptik hızlı stazın arttığı, arteriyoller konstriksiyon ve trombozun daha fazla olduğu görülmüştür. Farklı konsantrasyonlardaki alkali maddelerin hiçbirinin venüllerdeki lökosit hareketlerinde değişiklik yapmadığı, histopatolojik değerlendirmede mukozada intertisyel ödem olduğu, HCL ve NaOCL'nin epitelyal bariyeri incelttiği bulunmuştur. Özefagus mukozasında akut Koroziv hasarda iskemi ve tromboz önemli hasar iken inflamasyonun daha az önemli olduğu ortaya çıkmıştır (55).

Sonuç olarak, alkali maddeler özefagusta KÖY oluşturarak özefagus striktürüne neden olabilirler. Medikal ve cerrahi tedavi edilen KÖY'de erken müdahale ile yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır. Deney sonunda intramural yoldan uygulanan deksametazon ve prednizolonun tedavide etkin olduğu saptandı. Striktür gelişiminde rol oynayan kollojenizasyonu azaltıcı etkinin intramural yoldan uygulanan deksametazonda prednizolona göre daha az olduğunu tesbit ettik.

## 5. KAYNAKLAR

1. Koltuksuz U, Mutus HM, Kutlu R, Ozyurt H, Cetin S, Karaman A, et al. Effects of caffeic acid phenethyl ester and epidermal growth factor on the development of caustic esophageal stricture in rats. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1504-1509.
2. Ocakcı A, Kanter M, Cabuk M, Büyükbas S. Role of caffeic acid phenethyl ester, an active component of propolis, against NAOH- induced esophageal burns in rats. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 1731-1739.
3. Adam JS, Brick HG. Pediatric caustic ingestion. *Ann Otorhinolaryngol* 1982; 91: 656-658.
4. Ashcraft KW. Pediatric Surgery, The esophagus. Chapter 26, third edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia: 2000, 325-347.
5. Sadler TW. Özefagus, Langman's Medikal Embriyoloji, 6. baskı, Ankara: Palme Yayınları, 1993: 224-226.
6. Yıldırım M. Topografik Anatomi, Özefagus. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000, 204-208.
7. William KO, Patrick CN. Üst sindirim sistemi. Temel Histoloji. Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P (Çeviren), İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi, 2009, 263-285.
8. Guyton and Hall. Gastrointestinal fizyoloji. Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H, Yeğen B. (Çev Ed.), 11. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: 771-779.
9. Yiğit R. Sindirim Sistemi, Kontrol Sistemler, Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2001; 347-408.
10. Gehanno P, Guedon C. Inhibition of experimental esophageal lye strictures by pensilamin. *Arch Otolaryngol* 1981; 107: 145-147.

11. Basaran U, Eskiocak S, Altaner S, Ture M, Yapar S. Inhibition of iNOS with S- methylisothiourea was impaired in wound healing in caustic esophageal burn. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69: 471-477.
12. Moore WR. Caustic ingestions. *Clin Pediatr* 1986; 25: 192-196.
13. Symbas PN, Vlasis SE, Hatcer BS, And CR. Esophagitis secondary to ingestion of caustic material. *Ann Thor Surg* 1983; 36: 73-77.
14. Ashcraft KW, Padula RT. The effect of dilute corrosives on esophagus. *Pediatrics* 1974; 53: 226-232.
15. Kasap E, Ozütemiz A. Pet şişedeki tehlike. Koroziv özefajit. *Güncel Gastroenteroloji* 2006; 10: 29-35.
16. Sentürk E, Sen S, Pabucu E, Unsal C, Meteoglu I. New experimental corrosive esophagitis model in rats. *Pediatr Surg Int* 2010; 26: 257-261.
17. Greiner C, Wolfer J, Hulsmann S, Vanhalato S, Kohling R, Pannek HW, et al. Bioelectrical behavior of hipoxic human neocortical tissue under the influence of nimodipine and dimethyl sulfoxide. *Brain Research* 2003; 959: 199-205.
18. Günel E, Çağlayan O, Canbilen A, Tosun M. Effect of antioxidant therapy on collagen synthesis in corrosive esophageal burns. *Pediatr Surg Int* 2002; 18:
19. Türkyılmaz Z, Sönmez K, Karabulut R, Gülbahar Ö, Poyraz A, Sancak B, et al. Mitomycin C decreases the rate of stricture formation in caustic esophageal burns in rats. *Surgery* 2009; 145: 219-225.
20. Hugh TB, Kelly MD. Corrosive ingestion and the surgeon. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 508-524.
21. Lui AJ, Richardson MA. Effects of N-Asetylcystein on experimentally induced esophageal lye injury. *Ann Otorhinolaryngol* 1985; 94: 477-482.

22. Samancı N, Balcı N. Kortikosteroidler ve klinikte kullanımları. T Klin Med Sci 2001; 21: 131-140.
23. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. Kortikosteroidler, Kortikosteroid Antagonistleri ve ACTH. 12. Baskı, Ankara: Pelikan Yayınları, 2009: 1079-1107.
24. Şendur Ö, Aydeniz A. Romatoid artrit ve kortikosteroidler. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 4: 33-39.
25. Güven A, Gündođdu G, Sadir S, Topal T, Erdogan E, Korkmaz A, et al. The efficacy of ozone therapy in experimental caustic esophageal burn. J Pediatr Surg 2008; 43: 1679-1684.
26. Schreck R, Rieber P, Baeuerle PA. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kB transcription factor and HIV-1. Embo J 1991; 10: 2247-2258.
27. Thompson JN. Corrosive esophageal injuries. an investigation of treatment methods and histochemical analysis of esophageal strictures in a new animal model. Laryngoscope 1987; 97: 1191-1201.
28. Bingöl M, Tanyel FC, Müftüoğlu S, Renda N, Cakar N, Büyükpamukçu N, et al. The preventive effect of heparin on stricture formation after caustic esophageal burns. J Pediatr Surg 1999; 34: 291-294.
29. Naharcı I, Tüzün A. Kostik özefagus yaralanmaları. Güncel Gastroenteroloji 2005; 9: 226-233.
30. Güven A, Demirbađ S, Uysal B, Topal T, Erdoğan E, Korkmaz A, et al. Effect of 3- amino benzamide, a poly (adenosine diphosphate- ribose) polymerase inhibitor, in experimental caustic esophageal burn. J Pediatr Surg 2008; 43: 1474-1479.
31. Chang CK, Lanes S, Schumer W. Inhibitory effect of dimetyl sulfoxide on nuclear factor-kappa B activation and intercellular adhesion molecule 1 gene expression in septic rats. J Surg Res 1999; 82: 294-299.

32. Chang CK, Albarillo MV, Shumer W. Therapeutic effect of dimethyl sulfoxide on ICAM-1 gene expression and activation of NF-kappa B and AP-1 in septic rats. *J Surg Res* 2001; 95: 181-187.
33. Jacob SW, Herschler R: Pharmacology of DMSO. *Cryobiolo* 1986; 23: 14-27.
34. Yagmurlu A, Aksu B, Koloğlu M, Renda N, Altınok G, Fitoz S, et al. A novel approach for preventing esophageal stricture formation: sphingosyl phosphorylcholine-enhanced tissue remodeling. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 778-782.
35. Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG: A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med* 1990; 323: 637-640.
36. Keskin E, Okur H, Koltuksuz Y. Effect of steroid treatment on corrosive esophageal burns in children. *Eur J Pediatr Surg* 1991; 1: 335-338.
37. Bautista A, Tojo R, Varela R. Effects of prednisolone and dexamethasone on alkali burns of the esophagus in children. *Eur J Pediatr Surg* 1996; 6: 198-203.
38. Makay O, Yükselen V, Vardar E, Yenisey Ç, Bıçakçı T, Ersin S, et al. Role of allopurinol on oxidative stress in caustic burn: cure for stricture. *Pediatr Surg Int* 2007; 23: 1105-1112.
39. Günel E, Çağlayan F, Çağlayan O, Akıllıoğlu İ. Reactive oxygen radical levels in caustic esophageal burns. *J Pediatr. Surg* 1999; 34: 405-407.
40. Yükselen V, Vardar E, Yükselen Ö, Karaoğlu AÖ, Yenisey C, Ozütemiz O. Colchicine in experimental alkaline burns of the rat esophagus: an old drug, a new indication. *Pediatr Surg Int* 2006; 22: 363-368.
41. Matsuyama T, Aiko S, Yoshizumi Y, Sugiura Y, Maehara T. A case of esophageal stricture after corrosive esophagitis successfully treated by frequent endoscopic balloon dilation. *Esophagus* 2004; 1: 193-197.

42. Topaloğlu B, Bıçakçı U, Tander B, Arıtürk E, Kılıçoğlu B, Aydın O, et al. Biochemical and histopathologic effects of omeprazole and vitamin E in rats with corrosive esophageal burns. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 555-560.
43. Ekingen G, Ozden M, Sözübir S, Maral H, Müezzinoğlu B, Kahraman H, et al. Effect of the prostacyclin derivative iloprost in experimental caustic esophageal burn. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 441-444.
44. Baurista A, Tojo R, Varela R, Estevez E, Villanueva A, Cadrenel S. Effects of prednisolone and dexamethasone on alkali burns of the esophagus in rabbit. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 1996; 22: 275-283.
45. Uguralp S, İrsi C, Aksoy T, Karabulut A, Kirimlioglu H, Mizrak B. Resveratrol attenuates inflammation and stricture formation in experimental caustic esophageal burns. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 425-430.
46. Yükselen V, Karaoğlu A, Yenisey C, Tunçyürek M, Ozütemiz O. Trimetazidine reduces the degree of fibrosis in alkali burns of the esophagus. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 505-509.
47. Somuncu S, Cakmak M, Erdoğan S, Çağlayan O, Akman H, Kaya M. Trepidil, an inhibitor for phosphodiesterase and platelet-derived growth factor, ameliorates corrosive esophageal burn in rats. *Tohoku J Exp Med* 2005; 207: 203-208.
48. Yusuf Y, Oztürk H, Kara I, Kiraz M. The effects of nitric oxide on esophageal alkali burns. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 1999; 10: 185-189.
49. Ocakçı A, Coşkun O, Tumkaya L, Kanter M, Gürel A, Hostuner M, et al. Beneficial effects of Ebselen on corrosive esophageal burns of rats. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 45-52.
50. Senyücel M, Koloğlu M, Vargun R, Akbay C, Sarac N, Renda N, et al. The effects of local and sustained release of fibroblast growth factor on wound healing in esophageal anastomoses. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 290-295.

51. Ozel K, Dađlı T, Yüksel M, Kiyan G, Kotiođlu E. The roles of free oxygen radicals, nitric oxide, and endothelin in caustic injury of rat esophagus. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1381-1385.
52. Temir Z, Karkiner A, Karaca I, Ortaç R, Ozdamar A. The effectiveness of sucralfate against stricture formation experimental corrosive esophageal burns. *Surg Today* 2005; 35: 617-622.
53. Zhou JH, Jiang YG, Wang RW, Lin YD, Gong TQ, Zhao YP, et al. Management of corrosive esophageal burns in 149 cases. *J Thorac Cardiovascular Surg* 2005; 130: 449-455.
54. Rafeey M, Shoaran M. Clinical characteristics in oral caustic ingestion in children. *Pakistan J Biol Sci* 2008; 11: 2351-2355.
55. Osman M, Russel J, Shukla D, Moghadamfalahı M, Granger D. Responses of the murine esophageal microcirculation to acute exposure to alkali, acid, or hypochlorite. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 1672-1678.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Kahramanmaraş ilinin Afşin ilçesinde dünyaya geldim. İlköğrenimimi Ordu ilinin Mesudiye ilçesinde, orta ve lise öğrenimimi Afşin’de tamamladım. Girdiğim Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2004 yılında mezun oldum. Kahramanmaraş Afşin ilçesi Dağlıca Kasabasında ilk görevime başladım. 2 yıl Dağlıca’da 1 yıl Afşin merkezde 2 yılda Ardahan merkezde çalıştıktan sonra 2009 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahi Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen görevime devam etmekteyim. Evliyim bir çocuk annesiyim...