

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Prof.Dr.Sami Ceran

KOROZİV ÖZOFAGUS OLUŞTURULAN RATLARDA SUBAKUT YARA İYİLEŞMESİNDE
ALFA LİPOİK ASİTİN METİLPREDNİSOLON VE SUKRALFATLA KARŞILAŞTIRMALI
ÇALIŞMASI (DENEYSEL ÇALIŞMA)

Dr.Mustafa GÜLTEKİN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof.Dr.Sami Ceran

KONYA
2009

İÇİNDEKİLER

Semboller ve Kısaltmalar

Konular	Sayfa
1. Giriş ve amaç	1
2. Genel bilgiler	2
2. 1. Özofagus embriyolojisi	2
2. 2. Özofagus histolojisi	3
2. 3. Özofagus anatomisi	5
2.3.1.Özofagusun arterial dolaşımı	8
2.3.2.Özofagusun venöz dolaşımı	10
2.3.3.Özofagusun lenfatik drenajı	11
2.3.4.Özofagusun sinir sistemi	13
2. 4. Özofagus fizyolojisi	16
3. Koroziv özofagus	17
3. 1. Etyolojisi	17
3. 2. Patofizyolojisi	19
3. 3. Klinik	21
3. 4. Teşhis ve tedavi	22
4. Kullanılan ilaçlar	26
4. 1. Alfa lipoik asit	26
4. 1. 1. Alfa lipoik asitin hazırlanması	30
4. 2. Metilprednisolon	30
4. 2. 1. Steroidlerin fizyolojik ve farmakolojik etkileri	31
4. 2. 2. Steroidlerin antiinflamatuvar etki mekanizmaları	32
4. 3. Sukralfat	33
5. Materyal ve metod	35
5. 1. Etik kurul ve bilimsel araştırmalar projeleri desteği	35
5. 2. Deney hayvanları	35
5. 2. 1. Deney hayvan grupları	36

5. 2. 2. Anestezi ve koroziv özofagus oluşturulma tekniği	36
5. 3. Sakrifikasyon, kan ve doku rneklemesi	39
6. İstatiksel Analiz	40
7. Bulgular	41
7. 1. Ağırlık değişimlerinin değerlendirilmesi	41
7. 2. Yara iyileşmesinin değerlendirilmesi	44
7. 2. 1. Patolojik değerlendirilmesi	44
7. 2. 2. Histolojik değerlendirilmesi	47
7. 3. Histopatolojik değerlendirme	49
7. 4. Biyokimyasal değerlendirmeler	58
7. 4. 1. Kan GSH lmlerinin değerlendirilmesi	58
7. 4. 2. Doku hidroksiprolin ölçümlerinin değerlendirilmesi	59
8. Tartışma	61
9. zet	73
10. Abstract	74
11. Kaynaklar	76
12. Teşekkür	86

SEMBOLLER ve KISALTMALAR

ALA	: Alfa lipoik asit
DHLA	: Dihidrolipoik asit
KÖY	: Koroziv özofagus yanığı
NO	: Nitrik oksit
VIP	: Vazoaktif intestinal polipeptid
HCL	: Hidroklorik asit
NaOH	: Sodyum hidroksit
PMNL	: Polimorfonükleer lokosit
SF	: Serum fizyolojik
GSH	: Glutasyon
MDA	: Malondialdehit
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
MP	: Metilprednisolon
MİF	: Makrofaj inhibing faktör
İL-1	: İnterlökin 1
SPSS	: Statistical package for the social sciences
H.E.	: Hemotoksilen eosin
MTK	: Masson trichrome
CAPE	: Kafeik asit fenil ester
TMZ	: Trimetazidin
HP	: Hidroksiprolin
GD	: Granülasyon dokusu
-SH	: Sülfhidril grubu
Mz	: Mukoza tabakası
SM	: Submukoza tabakası
M	: Muskuler tabaka

1. Giriş ve Amaç:

Koroziv maddelerin özellikle alkali solüsyonların yanlışlıkla veya suisit amaçlı içilmesi özofagusta yanık sonucu ülser, perforasyon veya ölümle sonuçlanabilen ciddi sağlık problemlerine neden olabilmesi sebebiyle günümüzde ciddi bir sağlık problemi oluşturmaktadır.

Koroziv özofagus yanığında yapılan çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar ile koroziv özofagus patolojilerinin azaltılması amaçlanmıştır. Deneysel çalışmalarda çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmasına rağmen birbirlerine olan üstünlükleri halen tartışma konusudur. Farmakolojik ajanlarla özellikle ülser, inflamasyon ve kollajen üretiminin azaltılması sağlanarak striktür oluşumunu en aza indirmesi amaçlanmıştır. Bu etki için deneysel olarak antioksidan ilaçlar, immun süpresif ilaçlar, antiagregan gibi ilaçlar denenmiş olup halen insan üzerinde koroziv özofagus yanığında kontrollü çalışmalar yapılamadığından istenilen klinik başarı elde edilememiştir.

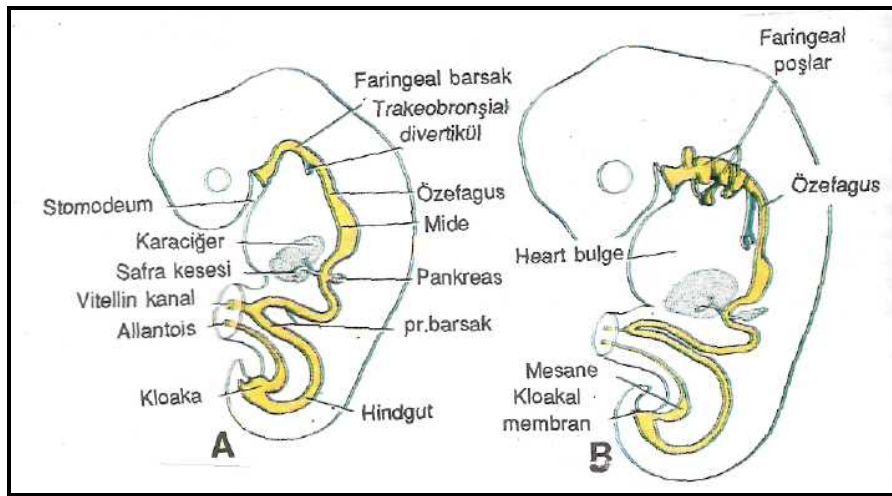
Bu çalışmada amaç, koroziv özofagus tedavi pratiğinde sık olarak kullanılan metilprednisolon ve mukozal yüzey koruyucu olan sukralfatı, bilinen en güçlü antioksidan madde olan alfa lipoik asit ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. Genel Bilgiler:

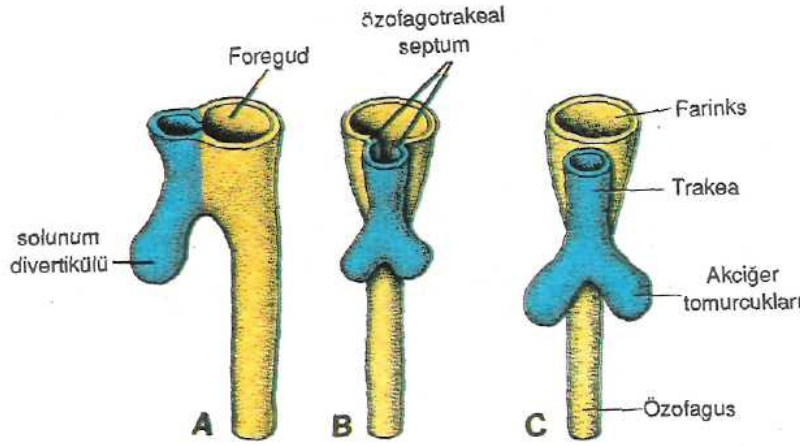
2. 1. Özofagus Embriyolojisi:

Embriyo yaklaşık 4 haftalık olduğunda, farengeal barsakla ön bağırsağın birleşim yerinin ventral duvarında solunum divertikülü (akciğer tomurcuğu) belirir (Şekil 1). Bu divertikül, ön barsağın dorsal kısmından “özofagotrakeal septum” adı verilen yapıyla ayrılır (Şekil 2). Bu şekilde ön barsak, respiratuar primordium olarak tanımlanan bir ventral ve diğeri dorsal “özofagus” denilen iki parçaya bölünmüş olur.

Başlangıç boyu çok kısa olan özofagus, kalp ve akciğerlerin inişiyile hızlı bir şekilde uzar. Çevre mezenkim dokusundan meydana gelen dıştaki kas tabakasının üst 2/3 kısmı çizgilidir ve alt 1/3 özofagus ise düz kastan oluşmuştur. Üst 2/3 vagus siniri ve alt 1/3’ü splanknik plexus tarafından innerve edilir (1,2).



Şekil 1 (1)



Şekil 2: Ön barsağın solunum divertikülü ve özofagus seklinde ikiye bölünmesi. **A.** 3. hafta sonunda (yandan görünüm), **B.** ve **C.** 4. hafta boyunca (önden görünüm) (2)

Özofagusun epitel ve bezleri endodermden gelişir. Epitel çoğalarak özofagus lümenini kısmen yada tümüyle kapatır. Fakat normal olarak, embriyonik dönemin sonuna kadar özofagus rekanalizasyonu oluşur. Özofagusun 1/3 üst kısmının muskularis externa tabakasını oluşturan çizgili kaslar, arcus pharyngealis caudalis'in mezenkiminden gelişirler. Özofagus alt 1/3 bölümünün düz kasları ise çevredeki splanknik mezenkimden gelişir (3).

2. 2. Özofagus Histolojisi:

Dört tabakadan oluşur. Bu tabakalar içten dışa doğru;

- i. Tunika Mukoza
- ii. Tunika Submukoza
- iii. Tunika Muskularis
- iv. Tunika Adventisya

i. Tunika Mukoza:

En içteki tabakadır. Yukarıdaki yutak mukozasının devamı olup keratinize olmayan çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Aşağıda özefago-gastrik bileşkede kolumnar epitel ile uzanır. Lamina propria ve lamina muscularis mucosae'ye sahiptir. Lamina propria üst bölümünde gl. oesophagea propria olarak adlandırılan tübüloalveolar bezler, aşağıda kardiya yakın bölümde gl. cardiaca oesophagei olarak adlandırılan tübüler bezler bulunur. Bu bezler müküs salgılar. Muskularis mukoza kas tabakasının devamıdır.

Tunika propriya mukozası elastik ve kollajenöz lif ağlarından oluşmuştur ve papillaları oluşturmak üzere epitele doğru çıkıntı yapar. Ayrıca lenf kanalları, folliküler ve müköz tipte özofagiya glandları veya terminal özofagusta kardiya glandlarına benzeyen glandları da içerir, uzunlamasına plikalar bulunur. Bu plikalar yutulan lokmanın özofagus'u genişletmesi sırasında kaybolur, sonra tekrar ortaya çıkarlar (4). Özofagus'un üst 1/3 lük bölümü yutma işleminin daha çabuk olması için çizgili kaslardan yapılmıştır ve n. laringeus inferior tarafından innerve olur (5).

ii. Tunika Submukoza:

Tüm uzunluğunda tubuloalveolar yapıda gll. özofagealesleri içerir. Bu bezlerin yaptığı mukus özofagus içeriğinin ısıtılmasını sağlar. Tunika submukoza'da, bezlerin ve düz kasların fonksiyonlarını idare eden plexus nervorum submukozus (Meissner pleksusu) bulunur. Gevşek bağ dokusundan oluşmuştur ve kollajen lifler, kan damarları, lenf kanal ağları, sinirler ve derin müköz glandları içerir. Salgı kanalları mükölaris mukozaya penetre olur (4).

iii. Tunika Muskularis:

Özofagusun adele tabakasıdır. İçte sirküler dışta longitudinal seyirli kaslardan yapılmıştır. 1/3 üst bölümü çizgili kas, 1/3 alt bölümü düz kas ve 1/3 orta bölümü karışık yapıdadır. Özofagus başlangıç bölümündeki sirküler kas lifleri, sphincter pharyngoesophagealis'i oluşturur. Kardioözofageal geçişte böyle bir anatomik sfinkter olmayıp, fizyolojik bir sfinkter vardır. Sirküler ve longitudinal seyirli kas katmanları arasında plexus nervorum myentericus (Auerbach pleksusu) vardır. Servikal özofagusun üst 2–6 cm'lik kısmı ve krikofaringeal kas sadece çizgili kas liflerini içerir. Buradan itibaren düz kas lifleri artmaya başlar; üst uçtan 4- 8 cm veya üst-alt birleşim yerinin alt 2/3'ünden başlayarak özofagus kas tabakasının yarısını oluşturur. Alt kısımlarda düz kas tamamen çizgili kasın yerini alır. Düz kas yapısı sirküler kas tabakasında ve anterior duvarda daha erken belirir. Özofagus proksimal kısmı çevresindeki longitudinal kasların çevrelemediği "V" şeklinde bir alan sadece sirküler kaslar ile kaplıdır. Sirküler kaslar dış longitudinal kas tabakasından daha kalındır, krikoid kartilaj seviyesinde başlar ve aşağı inerken inkomplet daireler oluşturur.

Üst özofagus sfinkteri: Manometrik olarak özofagusun hemen giriş kısmındaki 2 ile 4 cm uzunluğunda, yüksek basınçlı bölgedir. Bu yüksek basınçlı bölge, hipofarinks çevresinde halka

yapan krikofarenjiyal kasların etkisi sonucu ortaya çıkar. Gerçek bir sfinkter olmamasına karşın, bu kas sfinkter gibi davranır. Sapan benzeri kasılma yaparak kas etkisini ventral olarak ortaya koyarak krikoid kartilaja karşı özofagus açıklığını kapatır.

Alt özofagus sfinkteri: Manometrik olarak mide ile özofagus kavşağının hemen üstünde 3-5 cm arasında bir yüksek basınç bölgesi vardır. Radyomorfolojik çalışmalarda yüksek basınçlı bölge ile kalınlaşmış kas yapısı arasında bir ilişki olduğu görülmüş, bu kas yoğunluğunun asimetrisi de manometrik olarak kanıtlanmıştır (4).

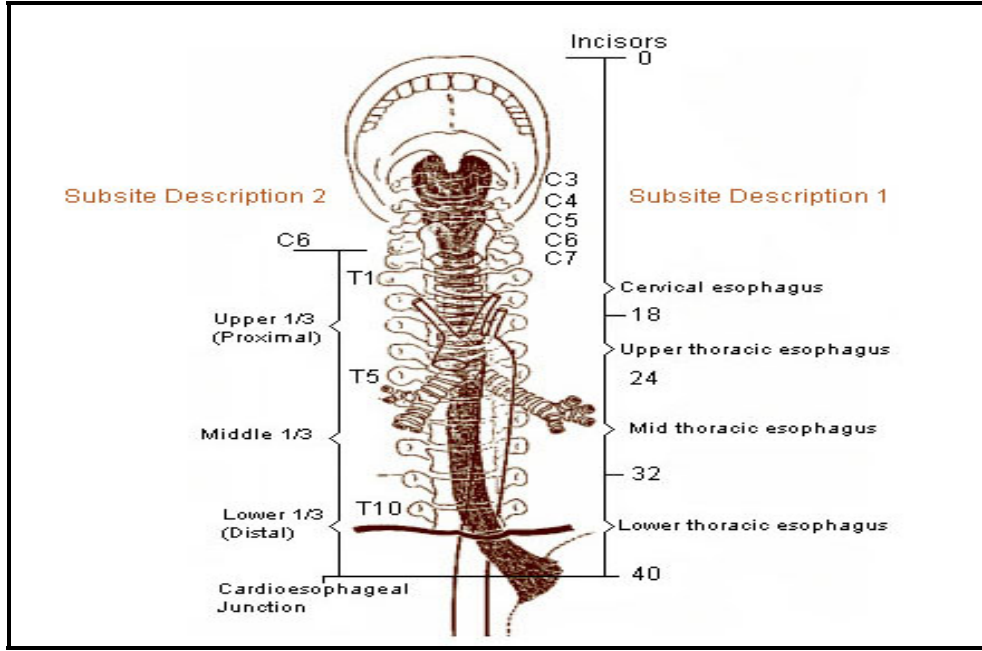
iv. Tunika Adventisya:

Karın bölümü hariç gevşek bağ dokusundan yapılıdır. Kan damarları ve plexus özofagusa ait sinirleri içerir. Abdominal özofagus'un dış kısmı tunica serosa (peritoneum) ile kaplıdır. Gevşek bağ dokusundan oluşur, özofagusu örter ve komşu yapılara bağlar. Paraözofagial dokuyu, küçük damarları, lenfatik kanalları ve sinir liflerini içerir (4,6).

2. 3. Özofagus Anatomisi:

Erişkinde üst diş kavsinden midenin kardiyasına kadar yaklaşık 38- 40 cm uzunluğundadır. Kadınlarda bu mesafe 2-3 cm kadar kısadır. Erkeklerde özofajiyal uzunluk, krikofarenjiyal kastan gastroözofajiyal bölgeye kadar 23-30 cm arası, ortalama 25 cm, kadınlarda ise 20-26 cm arası, ortalama 23 cm'dir. Yine erkeklerde kesici dişlerden krikofarenjiyal seviyeye kadar uzunluk 15 cm, kadınlarda ise 14 cm'dir. Kesici dişlerle bifurkasyon ve aortik ark arası 24 ve 26 cm arasında değişir. Bu mesafe çocuklarda daha kısadır; doğumda 18 cm, üç yaş civarı 22 cm, on yaşında 27 cm'dir (4). Yukarıda mediastinum superius aşağıda ise mediastinum posterius'da yer alır (5). Özofagus hipofarenksin devamı olarak C6 seviyesinde başlar (7). Boynun fleksiyon ve ekstansiyonu bu seviyeyi bir servikal vertebra boyu kadar kaydırabilir. Toraksı çaprazlayıp diafragmayı geçtikten sonra 11. torasik vertebra hizasında, mide içinde sonlanır (5). Özofagusun başlangıcı krikofarengeal kas ile çevrilidir. Krikofarengeal kas; larenksin krikoid kartilajından çıkarak, median rafeye kadar kesintisiz ve düz bir şekilde ilerler. Servikal özofagus yaklaşık 5 cm uzunluğundadır. Trakea ve prevertebral fasya arasında C6 ile T1 vertebralara kadar seyreder. Sağ ve sol larengeal sinirler, trakea ve özofagus arasındaki sulkusta seyrederler. Sol rekürren larengeal sinirin özofagusa daha yakın olmasının sebebi, özofagusun yukarıda sola, ortada sağa, altta sola meyilli yerleşmesi ve sağ rekürren larengeal

sinirin subklavien arter arkasından döndüğü için daha mesafeli kalmasındandır. Özofagus ve trakea, anterior olarak pretrakeal fascia, posterior olarak prevertebral fascia ve lateralde karotis kılıfının oluşturduğu tabakalar arasında kalırlar (7) (Şekil 3).



Şekil 3: Özofagusun topografik bölümleri (8)

Özofagusun pars cervikalis, torakalis ve abdominalis olmak üzere üç parçası vardır (Şekil 3).

1.Pars Cervikalis: Trakeanın arkasında krikoid kartilajdan incicura jugularise kadar devam eder. Arkada kolumna vertebralis vardır. Trakea ve özofagus arasındaki oluk içinde nervus laringeus rekürrens yükselir. Yan taraflarında ise a. karotis kommunis ve tiroid bezinin yan lobları ile komşudur. Sol tarafında duktus torasikus bulunur.

2.Pars Torasika: Incicura jugularisten diafragma kadar uzanır. Üst mediastinumda trakea ile kolumna vertebralis arasında ilerler. Torasik aortanın sağ tarafındadır alt seviyelere gelindiğinde tekrar sola doğru yönlenir. Diafragmadan karın boşluğuna geçer. Yukarıdan aşağıya doğru önde; trakea, sağ pulmoner arter, sağ n. laringeus rekürrens, sol ana bronş, perikardium arkada; kolumna vertebralis, sağ posterior interkostal arter, ductus toracicus, v.

azigos, v. hemiazigos'un terminal parçası, alt bölümde diafragma yakınında aortanın ön yüzü ile komşuluk yapar. Burada özellikle sol atrium ve sağ akciğer ile komşuluğu unutulmamalıdır.

3.Pars Abdominalis: Karaciğer sol lobunun arka yüzü üzerindedir. 1-2 cm uzunluğunda, konik biçimde ve sola doğru kıvrılmıştır. Midenin pars kardiası ile devam eder. Bu bölümün ön ve sol tarafı periton ile çevrilidir (5).

Özofagus'un kadavrada anatomik darlıkları incelenemediği halde fonksiyonel darlıkları incelenemez. Fonksiyonel darlıklar canlıda röntgen grafileri ve endoskopik incelemelerde görülür. Bunlar;

Anatomik darlıkları:

1. Constrictio pharyngoesophagealis (Üst darlık): Başlangıç darlığı olup, farinksle birleştiği yerdir. Üst darlık özofagusun en dar yeridir. Penetran yaralanmaların ve yabancı cisimlerin en sık karşılaşıldığı yerdir (En dar yeridir: 1,5 cm).

2. Constrictio bronchoaortica (Orta darlık): Bifurcatio trachea hizasında broncus principalis sinister'i çaprazladığı yerdedir. Özofagusun aorta ve perikardiuma yakınlığı nedeniyle koroziv özofagus yanıklarında önemlidir.

3. Constrictio diaphragmatica oesophagei (Alt darlık): Özofagusun hiatus oesophageus yerindeki darlıktır (T₁₀). Ön kesici dişlerden itibaren 1. darlık 15 cm, 2. darlık 27,5 cm ve 3. darlık 40 cm uzaklıktadır (5).

Fonksiyonel darlıkları:

1. Angustia pharyngoesophagealis: Sahip olduğu sfinkter nedeniyle aynı zamanda fonksiyonel bir darlıkta oluşur.

2. Angustia aorticaesophagei: Kesici dişlerden 21- 22 cm ilerde bulunan darlık, T4 hizasında özofagusun arkus aortayı çaprazladığı yerdedir.

3. Angustia abdominalis oesophagei: Özofagusun mideye girmeden önceki 2- 3 cm'lik bölümüdür. Tüm abdominal özofagusu kapsar.

Özofagusun genişlikleri:

Üst ve alt genişlik olmak üzere iki tanedir.

1. Üst genişlik: Üst ve orta anatomik darlıklar arasındaki genişliktir.

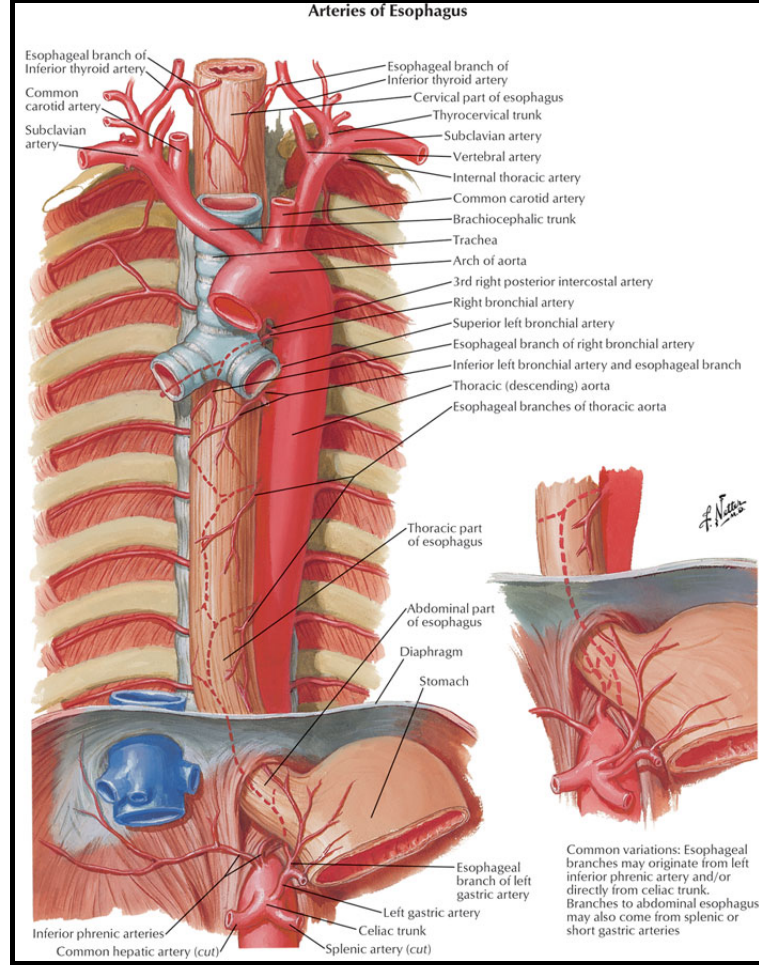
2. Alt genişlik: Orta ve alt anatomik darlıklar arasındaki genişliktir. Bu bölüm mediastinal yağlı, gözeli doku içinde göreceli olarak serbest hareketlidir. Alt genişlik midenin vestibulumu (vestibulum gastricae) gibi düşünülmektedir. Besin maddeleri özofagus mukozasını uyararak diafragmatik parçanın refleks spazmını yaratır. Bunun sonucu, besin maddeleri alt genişlikte toplanır ve daha sonra mideye girer (5).

Sindirim yolunun genel yapısından farklı olarak, özofagusun serozası ve mezenteri yoktur. Mediastinum gevşek, birleştirici dokusu içindeki konumu özofagusa yatay ve düşey hareketlilik sağlar. Özofagus ve trakeanın içinde gömülü bulunduğu birleştirici doku kılıfı pretrakeal anterior fasya ve prevertebral posterior fasyadır (4,8).

2. 3. 1. Özofagusun Arteriyel Dolaşımı:

Servikal özofagus; sağ ve sol superior ve inferior tiroid arterlerden gelen vasküler dallar farinks, özofagus ve trakeanın duvarlarını besler. Aynı yerden çıkan tiroid arterleriyle karşılaştırıldıklarında özofagusu besleyen damarlar daha küçüktür (Şekil 4).

Torasik özofagus; beslenmesini esas olarak inen aortadan çıkan bronşial arterlerden sağlar. İnsanların %75'inde sağdan bir, soldan ise bir ya da iki dal verir. Tipik olarak iki özofagial dal direkt distal torasik aortadan çıkar; üst dal genellikle daha kısadır ve 6. veya 7. torasik vertebra seviyesinden başlar. Alt dal daha uzundur ve 8. ve 9. torasik vertebra seviyesinden başlar (Şekil 4).



Şekil 4: Özofagusun arteriyel dolaşımı (9)

Abdominal özofagus; distal özofagus ve gastrik kardiya, sol gastrik arterden başlayan on bir kadar küçük arter ile beslenir. Bu damarlar, özofagus eksenini izleyip periözofagial dalların içinde bir daha bölünmek üzere diafragmadan geçerek, kardiyanın sağ yan yüzünü takip edip yukarı çıkarlar. Terminal özofagusun arka duvarı, splenik arter ve/veya dorsal fundus damarlarından çıkan birkaç geniş damarı kabul eder.

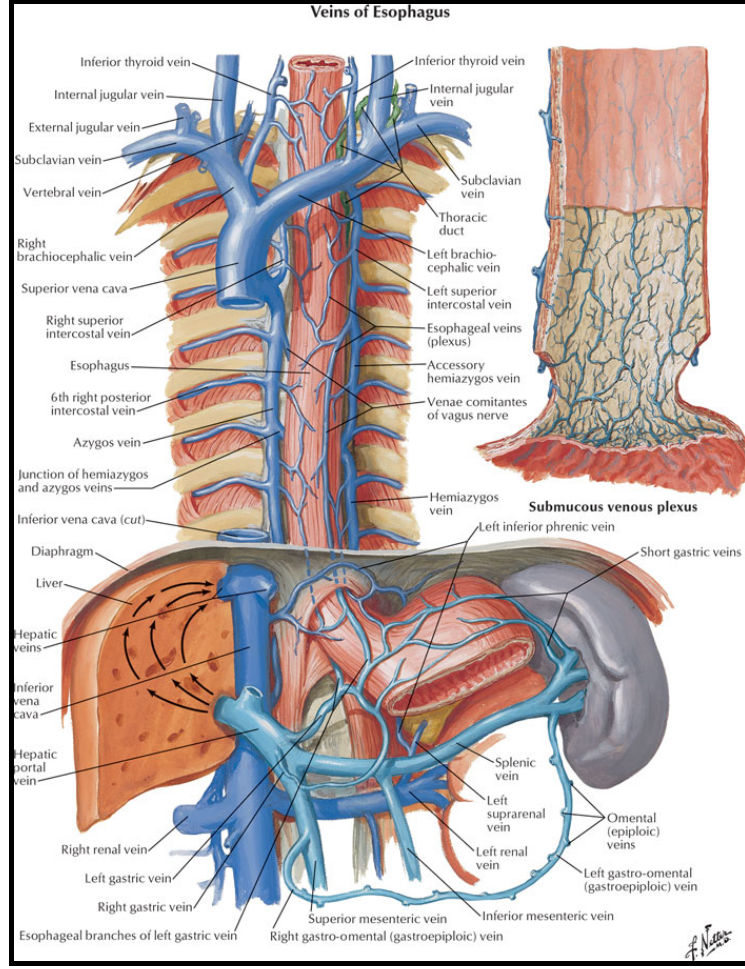
Özofagus damarlanmasını bütün olarak ele alırsak özofagus zayıf ama düzgün ekstrinsik kaynaklarca beslenir şekilde parçalı bir damar iskeletine sahiptir. Hiçbir bölgede özofagus duvarı damardan yoksun değildir. Hareketli özofagus iyi bir kan deposu şeklindedir, bu da duvar içerisindeki tam bir damar ağından kaynaklanmaktadır (Şekil 4)(4,8).

2. 3. 2. Özofagusun Venöz Dolaşımı:

V. tiroidea inferior, v. azigos ve v. hemiazigos'a drene olmasının yanında, midenin kardias kısmının venöz kanını alan ve portal sisteme boşalan v. gastrika breves'ler ile bu organın venleri arasında bulunan geniş bir anastomoz sayesinde portal sisteme de gider (porto - kaval anastomoz).

İntraözofajiyal ve intrinsik venler; tunika mukozanın lamina propriyasında yer alan subepitelyal ağı içerir. Damarlar, asıl olarak longitudinal yerleşir ve tüm özofagus submukozası boyunca uzanır. Özofagusun alt ucunda portal ve sistemik dolaşım arasındaki anastomozlar belirgin şekilde mevcuttur. Özofagus ve midenin submukozal venöz ağları birbirleriyle devam eder ve portal venöz obstrüksiyonu olan hastalarda bu ilişki, vena kava superior ve azigos sistemlerin arasındaki kollateral yol için önemli rol üstlenir, ince duvarlı süperfisyal venler, genişleyerek varisleri oluşturabilir. Perfore olan venler, submukozal pleksusun ufak bağlantılı venlerinden ortaya çıkar (4).

Ekstraözofajiyal veya ekstrinsik venler; lokal olarak eş damarlara drene olurlar. Servikal bölgede; inferior tiroid vene, torasik bölgede; bronşiyal venlere, azigos ve hemiazigos venlere, sol gastrik vene ve splenik vene, abdominal bölgede ise koroner venlere drene olur. Azigos veni, orta özofagus tümörlerinde, ektramüral yayılımında tutulacak ilk bölgelerdendir. Özofajiyal rezeksiyonlarda, kolaylıkla zarar görebilir, diseksiyonlarda ölümcül kanamalar yaratabilir. Azigos ve hemiazigos venlerinin arasında kollateral dolaşım oluşabilir. Sağ torakotomi ile yapılan özofagus rezeksiyonlarında hemiazigos veni bağlanmadığı takdirde ciddi hemorajilerin kaynağı olabilir (Şekil 5)(4).

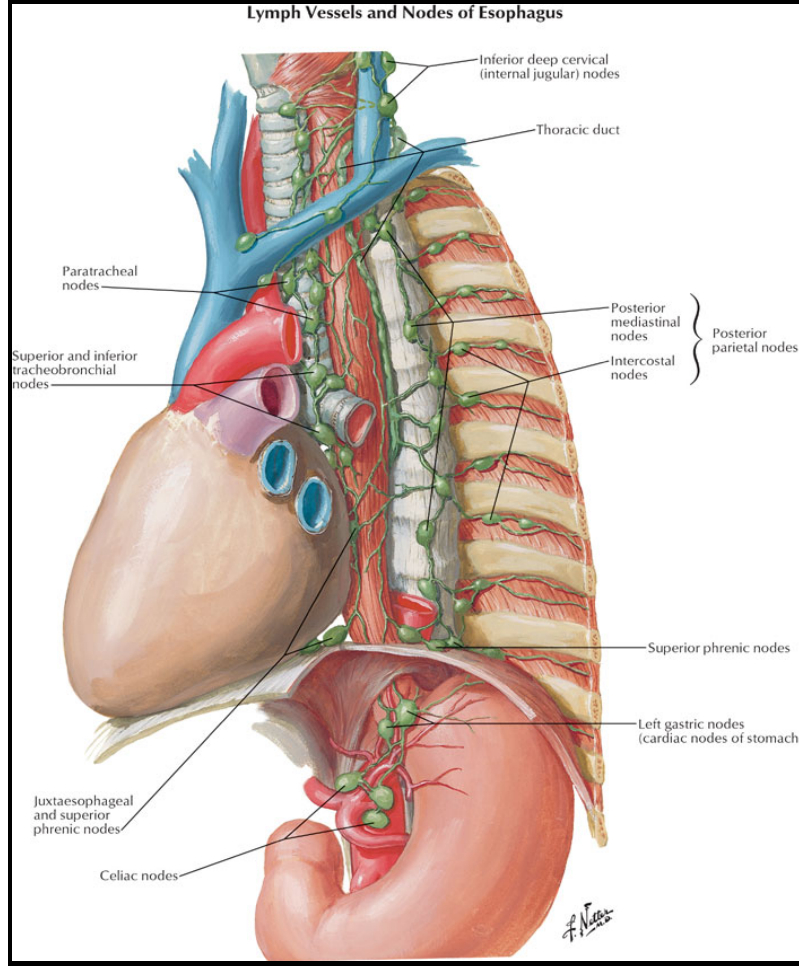


Şekil 5: Özofagusun venöz dolaşımı (10)

2. 3. 3. Özofagusun Lenfatik Dolaşımı:

Özofagus lenfatik sistemi; özofagusun lenf nodlarını ve lenf kanallarını içerir. Lenf kapillerleri doku aralıklarında, endotelial kanal ağları veya kör endotelial keseler şeklinde başlar. Bu yapılar sıvı ve kolloid materyali, dokudan hücre kalıntılarından ve mikroorganizmalardan alır. İçerik, toplayıcı lenf kanallarına boşaltılır. Kanalların semilunar kapakları akımın yönünü belirler. Nodlardan geçiş sırasında, zararlı materyaller süzülüp temizlenebilir. Bu kanallar sistemi tümör yayılımı için uygun yolları yaratır.

Özofagus'un 1/3 lük üst kısmının lenf drenajı, derin lateral servikal lenf düğümlerine olurken, orta kısmı superior ve posterior mediastinal lenf düğümlerine, alt kısmı ise, midenin lenf damarları yoluyla çöliak lenf düğümlerine drene olur. Eferent lenfatikler, servikal özofagusta paratrakeal ve derin servikal lenf nodlarına drene olurlar.



Şekil 6: Özofagusun lenfatik drenajı (11)

Üst torasik özofagustan esas olarak paratrakeal lenf nodlarına, alt torasik özofagustan ise subkarinal nodlara ve inferior pulmoner ligamanların içindeki nodlara drene olurlar. Süperior gastrik nodlar, lenflerini sadece abdominal özofagustan değil, ayrıca komşu alt torasik segmentten de alırlar. Periözofajiyal gruplar, paratrakeal, süperior ve inferior (subkarinal) trakeobronşiyal, posterior mediyastinal lenf gruplarından oluşur. Drenaj şekli ya yukarı derin servikal nodlara ya da aşağı diyafram altı nodlara doğrudur. Bu alan ayrıca yukarıda supraklaviküler nodlara da drene olur (Şekil 6)

2. 3. 4. Özofagusun Sinir Sistemi:

Özofagusun sinir sistemi kaslarına paraleldir. Proksimal özofagus'un sinirsel uyarımı vagus sinirinin motor lifleri ile sağlanır ve her bir motor sinir lifi, direkt inerve ettiği kas lifinde sonlanır. Distal özofagusun düz kaslarının otonomik innervasyonu ise parasempatik ve sempatik sinir lifleri tarafından sağlanmaktadır. Özofagusun parasempatikleri vagustur. Myenterik plexus (Auerbach plexus) müküler tabakanın motor aktivitesini kontrol eder. Özofagusun sirküler ve longitudinal tabakaları arasında yer alır (12).

Özofagusun innervasyonu, ekstrinsik ve intrinsik komponentlere ayrılabilir. Ekstrinsik bölüm, vagal sinirlerden, servikal ve torasik sempatik gangliyonlardan çıkan sempatik liflerden oluşur. İntrinsik sinir bölümü, Auerbach ve Meissner plexuslarından oluşmuştur. Özofagusu uyanan sempatik sinir lifleri, süperior ve inferior servikal sempatik gangliyondan, dördüncü ve beşinci torasik gangliyonlardan ve splanknik sinirlerin pregangliyonik liflerinden çıkar. Bu lifler karışık parasempatik-sempatik sinirleri oluşturmak üzere vagus sinir lifleriyle birleşir. Myenterik plexus (Auerbach), longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında yer alır. Meissner sinir plexusları ise submukozada yerleşir. Krikofarinjiyal sfinkter ve özofagusun servikal bölümü vagal innervasyonunu her iki reküren sinirden alır. Sağ reküren sinir, subklavyan arterin alt kenarından, sol ise aortik arkın alt kenarından ilerler. Her ikisi de arkada bu damarların etrafında dönerler ve birbirine dallar vererek özofagus ve trakea arasındaki oluktan yukarı ilerlerler. Bu sinirlerin yaralanması sadece vokal kordların fonksiyonunu bozmakla kalmaz, aynı zamanda krikofarinjiyal sfinkterin fonksiyonunu ve servikal özofagusun motilitesini bozarak çiğneme esnasında pulmoner aspirasyonda zemin hazırlar. Üst torasik özofagus, vagal innervasyonunu sol reküren larinjiyal sinir dallarından ve direkt her iki vagusun süperior mediastene ilerlerken verdiği dallarından alır. Alt torasik özofagus, anterior ve posterior özofagus duvarında yer alan özofagus plexusu tarafından inerve edilir (4). Distal özofagus segmentleri ayrıca direkt sempatik liflerini çölyak gangliyondan alırlar. Bu dallar, özofagusa sol gastrik ve frenik sinirlerin etrafındaki pariyetal plexus yoluyla ulaşırlar.

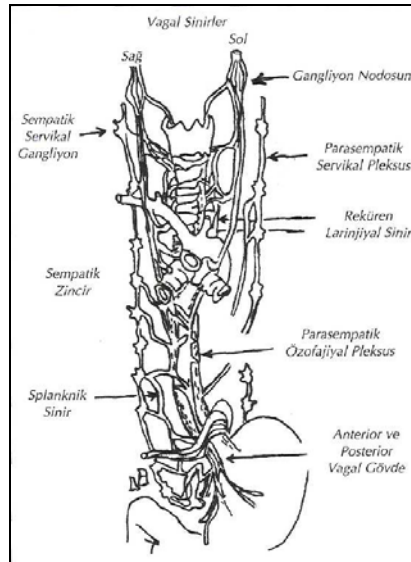
1- Vejetatif Sinir Sistemi: Vejetatif sistem çizgili ve düz kasları, salgı bezleri ve kan damarlarını kontrol eden özofagus fonksiyonlarını düzenler.

2- Parasempatik Sinir Sistemi: Parasempatik innervasyon, vagustan gelir. Vagusun özofajiyal dalları kas tabakalarına motor, salgı bezlerine ise sekretuar etki gösterir. Vagusun izlediği yol; vagal sinirler medullada orijinlerinden itibaren aşağı

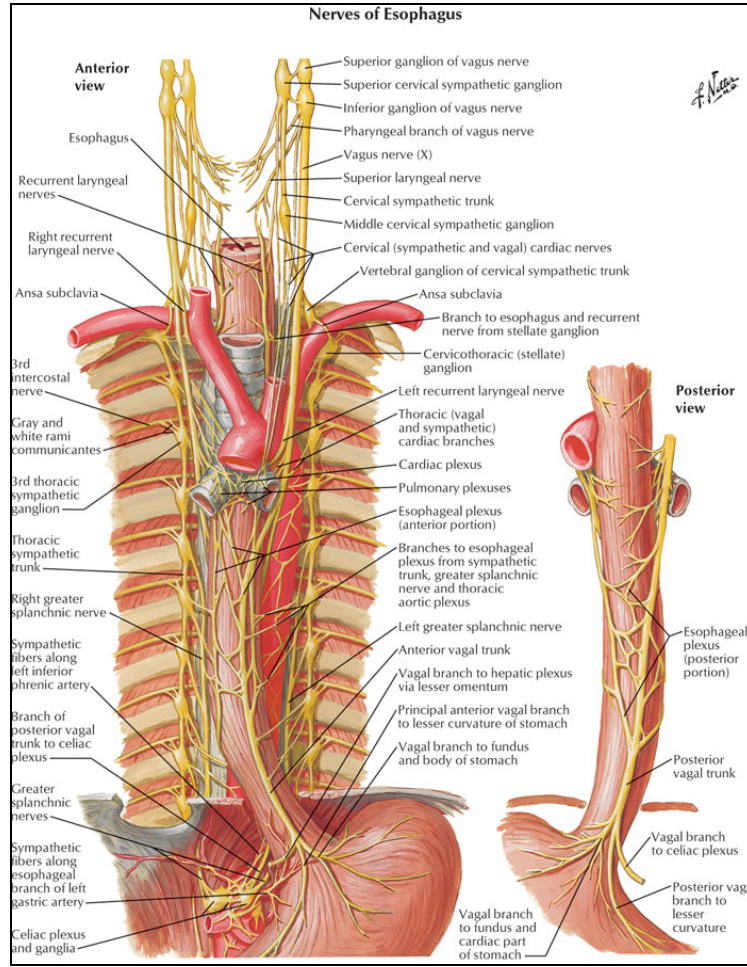
ilerleyerek kendine uygun juguler foramenden geçer. Farinks, larinks ve trakeaya dallar vererek servikal pleksusu oluşturur ve bu proksimal özofagusun inervasyonunu sağlar. Sol vagus, anterior, sağ vagus ise posterior özofagus pleksusunu oluşturur. Özofagus ile beraber bunlar diyafragmatik hiyattan geçerler. Posterior vagal sinir küçük dallara ayrılarak özofagusa 2-4 cm mesafede olacak şekilde sağa ilerler, anterior vagus ise daha yakın seyrederek sol tarafta mide ön duvarına doğru ilerler.

3- Sempatik Sinir Sistemi: Sempatik sinirler, servikal ve torasik sempatik zincirden gelir. Sempatik yollar, özofajiyal yolun hareketi, sfinkter kasılması, kas duvarının gevşemesi, peristaltik ve salgısal aktivite artışı ve vazokonstriksiyon ile ilgilidir. Sempatik sinirlerin izlediği yol; sempatik gövde, kafa tabanından sakruma uzanan iki gangliyonlu sinir tendonudur. Vertebraların lateralinde lokalizedirler ve her iki tarafta 11-12 torasik paravertebral gangliyona sahiptirler.

4- İntramural İnervasyon: Gangliyonlar, ya tunika mükülarisin longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında bulunur ve miyenterik veya Auerbach pleksusu adını alır, ya da tela submukozada bulunarak submüköz veya Meissner pleksusuna dahil olurlar. Sırayla biri kas gruplarının kontraksiyonlarını kontrol ederken, diğeri mükülaris mukozanın ve sekresyonların peristaltizmini sağlar (Şekil 7,8)(4).



Şekil 7: Özofagus ve inervasyonun topografiksel ilişkisi (4)



Şekil 8: Özofagusun sinir sistemi (13)

Genel olarak; özofagus'un üst 1/3 lük bölümü yutma işleminin daha çabuk olması için çizgili kaslardan yapılmıştır ve n. laringeus inferior tarafından innerve olur. Alt kısımları ise düz kaslardan yapılmıştır ve n. vagus ve simpatik sistem tarafından innerve edilir. Özofagus'dan ağrı taşıyan lifler genellikle 1.-5. torakal simpatik liflerle taşındığı için, sternum'un alt yarısında hissedilir.

2. 4. Özofagus Fizyolojisi:

Özofagus yutulan maddelerin farenksten mideye taşınmasını sağlayan bir kanal görevi görür. Yutmanın ilk kısmı istemlidir. Bu faz beyin korteksi ile ilgilidir. Bundan sonraki faz refleks fazıdır (14). Yutma trigeminal, glossofaringeal ve vagus sinirlerindeki afferent uyarıları ile başlar. Bu uyarılar ponsun aşağısında ve medullada organize edilir. Ağız içinde alınan gıdalar ağız gerisine istemli olarak itilir. Bu farengeal kaslarda, alınan gıdayı farenksten özofagusu iten istemsiz kasların kasılma hareketini başlatır. Bu sırada solunum inhibe olur ve glottis kapanır. Besinlerin trakeaya geçişi epiglottisin trakea üzerinde kapanması ile engellenir. Yutma sırasında farenks ve özofagus arasında bulunan üst özofagus sfinkteri (bu sfinkter düz çizgili kaslardan yapılmış olup tamamen vagal liflerin kontrolündedir) gevşer ve gıda özofagusu geçer.

Üst özofagus sfinkterinin altında 3-5 cm/sn hızla oluşan peristaltik hareketler (primer peristaltik) ve yerçekiminin etkisi ile özofagus alt kısmına ilerleyen gıda mideye geçer. Primer peristaltik hareket yutma ile başlar, beyinde yutma merkezinden kaynaklanan vagal liflerle kontrol edilir. Özofagusun mideyle birleşen kısmındaki sfinkter (alt özofagus sfinkteri; düz kaslardan yapılmıştır) istirahat halinde 20–30 mmHg basınçla kapalı durumdadır. Mide içeriğinin özofagusu kaçmasını önlemede önemlidir ve bu durum enterik sinir nöronları ile kontrol edilir. Vagal liflerde asetilkolin salgılanması bu sfinkterin kasılmasına, bir kısım vagal liflerin innerve ettiği internöronlardan salınan ATP, NO (nitrik oksit) ve VIP (vazoaktif intestinal polipeptid) bu sfinkterin gevşemesine neden olur. Eğer primer peristaltik hareket özofagustan besinin tam olarak geçmesine yetmediyse gerilim nedeniyle özofagusta sekonder peristaltik hareket başlar. Özofagus duysal liflerinden gelen uyarılar enterik ve merkezi sinir sistemine ulaşır ve peristaltizmi düzenler. Sekonder peristaltik hareket daha çok özofagusun intrinsek nöronları ile kontrol edilir (15,16). Sirküler ve longitudinal özofagus kas liflerinin düzeni hem lümenin kontraksiyonu hem de özofagusun kısılmasını sağlayacak, etkin bir peristaltizmi elde edecek yapıdadır. Yutma eylemi ile tetiklenen primer bir peristaltik dalga saniyede 2-4 cm hızla aşağı doğru ilerleyen bir kontraksiyonla karakterizedir ve genellikle istirahat basıncının 30-60 mmHg üzerinde bir intraluminal basınç oluşturur. Peristaltik dalganın gerisinde relaksasyon olur. Tek bir yutma eylemi özofagusun boyunca aşağı doğru ilerleyen bir peristaltik kontraksiyon doğurur.

Diğer tür özofagus kontraksiyonları da gözlemlenmiştir. Sekonder peristaltizm, yutmanın başlatmadığı bir ilerleyici peristaltik dalgadır. Bu dalga özofagustaki bir lokma ile tetiklenir veya kendiliğinden oluşur. Tersiyer veya segmenter kontraksiyonlar nonperistaltik dalgalardır, özofagus fonksiyonu bozulmuş yaşlı hastalardaki bir yutma işlevini görürler ve büyük bir lokmanın stimülasyonu, asit regurjitasyonunun iritasyonu ile başlarlar. Yüksek amplitutlu tersier kontraksiyonlar spastik addedilir ve uzun süre devam edebilirler. Yutma işlevine cevapta, alt özofagal sfinkter segmenti hemen gevşer, intraluminal basıncı mideninkinin düzeyine düşürür. Bu gevşeme peristaltik dalga alt özofagusa ulaşana dek sürer.

3. Koroziv Özofagus:

Güçlü asit ve alkali maddelerin içilmesi ile özofagusta oluşan yanıklara koroziv özofagus yanığı (KÖY) ve bunların etkisi sonucu gelişen darlığa da koroziv özofagus darlığı adı verilir. Kostik madde yutulmasına bağlı özofagus yaralanmaları; endüstriyel kimyasal maddelerle, ev halkının kullandığı ürünlerle ve ilaçlarla olabilir. Evde kullanılan temizlik ürünlerinin çoğu %25-100 konsantrasyonlarında sodyum veya potasyum hidroksit içerir. Diğer kostik ajanlar sodyum hipoklorid, sülfürik asit, hidroklorik asit, nitrik asit, amonyak, fenol ve iyotlu solüsyonlardır. Oral ilaçların bir kısmı da akut özofagus yaralanması oluşturmaktadır. Emepronym bromid, potasyum klorit, ferröz sülfat, kinidin, steroidler, bazı antienflamatuvar ilaçlar, asetilsalisitik asit, torain, promazin HCl ve propoksifen HCl kostik yaralanmaya yol açabilen ilaçlardır. Küçük alkali pillerin yutulması da özellikle çocuklarda koroziv yanıklara yol açar (17).

Özofagus yaralanmayı iyi tolere edemeyen bir organdır. Koroziv maddelerin oluşturdukları özofagus yanıkları ciddi komplikasyonlarla seyrettiği için daha önemlidir (18). Güçlü koroziv maddelerin, özellikle alkalilerin içilmesi akut perforasyon ve ölümlere neden olabilir. Akut dönemi atlatan hastalarda ise gelişen özofagus darlığı sorun olmaktadır (19).

3. 1. Etyolojisi:

Koroziv özofajit çocuklarda 1-5 yaşlarında, erişkinlerde ise 20-30 yaşlarında pik yapar(20). Koroziv madde çocuklarda sıklıkla kaza ile ve az miktarda alınırken, yetişkinlerde genellikle intihar amacı ile çok miktarda alınmakta ve bu yüzden daha şiddetli ve sekel ile seyreden

özofagus hasarı ortaya çıkmaktadır (21). Koroziv özefajit önemli bir halk sağlığı problemidir. Ülkemizde koroziv maddeler sıvı ya da en yoğun şekil olan kristal formda serbestçe satılmaktadır. Koroziv maddelerin meşrubat şişesi ve su bardağı içinde bulundurulması, çocukların kolayca ulaşabildikleri yerlerde saklanması ve kalıntı madde içeren kapların çocuğun ulaşabileceği şekilde çöpe atılması ailelerin sık yaptığı hatalardır. Gelişmiş ülkelerde KÖY sıklığını azaltmak amacıyla ailelere yoğun eğitim programları uygulanmaktadır. Güçlü koroziv maddelerin serbestçe satışına çeşitli yasal kısıtlamalar getirilmiştir. Koruyucu önlemlerden sonra KÖY sıklığının %75 oranında azaldığı bildirilmiştir (19). Özofagus kanseri riski kostik madde hasarı olanlarda normal popülasyondan 1000 kat fazladır. Özofagus karsinomlu hastaların %1-7'sinde geçmişte kostik madde içimi öyküsü vardır. Tipik olarak özofagus 1/3 orta kesiminde yassı hücreli karsinom gelişir. Kanser kostik hasardan ortalama 4-5 dekat sonra gelişir. Yutma güçlüğü olduğunda karsinomdan şüphelenmek gerekir (22,23). Kostik maddeler aşağıdaki Tablo 1'de bildirilmiştir.

Kostik Maddeler	Tipi	Ticari Sunum Şekli
Asitler	Sülfürik	Piller, endüstriyel temizlik malzemeleri, metal kaplama malzemeleri
	Oksalik	Tiner, metal temizleyiciler
	Hidroklorik	Çözücüler, metal temizleyiciler, lavabo-tuvalet temizleyiciler, pas çözücüler
	Fosforik	Tuvalet temizleyiciler
Alkali	Sodyum hidroksit	Lavabo açıcılar
	Potasyum hidroksit	Fırın temizleyiciler, toz deterjanlar
	Sodyum karbonat	Sabun üretimi, meyve kurutma endüstrisi, ev temizleyiciler
Amonyak	Ticari amonyak(amonyum hidroksit)	Ev temizleyiciler
Deterjanlar, ağartıcılar	Sodyum hipoklorit	Çamaşır suları
	Sodyum polifosfat	Endüstriyel deterjanlar
Condy kristalleri	Potasyum permanganat	Dezenfektan, saç boyaları

Tablo 1: Kostik maddeler ve ticari sunum şekilleri (24)

3. 2. Patofizyolojisi:

Gastrointestinal sistemdeki hasar ajana (sıvı yada katı formda), ajanın konsantrasyonuna, maruziyet süresine, miktarına ve pH'ına bağlıdır. Yapılan hayvan deneylerinde NaOH konsantrasyonu ile lezyonun derinliği arasındaki ilişki gösterilmiştir. 10 saniyelik periyotta %3.8'lik NaOH solusyonu özofagus mukoza ve submukozasını, %10.7'lik NaOH solusyonu ise muskuler tabakasını, %22.5'luk NaOH solusyon ise tüm özofagus duvarını zedeler ve özofagusa komşu dokulara kadar ilerler (21,25). Patolojik olarak kostik yaralanma yeri özofagusun herhangi bir yerinde veya özofagus boyunca yaygın olabilir. Normal olarak distal özofagusta temas süresi daha fazla olduğu için en yaygın yaralanma genellikle bu bölgede görülür (17).

Koroziv madde ile temas sonrasında saniyeler içinde mukozal hasar başlar. Asit ve alkalilerin hasar oluşturmaları farklı mekanizmalarla olur. Alkali maddelerin dokulara özellikle lipoprotein tabakaya çok hızlı penetrasyonu vardır (21). Alkalilerle yanıklarda üç aşama vardır. Akut dönemde ilk önce likefaksiyon nekrozu oluşur ardından mukoza ve submukoza etkilenir ve nekroz özofagus duvarı boyunca ilerler. 24 saatte hemoraji, damar trombozu ve inflamasyon meydana gelir. Bu esnada yüksek miktarda serbest oksijen radikalleri oluşur ve sonuçta doku hasarı artar. 24- 48 saat içinde bakteriyel kolonizasyon gelişmesine neden olur (21, 25).

Subakut dönem 5. günden itibaren başlar. Doku ödemi geriler ve neovaskülarizasyon başlar. Kas dokusu yenilenemediğinden dolayı kollagen birikimi ile doku devamlılığı sağlanır. Hasardan sonraki 5-7 gün içinde, yüzeysel nekrotik tabaka oluşur ve sonrasında fibroblastik aktivite artışı başlar. Hücre kaybı olması, granülasyon dokusu ve fibrozis gelişmesi nedeniyle 2 hafta sonrasında ilerleyici bir şekilde özofagus duvarı incelir (22). Bu süre zarfında inflamatuvar cevap, trombosit agregasyonu, kapillerin dilatasyonu, permeabilite artışı, PMNL gelmesi ardından monositlerin yanık bölgesinde birikmesi ile karakterizedir. Kronik dönemde ise aylar içinde artan kollagen birikmesine bağlı fibrotik darlık oluşur. Kollagen uzunlamasına kasılır ve özofagus boyu kısalır. İki yılda kollagen birikimi ve tip 1 kollagen normale dönerken fibrotik darlık devam eder (26).

Asit yanıkları tipik olarak, vasküler tromboz ve bağ dokusunda konsolidasyona yol açan yüzeysel koagülasyon nekrozu ile koruyucu skar dokusu oluşumuna yol açar. Asidik solüsyonlar orofarinksle temas sonucu ağrıya sebep oldukları için az miktarda içilirler. Ayrıca

tadları acı, hemen tükürülmesi nedeni ile özofagus teması azdır. Asitler visküz alkali solüsyonlarla karşılaştırıldıklarında mideye hızlı geçme eğilimindedirler. Alkalilerin aksine özofagusta yanık oluşturmazlar fakat mide veya pılorda yanık oluşturma eğilimindedirler. Hasta kusturulur ise özofagustada yanık oluşabilir. Bununla birlikte yüksek konsantrasyonlu sülfirik ve hidroklorik asitler özofagus mukozasına penetre olarak vakaların %50'sinde ciddi hasara yol açmaktadırlar. Özofagus striktürleri genellikle içilen kostik maddelerin biriktikleri krikofaringeusta, aortik ark ile trakeal bifurkasyon düzeyinde ve alt özofageal sfinkter seviyesinde görülürken, gastrik striktürlerin çoğu antrumda oluşmaktadır. Açlıkta içilen asitler, sıklıkla fundusta birikmekle beraber, küçük kurvaturdan antruma kadar gastrik mukoza yüzeyinde ilerleyebilirler (22,27).

Striktür veya özofagusun anormal daralması pek çok nedenle oluşur. Gastroözofageal refluksa bağlı sekonder striktürler aşağıdaki mekanizma ile olur. Yetersiz alt özofageal sfinkter üst gastrointestinal sekresyonların asid, pepsin, safra, pankreas sekresyonları dahil alt özofagusa serbest refluksuna yol açar. Özofagus mukozası ile bu maddelerin uzun süreli teması mukozanın dökülmesine, yüzeysel ülserlere, submukozal inflamasyona, ödeme ve kas spazmına yol açar. Hasarın inflamatuvar dokuyla tamir edilmesi, kollagen depolanması ve fibroze yol açar. Bu olay vücudun bir başka yerindeki yaralanma gibidir. Eğer reflüks azalırsa, mukoza skuamöz epitelden çok kolumnar epitel hücrelerinin göçü ve rejenerasyonu ile tamir edilir. Devamlı ve tekrarlanan bu olay mukozada doku harabiyetini artırır ve fibrozis olur. Başlangıçta bu olay yüzeysel tabakada olur, fakat olay ilerlediğinde kas lifleri de hasara uğrar ve fibröz dokuya değişirler. Kollagen olgunlaşırken kasılır, sertleşme, daralma ve kısılma ile özofagus duvarında sıkı bir striktür gelişir. Lümen kontrakte fibröz doku ile giderek tıkanırken reflü miktarı azalır ve mukoza özofagus striktürünün üzerinde normal gözüktür.

Radyografi ile striktür belirgin olduğunda fibrosiz hala submukozal tabakada ödem ve spazm ile daha fazla daralmaya yolaçar ve radyografide striktür daha ilerlemiş görülür. Giderek özofagus duvarı fibrozis ve granulasyon dokusuna dönüşür. Böylece striktürün klinik ve radyografik tanısı değişik derecede patolojik durumu oluşturur. Reflüks özofajit ve striktürün fizyolojik etkisi başlangıçta düzensiz peristaltizm olarak görülür. Parsiyel özofagus daralması ve aynı zamanda özofagal reflüks peristaltik dalgayı keser veya ilerlemesini değiştirir ve eş zamanlı veya tersiyer kontraksiyonlara yol açar. Özofagusun

boşalamaması regürjite olan materyelin özofagusa uzun süre temasına ve özofajitin artmasına sebep olur. Disfaji tek şikayet olabilir. Reflü, disfajiye ek olarak striktürlü hastalarda gece öksürüğü, boğulma hissi, yerken öksürme gibi pulmoner şikayetler de olabilir ve aspirasyona bağlı sekonder infeksiyon gelişebilir, striktürün diğer komplikasyonları kanama, ektopik kolumnar mukoza sahalarında ülserasyon ve özofagus perforasyonudur. Özofagusta ülserasyon demek sekonder iyileşme demektir. Bu da sonuçta fibrozis ve 3 hafta ile 3 ay arasında striktür formasyonu gelişmesidir (28).

Benign özofageal striktürün iki sık tipi arasında (reflü özofajit ve kostik yanıklar nedeniyle) önemli farklılıklar vardır. Reflüks nedeniyle gelişen striktürde segment kısa ve kollumnar epitelin hemen üzerindedir. Böylece kısa striktürlü bir özofagus darlığı ve darlığın da altında kolumnar epitel vardır. Bununla birlikte alkali veya asit koroziv alımı nedeniyle olan striktürde özofagusun uzun bir segmenti hasar görmüştür ve burası fibröz dokuya dönüşmüştür. Özofagustaki hasar genellikle, lokmanın geçici olarak durduğu yerlerde (krikofarengial bölge, aortik arkus bölgesi ve diyafragmanın hemen üstünde) daha şiddetlidir. Koroziv striktürle reflü striktür arasındaki ikinci fark reflüks striktürün nedeni sürekli ve durum zamanla daha da kötüleşir. Buna karşın koroziv alımına bağlı striktür ise tek yaralanma ile olur. Bu yüzden de tedavi yöntemleri farklıdır (29).

3. 3. Klinik:

Koroziv özofagusta semptomlar yaşla ve yutulan ajanın konsantrasyonu ve miktarıyla değişir. Çocuklar sıklıkla hangi ajanı yuttuğunu söyleyemez ve çok az bilgi verir. Dudaklarda ve ağızda yanık görmek yaralanmanın ilk işareti olabilir (17). Hastanın ilk muayenesinde oral kavitede yanık görülmesi kostik madde içildiğinin en önemli bir bulgusudur. Fakat hasarın şiddetini göstermede güvenilir bir bulgu değildir. Koroziv madde içimine bağlı semptomlar; ilk saatlerde en sık mukozal ödem ve özefageal spazm sonucu gelişen disfaji ve retrosternal ağrıdır. Çocuklarda ağızdan salya akması, burun kanadı solunumu ve interkostal çekilme eklenebilir. Karın ağrısı ve bulantıda bulunabilir. Hastalarda ayrıca aspirasyon pnömonisi yönünden dikkatli olunmalıdır. KÖY'e bağlı gelişen kusma ve hematemez çoğunlukla üst solunum yolları tahrişine bağlıdır. Yapılan bir araştırmada vakaların %12'sinde semptom olmadan özofagus yanığı tespit edilmiştir (30,31,32). Epiglottik ve larenjiyal yanıklar ortaya çıkabilir ve ödeme bağlı trakeostomi gerektiren hava yolu obstrüksiyonu gelişebilir. Kostik

ajanın aspirasyonu ile trakeit, bronşit ve kimyasal peritonit oluşabilir. Ekstravazasyona yol açacakları için lavaj ve nazogastrik entübasyon engellenmelidir. İkinci bir etki daha oluşturulmaması için kusturulmamalıdır (28). Daha majör yanıklar transmüral nekrozla veya lokalize bir alanda perforasyonla direkt olarak periözefajial dokunun içine yayılabilirler. Bu hastalarda artan ağrı, ateş, yayılan mediastenit bulguları, ampiyem ve şok tablosu görülebilir. Bu boyuttaki nekroza bağlı olarak trakeoözefajiyal fistül gelişebilir (17).

3. 4. Teşhis ve Tedavi:

Hasta veya yakının anamnezinden hangi koroziv maddeyi içtiği, ne zaman içtiği, ne miktarda içtiği, kusma olup olmadığı, ek sıvı veya katı gıda alıp almadığı öğrenilmelidir. İlk değerlendirme ajanı saptama ve özofagus hasarının yaygınlığını belirlemeye yöneliktir. Perforasyon ve majör kanama gelişip gelişmediğini saptamak çok önemlidir. Koroziv madde ile meydana gelen özofagus yaralanmalarının tedavisi proflaktik tedbirlerle başlar (33). Hastalarda gelişebilecek şok, larenjeal ödem ve aspirasyon pnömonisine karşı önlem alınmalıdır. Bazıları özofagus yaralanmasını değerlendirmek için işlemleri ilk 24 saatte yapılmasını önerirler. Böylece yanığı olmayan hastaların hastanede uzun süre yatışları engellenmiş olur (18,19). Fleksibl fiberoptik alet kullanılmalıdır çünkü rijit özofagoskopi ile perforasyon riski yüksek, fleksibl aletle düşüktür. Endoskop özofagusta sadece ilk lezyon fark edilene kadar ilerletilmelidir, çünkü daha fazla ilerleme perforasyon insidansını çok fazla artırır. Endoskopi sadece koroziv yanığı tespit etmez, aynı zamanda dilatasyonun planlanması için gerekli bilgileri de sağlar (28). Rijit endoskopi özofagusa güçlü kimyasal kaçağın devam ettiği ve travmanın sürdüğü takılı kalmış maddelere bağlı yaralanmalarda endikedir. Elektronik oyuncak ve küçük hesap makinelerinde kullanılan piller özellikle tehlikelidir, çünkü matrikslerindeki güçlü alkali maddelerin (potasyum hipoklorit) yüksek konsantrasyonlarına sahiptirler. Böyle olgularda, piller derhal rijid endoskopi ile çıkarılmalıdır (17).

Tedavide koroziv özofagustan şüphelenilen hastada ilk önce tüm sıvı ve katı gıda alımları kesilir. Paranteral tedavi başlanır. Elektrolit dengesi ve hastanın kusmaması veya regürjitasyonu önlenmeye çalışılır. Ağrısı için analjezik verilir. Bakteriler, özofagus yanığında perforasyon olmamasına karşın yanmış mukozadan mediastene kolayca invaze olurlar. Bu

nedenle KÖY’de tartışmasız parenteral olarak, yaklaşık 10 gün süreyle antibiyotik kullanılır (19).

Steroid kullanımı erken dönemde şiddetli yangının yaratacağı hasarı, skatrizasyonu ve ardından gelişebilecek darlığın engellenmesini veya en aza indirilmesini amaçlar. Steroidler yaralı dokularda kullanıldıklarında neovaskülarizasyonu, kollajen sentezini ve kontraksiyonu azaltırlar ve epitelizasyonu da engellerler. Prolil hidroksilaz ve lizil oksidaz aktivitelerini azaltıp kollajen yapımını yavaşlatırlar. Aynı zamanda kollajenazı aktive ederek kollajen yıkımını artırır. Sonuçta daha az ve yumuşak nebde oluşur. Ancak ağır yanıklı hastalarda steroid tedavisine hemen başlanması önerilmez. Çünkü steroid, delinme bulgularını gizler ve enfeksiyonu kolaylaştırır (19). Ayrıca uzun süre steroid kullanımının mantar enfeksiyonu, peptik ülser ve osteoporoza yol açtığı bildirilmiştir. Haller ve arkadaşlarının önerdiği gibi yaralanmanın akut fazında striktür oluşumunu azaltmak için 3-6 hafta kortikosteroid ve antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Ancak striktürü önlemede sistemik steroidlerin etkinliğini sorgulayan randomize bir çalışmada hastalar özofagus yaralanması ve steroid tedavisine göre katagorize edildiklerinde: grade II (derin mukozal) ve grade III (sirkum fleksial derin mukozal) özofagus yaralanması olanlarda sistemik steroid verilmesinin striktür formasyonunu azaltmadığı tespit etmişlerdir (17).

Özofagus yanığı endoskopik bulgulara göre sınıflandırıldığında (34)(Tablo 2);

Tablo 2: Koroziv özofagus yanığının endoskopik bulguları	
Grade 0	Normal
Grade I	Mukozal ödem ve hiperemi
Grade IIa	Hemoraji,erozyon,yüzeyel ülserler ve eksüdatif membranlar
Grade IIb	Grd IIa+ derin ve yuvarlak ülserler
Grade IIIa	Siyah-gri renkli yanık alanları, yer yer nekrotik alanlar
Grade IIIb	Geniş nekrotik alanlar

Grade 1’de parenteral tedaviye gerek yok, sıvı ve yumuşak gıda alımı, 3 hafta sonra kontrol endoskopi, orta derece (Grade 2a) ve şiddetli yanık (Grade 2b ve 3a)’da tedavi önerilmektedir. Bu tedavilerin amacı gelişebilecek komplikasyon ve darlığı önlemektir (35). Kollajen sentez

inhibitörleri betaaminopropionitilaset, penisilamin, N-asetilsistein, ketotifenin alkaliye bağlı striktür gelişimini önlediği ve kovalen çapraz bağlara etkileyerek kollajen oluşumunu azalttığı yapılan çeşitli hayvan çalışmalarında gösterilmişse de henüz bu konu ile ilgili klinik çalışma yoktur (21,36).

Alkali maddeler sonrası oluşabilecek lokal enfeksiyonlar geniş spektrumlu antibiyotik ile önlenir. Antibiyotiklerin striktür gelişimini önlediğini gösteren yayınlar mevcuttur (12,30). Biz de KÖY nedeni ile kliniğimize başvuran hastalarda ampirik olarak parenteral antibiyotik tedavisini uygulamaktayız.

Bazı çalışmalar hasardan hemen sonra aralıklarla dilatasyon, bazıları ise striktür gelişiminden sonra periyodik dilatasyon önermişler ve dilatasyonda başarı oranı %60-80 arasında bulunmuştur (35,37,38). Fakat dilatasyonda erken veya geç dönemlerde özofagus perforasyonu, mediastinit, ampiyem, bakteriyemi geliştiği bildirilmiştir (39). Esterada ve arkadaşları antibiyotik, steroid ve dilatasyondan oluşan standart tedavinin aksine ikinci ve üçüncü derece özofagus yanıkları için agresif bir yaklaşımı önermişlerdir. Bu yaklaşıma göre, ikinci derece yanıklarda yani muskuler tabaka tutulsun tutulmasın transmukozal tabakanın tutulduğu durumlarda intraözefajial stent yerleştirilir. Stent en az 21 gün yerinde bırakılır. Bu esnada antibiyotik ve steroid tedavisi de verilir. Tam kat tutulum olmayan üçüncü derece yanıklarda da stent kullanılır. Ancak yaygın tam kat nekroz gelişen hastalarda acil radikal total özofagektomi ile birlikte servikal özofagostomi ve jejunostomi yapılır. Rekonstrüksiyon sonraki bir döneme bırakılır. Estera, üçüncü derece yanığı olan hastalarda rezeksiyon gecikirse mortalitenin %100 olduğunu, acil agresif yaklaşımla ise mortalite görülmediğini bildirmiştir (17). Derin çevresel yanıkları olan hastalara endoskopik olarak intraluminal silastatik stentler yerleştirilmiştir ve bu stentlerin yerleştirilmesi striktür oluşumunu önleyebildiği yayımlanmıştır (37). Kısa süreli uygulanan stentin sadece hızlı fibroblastik proliferasyona bağlı darlığı azalttığı, kollagen birikimini engellemediği öngörülmüş ve stent uygulamasının uzun süreli olması önerilmiştir. Koroziv özofajit sonrası gelişen benign darlıklarda self ekspandable plastik stentler ortalama 21 ay (8-39 ay) kadar kullanılmış ve bu stentler kalıcı striktür oluşumunu önlemediği bildirilmiştir (40).

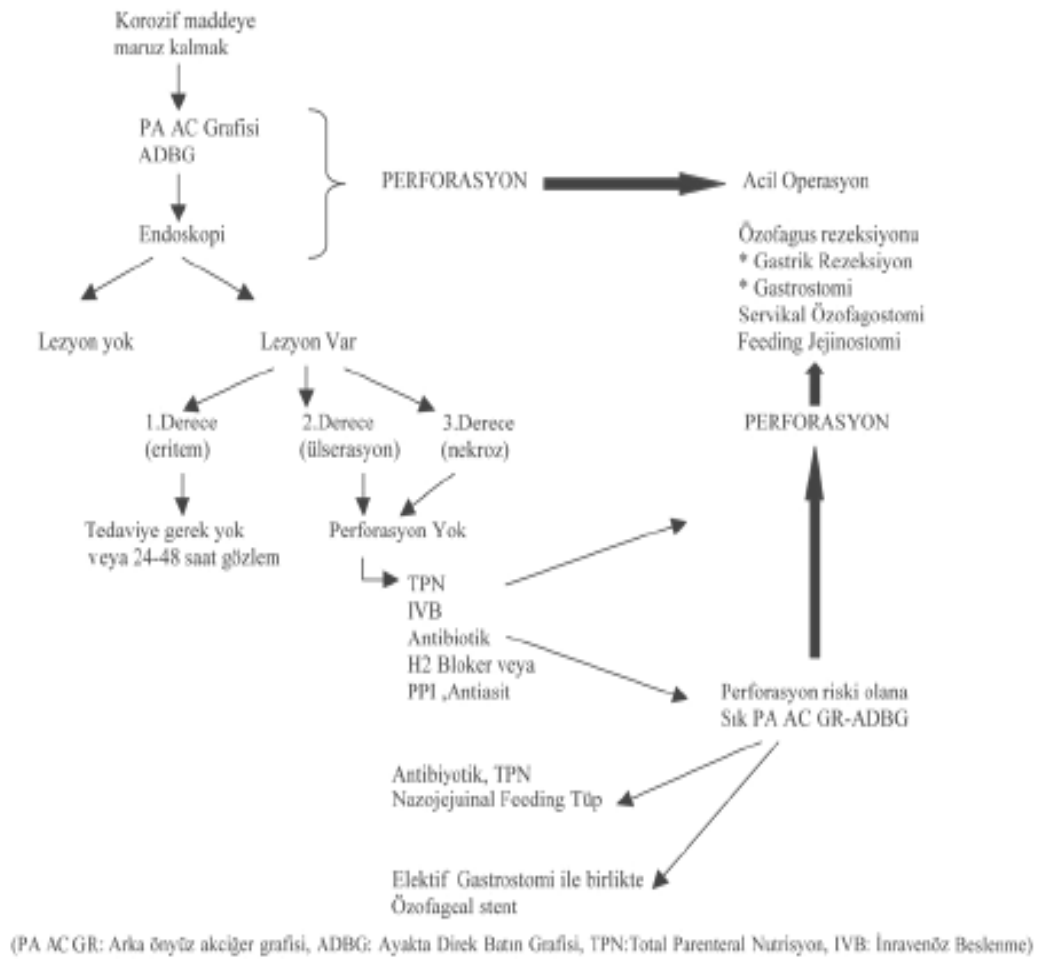
Özofagus striktürlerinde cerrahi tedavinin endikasyonları (22);

1. Lümeni genişletmek için yapılan tüm girişimlerin başarısız olduğu komplet darlıklar,
2. Baryumlu grafide belirgin düzensizlikler ve cepleşmeler,

3. Dilatasyon ile ciddi periözofageal reaksiyon veya mediastinit gelişimi,
4. Uzun süren dilatasyon periyotlarını tolere edemeyen vakalar,
5. 40 Fr üzerinde lümen dilatasyonunun ve idamesinin sağlanamaması,
6. Fistül oluşumu.

Koroziv özofagusa bağlı striktürde kullanılan cerrahi yöntemler; özofageal replasman, kolonik interpozisyon, jejunal interpozisyon, en çok kullanılan organ ise kolondur. Ayrıca gastrik tüp, jejunum, serbest jejunal greft ve midenin kullanıldığı bildirilmiştir (21,41,42).

Koroziv özofagusta tedavi algoritmi Tablo 3'te bildirilmiştir (21).

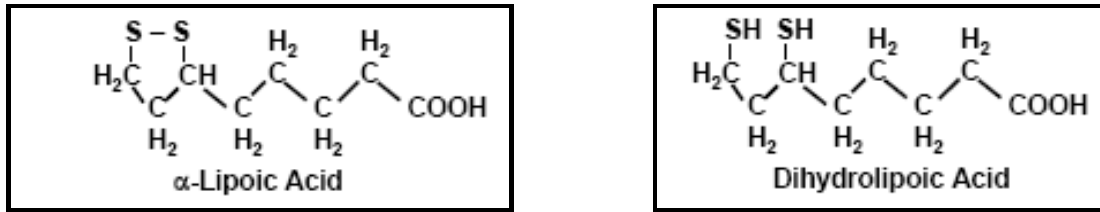


Tablo 3: KÖY tedavisinde pratik algoritm

4. Kullanılan ilaçlar:

4. 1. Alfa Lipoik Asit (ALA):

Alfa lipoik asit (ALA); bitkiler, hayvanlar ve insanlar tarafından sentezlenebilen doğal bir bileşiktir. ALA oksitlenmiş veya indirgenmiş iki sülfür molekülü içermektedir. Bu farklılık ALA'nın pek çok önemli enzimin kofaktörü olarak görev yapmasını sağlamaktadır. Lipoik asit, pirüvat dehidrojenaz ve α -ketoglutaratdehidrojenaz gibi α -keto asitlerin dekarboksilasyonunu gerçekleştiren metabolik enzimlerin kofaktörüdür. Oksidatif glikoz metabolizmasında ve hücresel enerji üretiminde rolleri olan bazı mitokondriyal enzimlerinin doğal kofaktörü ve güçlü bir antioksidanı ALA sekiz karbonlu bir yağ asididir (43).



Şekil 8: ALA'nın ve indirgenmiş formu dihidrolipoik asitin (DHLA) kimyasal yapısı

Gıdalarla alınan ALA'nın çok büyük bir kısmı lipoamid içeren enzimlerden elde edilir ve lizin aminoasidine bağlı (lipolizin) bulunur. Lipolizin açısından zengin hayvan dokuları böbrek, kalp ve karaciğerdir. Hayvansal kaynaklardan elde edilebilecek kadar çok olmasa da, lipolizin açısından zengin bitkiler ise ıspanak, brokoli ve domatestir. ALA bakteriden insana kadar olan tüm organizmalarda sentezlenir. İnsanlarda sentez yeri karaciger ve diğer dokulardır (44).

Oral dozundan sonra hızla absorbe edilir ve vücudun pek çok dokusunda, indirgenmiş formu olan dihidrolipoik asit'e (DHLA) kolayca çevrilebilir. Oral uygulama gibi ekstraselüler olarak uygulanan lipoik asitten sonra hem ALA'nın hem de DHLA'nın etkileri intra ve ekstraselüler olarak bulunabilmektedir.

ALA, hem yağda hem de suda çözünebilir ortamlarda güçlü bir antioksidandır. Bununla birlikte alfa lipoik asitin hem okside formu hem de indirgenmiş formu antioksidan aktivite göstermektedir. DHLA, dihidroaskorbik asiti yeniden askorbik asite çevirebilir; direk olarak C vitamininin, indirek olarak E vitamininin yeniden oluşumunu sağlayabilir. Araştırmacılar, ALA'nın hücreler arası GSH ve koenzim Q-10 seviyelerini arttırdığını bulmuşlardır. ALA'nın

arsenik zehirlenmelerinde kullanılabileceği hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir. Hem in-vitro deneylerde hem de hayvan çalışmalarında kadmiyuma bağlı hepatotoksiteyi azalttığı bulunmuştur. Yaşlanma mitokondriyal fonksiyonlarda bir azalma ile oluşan kaçınılmaz bir biyolojik olaydır. Mitokondriyal bozulmanın etiyolojisi öncelikle aerobik metabolizma sonucu artan oksidan maddelere ve endojen antioksidan savunma mekanizmalarında azalma ile ilişkilendirilmiştir. Artan oksidan madde, mitokondriyal DNA'ya, proteine hasar vermektedir ve sonuçta lipit fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Oksidan madde oluşumu sadece yaşlanma ile sınırlı değildir; immün sistem bozuklukları, kanser, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi yaş ile ilişkili birçok patolojik durumla da ilişkilidir. Oksidatif stresi azaltan teröpatik ajanlar mitokondriyal fonksiyonu düzeltme, hastalıkla mücadele etme, yaşam kalitesinin düzelmesi ve yaşlanma sürecini geciktirme potansiyeline sahiptir. Sıçanlarda yapılan araştırmalarda ALA endonöral kan akımını zenginleştiren, GSH'ın fizyolojik antioksidan düzeyini artıran ve diyabetik sinirde serbest oksijen radikallerini (SOR) azaltan biyokimyasal işlemler ile etkileşir. Hayvan deneylerinde (köpek ve sıçanlarda), radyoaktif işaretleme kullanıldığında özellikle metabolit formları majör olarak renal eliminasyonun %80-90 olduğu gösterildi (45).

ALA ve bunun redükte formu DHLA tüm antioksidan kriterlerini yerine getirdiğinden ideal antioksidanlar olarak kabul edilebilir (46). ALA suda ve lipit tabakada çözünülebilirliği nedeniyle lipit-su ara yüzeyinde okside antioksidan redüksiyon işlevlerini görür. Vitamin E'nin yeniden oluşum siklusunda vitamin C ve GSH ile etkileşerek membranları korur. Bilinen bir yan etkisi yoktur (47).

ALA oral yolla alındığında hızlıca absorbe edilir ve vücutta pek çok dokuda DHLA'ya dönüşür. Endojen ALA genellikle bazı multienzim komplekslerinde (piruvat dehidrojenaz kompleksi, α -ketoglutarat dehidrojenaz kompleksi) proteine bağlı kısımda bulunur (48). ALA tedavisinin invivo çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullar altında oksidatif stresi azalttığına ve diğer antioksidanların seviyesini iyileştirdiğine dair kanıtlar ortaya konmuştur (49). İki hafta süresince ALA'nın diyetle eklenmesinin artmış yaşa bağlı oksidan üretimini belirgin şekilde azalttığı, miyokardiyal askorbik asit seviyesinde azalmayı düzelttiği ve yaşlı ratlarda kalp dokusunda oksidatif DNA hasarını azalttığı gösterilmiştir (50). Benzer şekilde intraperitoneal verilen ALA'nın (100 mg/kg/gün; 2 hafta) serebral lipid peroksidasyonunu azalttığı, yaşlı rat beyninde vitamin E ve GSH seviyesinin azalmasını durdurduğu görülmüştür (51).

GSH, askorbik asit ve E vitaminine ilave olarak ALA verilmesi (100 mg/kg/gün; 2 hafta) sıçan karaciğer veya böbreklerinden izole edilen mitokondrilerde izositrat dehidrojenaz, α -ketoglutarat dehidrojenaz ve süksinat dehidrojenaz gibi enzimlerin azalan aktivitesini arttırdığı tespit edildi (52). İnsanda ALA genelde proteine bağlı olarak bulunur (53). Ancak terapötik etki gösteren serbest lipoik asittir. Plazma yarılanma ömrü 30 dakikadır. Esas olarak karaciğerde metabolize olur (54). Sitrik asit siklusundaki multienzim dehidrogenaz kompleksinin (piruvat dehidrogenaz ve α ketoglutarat dehidrogenaz) kofaktörüdür. ALA ekzojen verildiğinde serbest radikal temizleyici, metal şelasyon ve vitamin E, askorbik asit ve GSH'ın rejenerasyonu gibi antioksidan özellikler gösterir (55).

SOR yaşlanma, hastalıklar ve normal metabolizma sonucunda üretilen yüksek reaktif moleküler ürünlerdir. Serbest radikaller kirli hava, sigara içme, tütülenmiş yiyecekler, fakir diyet ve stresle meydana gelen, vücuda hasar verici maddelerdir. Hücresel metabolizmada belirgin rolleri olduğundan serbest radikal üretiminin ana kaynağı mitokondrilerdir. Serbest radikallerin aşırı üretimi veya yetersiz nötralizasyonu proteinler, lipidler ve DNA' da hasara yol açar. Serbest radikal üretiminin kaynağına yakınlığından dolayı mitokondri içeriği serbest radikal hasarının birincil hedefi haline gelir. Mitokondriyal DNA'daki bu kümülatif ve kaçınılmaz ataklar mutasyonların sıklığını artırır, bozuk fonksiyonlu proteinlerin üretimiyle sonuçlanır. Fizyolojik enerji ihtiyacını karşılamak mitokondrinin temel görevi olduğu için bu fonksiyonda aksamalar olduğunda patolojik olaylar meydana gelir. SOR'un ve lipid peroksidlerin birçok hastalığın oluşumunda rol oynadıkları kabul edilmektedir. Diabetes mellitus, ateroskleroz, romatoid artrit, kanser, ülseratif kolit ve karaciğer sirozu gibi hastalıkların patogenezinin sorumlu tutulmaktadır. SOR fizyolojik olarak hücresel metabolizma sonucu ortaya çıkarlar. SOR'un zararlı etkilerinin yanında yararlı etkileri de bulunur. Bakteri, virus ve kanser hücrelerinin öldürülmesine katkıda bulunurlar. Bununla birlikte organizmanın normal hücrelerini de etkileyerek hücre hasarına, ölümüne ve kanser hücrelerinin açığa çıkmasına neden olabilmektedir. SOR'un membranda bol miktarda bulunan lipidleri etkilemesi ile lipid peroksidasyonu başlar ve tüm radikalik reaksiyonlar gibi bir zincir reaksiyonudur. Zincir kırıcı bir etki veya iki lipid peroksidinin birbiriyle etkileşmesi olmadıkça giderek artan bir şekilde devam etmektedir. Lipid peroksidasyonunun ilk basamakta konjuge edilen, zincirin ilerleme safhasında lipid hidroperoksit ve sonlanma basamağında da MDA gibi reaktif aldehydler açığa çıkmaktadır. Lipid peroksidasyonu, direkt

hasarını membran yapısında değişikliklere sebep olarak, indirekt hasarını da reaktif aldehidler oluşumuna yol açarak göstermektedir. Membran yapısındaki değişiklikler; membran permeabilitesinde artış, transmembran iyonik gradient ve membran sekretuar fonksiyonlarında bozukluklara neden olmaktadır. Reaktif aldehidler membran bileşenlerinde çapraz bağlanmalar ve polimerizasyona neden olur. Bu durum membran yapısının bozulmasına, iyon transportu ve enzim aktivitesi gibi membran işlevlerinde değişikliklere yol açmaktadır. Reaktif aldehidler kolay difüze olduklarından dolayı, hasarı geniş bir alana yayabildikleri bildirilmiştir (56,57).

Sisplatin ile ototoksisite geliştirilmiş ratlarda SOR ve lipid peroksidasyonunun arttığı, kohlear GSH düzeylerini azalttığı tespit edilmiş. İntraperitoneal uygulanan ALA'nın sisplatinin aktive ettiği lipid peroksidasyonuna bağlı GSH'ın tüketilmesini azalttığı gösterilmiştir (58).

Biyolojik ortamların basamakları en iyi bilinen ve en çok çalışılan radikal reaksiyon zinciri lipid peroksidasyonudur. SOR, organik ortamlardaki biyomoleküllerin tümünü etkilesele de, asıl hedefleri membran lipidleri olmak üzere diğer lipidler, proteinler ve DNA'dır (59).

Antioksidan savunma:

- 1- Radikal metabolit üretiminin önlenmesi,
- 2- Üretilmiş radikallerin temizlenmesi,
- 3- Oluşan hücre hasarının onarılması,
- 4- Sekonder radikal üreten zincir reaksiyonlarının durdurulması,
- 5- Endojen antioksidan kapasitenin artırılması olarak beş değişik blokta yürür (60).

Oksidanların arttığı veya antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda organizmanın maruz kaldığı oksidatif stres sonucunda bozulan hücresel metabolizma, moleküler yıkılma ve doku hasarını getirir.

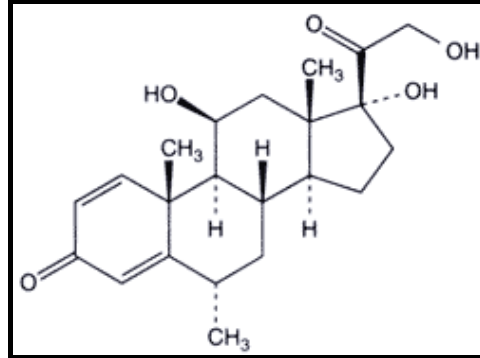
GSH, tiyol grubunun önemli bir üyesidir ve primer hücre içi antioksidanıdır. Ayrıca önemli bir serbest radikal deaktivatörüdür. Ağır metalleri ayırmada, katarakt oluşumuna karşı korumada, kanserin başlamasını yavaşlatmada, karaciğer hasarını önlemede ve bağışıklık fonksiyonunu arttırmada GSH hayati bir rol oynar. Vücutta hastalık, enfeksiyon, travma, ilaç tedavisi ve ameliyat gibi nedenlerden dolayı oksidatif stresin yüksek düzeylerde seyrettiği zamanlarda GSH hızla tükendikten dolayı eksikliği ortaya çıkar. Bu eksiklik aynı zamanda düşük protein alımı, diyabetes mellitus, karaciğer hastalıkları, katarakt, HIV(insan immün

yetmezlik virüsü) enfeksiyonu, respiratuar distres sendromu, kanser ve idiyopatik pulmoner fibrozis ile birliktedir. GSH, ağızdan alındığında kan dolasımına ulaşmadan midede yıkılır, ALA ise ağızdan alındığında kolayca emilip ilk olarak hücre içine girer ve hızla en potent forma dönüşerek GSH düzeylerini artırır (61). DHLA bütün antioksidanları redükte edebilir ve lipoamid redüktaz, glutatyon redüktaz ve tiyoredoksin redüktaz enzimlerini rejenere edebilir. Böylece LA ve DHLA antioksidan ağda merkezi bir görev alır. ALA suda çözünen ve membranda çözünen özelliklerin her ikisine de sahip olduğundan lipid/su fazları arasındaki okside antioksidanların indirgenmesine olanak sağlar. Üstelik lipoik asitle tedavi *invivo* ve *invitro* GSH düzeylerini yükseltir (62).

4. 1. 1 ALA Hazırlanması:

ALA (Mikrogen, İstanbul) toz halinde temin edildi. İntraperitoneal uygulama için toz haldeki ALA distile su içine konulduktan ve NaOH tuzu ile çözüldükten sonra intraperitoneal uygulama için pH:7.2-7.3 düzeyine gelmesi için HCl asit ile muamele edildi. pH metre ile ölçüldü ve intraperitoneal uygulama için uygun hale getirildi.

4. 2. Metilprednisolon :



Şekil 9: Metilprednisolonun kimyasal yapısı (63).

Metilprednisolon (Prednol-L® ampül, Mustafa Nevzat, İstanbul) sentetik ve florsuz bir kortikosteroidtir. Yarılanma ömrü hidrokortizondan uzun, prednisolon ile aynı düzeydedir. Metilprednisolon (MP) sodyum süksinat içeren bu ürün; özellikle çok kısa zamanda yüksek kan seviyelerinin istendiği durumlarda, intravenöz olarak küçük hacimlerde uygulanabilen

yüksek derecede eriyebilme kabiliyeti olan bir preparattır. Metilprednisolon, prednizolondan daha az sodyum ve tuz retansiyonu sağlar, bundan dolayı acil durumlarda yüksek sodyum retansiyonu olan hastalarda emniyetle kullanılabilir (64).

Tüm kortikosteroidler gibi belirli dokulardaki hücrelerin protein sentezini kontrol altında tutar, antienflamatuar ve antialerjik etki gösterir. Aynı zamanda enflamasyon bölgesindeki nötrofil ve monosit makrofajların geçişlerini inhibe eder. Bağ dokusundaki fibroblast sayısını ve proliferasyonunu azaltır; immün sistemi baskı altında tutar. MP hücre organel membranlarını stabilize eder; kinin, bradikinin oluşumunu yavaşlatır, aynı zamanda histamin ve histamin benzeri maddeleri hücre içinde bloke eder. Yeni sentetik steroidler ağızdan alındıklarında mide-barsak kanalından genellikle tam olarak absorbe edilirler. Maksimum kan düzeylerine, alındıktan 2-8 saat sonra ulaşırlar. Plazmada eliminasyon yarılanma ömürleri genellikle 90-180 dakika arasındadır. Doğal kortikosteroidler gibi ve onlara benzer bir şekilde, karaciğerde metabolize edilirler. Metabolitler ve değişmeden kalan genellikle ufak miktardaki ilaç, böbreklerden itrah edilir. Plazmada albümin düzeyi düşük olan hastalar, glukortikoid ilaçlara, normal kimselere oranla daha duyarlıdır (64).

4. 2. 1. Steroidlerin Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri:

Glukoz metabolizması: Glukokortikoidler, insüline zıt yönde etki yaparlar.

Protein metabolizması: Glukokortikoidler karaciğer hariç, diğer dokularda protein sentezini inhibe ederler (antianabolik etki); çizgili kaslar ve bağ dokusu başta olmak üzere çeşitli yerlerde proteolizi artırarak protein yıkımını artırır (katabolik etki). Kortizol yetersizliği protein sentezinde belirgin bir artmaya neden olmaz; fakat fazlalığı kaslarda progresif nitelikte bir protein kaybı, zayıflık ve atrofi yapar. Aşırı glukokortikoid etkinlik, protein kaybı nedeniyle ciltte inceleme ve kemik matriksinde azalma yapar.

Yağ metabolizması: İnsülinin antilipolitik etkisini antagonize ederler ve yüksek dozda verildiklerinde lipolizi hızlandırırlar. Adipositlerden serbest yağ asidi ve gliserol çıkışını artırır.

Antiinflatuvar etki: Glukokortikoidler suprafizyolojik konsantrasyonlarda akut iltihap olayını ve özellikle kronik iltihap olayını inhibe ederler. İltihap olayı hangi etkene (mikroorganizma, kimyasal etkenler, mekanik etkenler, irradiasyon, ısı, immünolojik sataşma gibi) bağlı olursa olsun inhibe edilir. İltihabın erken histolojik belirtileri olan olayları

(kapiler dilatasyonu, damar çeperine fibrin çökmesi, serodiapedez ve lokal ödem, lökositlerin iltihap alanına migrasyonu ve fagositik etkinlik artması gibi) ve geç histolojik belirtilerini oluşturan olayları (fibrozis, kapillerlerin proliferasyonu, kolajen birikmesi ve nihayet nedbeleşme gibi) inhibe ederler. Ancak hastalığın altında yatan ve iltihap reaksiyonunu tetikleyen patolojik olayı etkilemez (65).

4. 2. 2. Steroidlerin Antiinflamatuvar Etki Mekanizmaları:

i) Akut iltihap oluşmasında nötrofil lökositlerin, diğer monositlerin ve makrofajların, iltihap alanında salgılanan kemotaktik faktörlerin etkisi altında oraya migrasyonu önemli rol oynar.

ii) Glukokortikoidler, MİF salgılanmasını bozmazlar, fakat onun makrofajları etkilemesini engellerler ve böylece onların, iltihap alanında birikmesini önlerler.

iii) Önemli bir iltihap mediyatörü olan ve nötrofil ve eosinofil lökositler, monositler, trombositler ve diğer hücreler tarafından salıverilen trombosit aktive edici faktörün hem sentez ve salıverilmesini, hem de efektör hücreler üzerindeki etkisini inhibe ederler.

iv) İltihap alanında, iltihap hücreleri fibrin ve diğer proteinleri eriterek lökositlerin iltihap alanına girmelerini kolaylaştırır. Glukokortikoidler; nötrofiller tarafından doku plazminojeni aktivatörü salgılanmasını inhibe edip fibrinojeni azaltırlar.

v) Glukokortikoidlerin iltihap hücrelerinde lizozom membranını stabilize etmelerinin antienflamatuvar etkilerine katkıda bulunduğu ileri sürülmüşse de bu nokta tartışmalıdır. Lizozomlar, proteolitik enzimlerin depolandığı hücre organelleridir. İltihap oluşumunda, bunların parçalanmalarının ve içlerindeki hidrolitik enzimlerin hücre içine ve çevresine yayılmasının katkısı vardır.

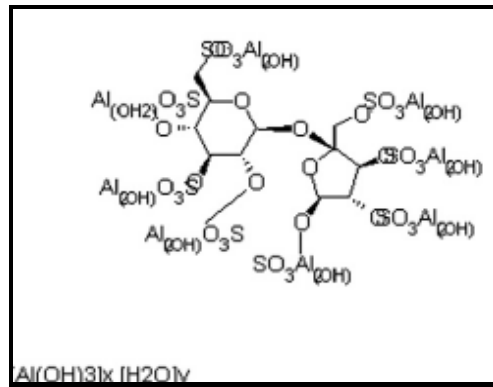
vi) Gram-negatif bakteri infeksiyonlarında parçalanmış bakterilerin çeperinden salıverilen endotoksin (lipopolisakkarid), monositler, makrofajlar ve damar endoteli tarafından tümör nekroz faktörü-a ve İL-1 üretimini artırır.

vii) Glukokortikoidler bazofil lökositlerin ve plazmositlerin tip 1 alerjik reaksiyon sırasında alerjen sataşması sonucu histamin, lökotrien C4 ve kalikrein salıvermelerini inhibe ederler.

viii) İltihabın geç döneminde çeşitli büyüme faktörlerinin fibroblastlar üzerindeki mitojenik etkilerini ve bu hücrelerin proliferasyonunu önlerler. Böylece iltihap yerinin onarımını ve yara nedbeleşmesini geciktirirler.

Glukokortikoidlerin eikozanoid sentezindeki etki yerleri membran fosfolipidlerinden araşidonik asid oluşması basamağıdır; bu basamağı katalize eden fosfolipaz A₂ enzimini inhibe ederler. Böylece bütün eikozanoidlerin (prostaglandinlerin, prostasiklinin, tromboksanların ve lökotrienlerin ve bunların ara ürünlerinin) oluşumunu azaltırlar (65).

4. 3. Sukralfat:



Şekil 10: Sukralfatın kimyasal yapısı (66)

Sukralfat (Antepsin® süspansiyon, Bilim, İstanbul), suda çözünmeyen sülfatlanmış disakkaritin alüminyum tuzu ile oluşturduğu sentetik komplekstir. Sukralfatın negatif yüklü polianyonları hasarlı mukozaanın pozitif yüklü mukoproteinleri ile polivalan bağlar oluşturur. Bu bağlar asit ortamlarda daha güçlü olmakla birlikte duodenum ve oral kavite gibi daha nötral pH'larda da yapışkanlıklarını sürdürürler. Bu yoğun, visköz tabaka ülser üzerinde koruyucu bir bariyer oluşturur. Bunun ötesinde sukralfat pepsin ve safra tuzlarını absorblayarak peptik ülserlerin iyileşmesini hızlandırır (67).

Sülfatlanmış polisakkaridlerin (amilopektin ve benzerleri) deney hayvanlarında ülseri nedbelestirici etkiniliği üzerinde yapılan incelemeler sonunda gösterilmiştir. Antiasid etkisi yetersiz derecededir; terapötik etkisi, mukoza, özellikle ülserli alan üzerindeki koruyucu etkisine dayanır. Ülser oluşmasında ve oluşmuş ülserin kapanmasının engellenmesinde önemli rol oynayan, mide suyu pepsininin yaptığı protein hidrolizi olayını inhibe eder. Ülserin üzerindeki protein ve fibrinojen tabakası ile kompleks oluşturarak onu örten ve asid, pepsin ve safra asidlerini geçirmeyen yapışkan bir bariyer oluşturur. Mide mukozasında

prostaglandin sentez ve saliverilmesini artırmak suretiyle ve muhtemelen diğer bazı endojen maddeler aracılığı ile de sitoprotektif etkinlik ve mukozanın ülserojenik etkenlere karşı savunmasını pekiştirici etkinlik gösterir. Ayrıca pepsin ve safra asidlerini adsorbe eder. Pepsin'in enzimatik etkinliğini yaklaşık 1/3 oranında azaltır. Hidroklorik asid salgılanmasına dokunmaz ve asidi çok az nötralize eder. Mide-barsak kanalından çok düşük oranda (%25) ve sülfatlanmış sukroz şeklinde absorbe edilir; absorbe edilen kısım böbreklerden itrah edilir. Mide ve duodenum ülseri tedavisinde kullanılır. Yapılan kontrollü klinik incelemelerde simetidin ve diğer H₂ reseptör blokorlerinin yaptığına eşit bir oranda (4 haftalık tedavi ile hastaların yaklaşık % 60-80'inde) nedbeleşme oluşturduğu saptanmıştır. En sık görülen yan tesiri konstipasyondur; birlikte antasid ilaç verilmesi sukralfatın etkinliğini azaltır. Sukralfat tetrasiklinler, fenitoin, digoksin ve simetidin'in barsaktan absorpsiyonunu belirgin derecede azaltır (68)

5. Materyal ve Metod:

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirildi. Doku spesmenleri Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında, kan numuneleri ise Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalında incelendi.

5. 1. Etik Kurul ve Bilimsel Araştırma Proje Desteği:

Çalışma planı oluşturulduktan sonra Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurulu onayı alındı (Karar No:2008/15). Proje finansmanı için Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğüne (BAP No: 09102008) başvuru yapıldı ve destek alındı. Çalışma için belirlenen optimum hayvan sayısı etik kurul tarafından onaylandı.

5. 2. Deney Hayvanları:

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinde ağırlıkları 162-225 gr arasında değişen 8-10 haftalık 40 adet dişi Spraque-Dawley sıçan kullanılarak gerçekleştirildi. Ratlar bazal diyet ile beslendiler. 22 ± 2 °C oda sıcaklığı, % 60 nem oranı, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ritm sağlandı. Kullanılan deney hayvanlarında seçim kriteri olarak literatürde rat modeli kullanılması yanında üniversite imkanları da göz önünde tutuldu. Çalışma sırasında etik kurallar ve hayvansever derneklerin istekleri dikkate alındı.

5. 2. 1. Deney Hayvan Grupları:

Ratlar 4 gruba ayrıldı. Her bir gruptaki rat sayısı eşitti (n=10). Deney grupları Tablo 4'te gösterildi.

Tablo 4: Koroziv özofagus oluşturulan deney grupları			
	Grup	Sayısı	Tedavi
Grup 1	Kontrol	10	verilmedi
Grup 2	Alfa Lipoik Asit (ALA)	10	intraperitoneal enjeksiyon
Grup 3	Prednisolon	10	intramüsküler enjeksiyon
Grup 4	Sukralfat	10	oral gavaj

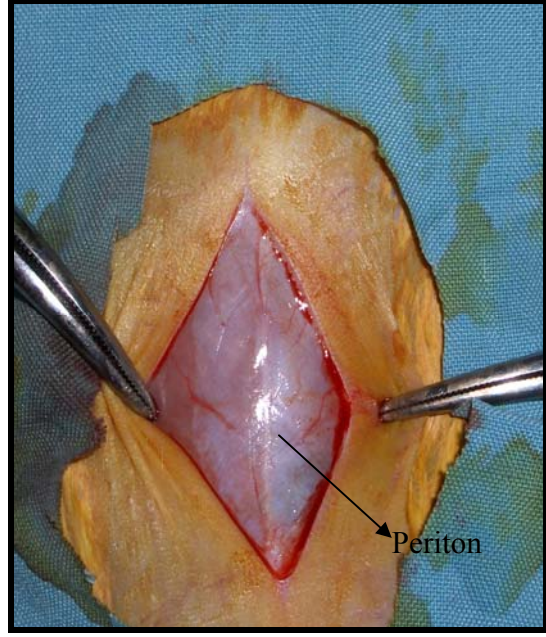
Tüm gruptaki deney hayvanlarında koroziv özofagus yanığı oluşturuldu ve Grup 1'de tedavi verilmedi, Grup 2'de aynı gün alfa lipoik asit intraperitoneal enjeksiyon olarak (100 mg/kg/gün), Grup 3'te metilprednisolon intramüsküler enjeksiyon (30 mg/kg/gün), Grup 4'te sukralfat oral gavaj ile (150 mg/kg/gün) yanığın oluşturulduğu ilk günden itibaren uygulandı ve sekiz gün tedaviye devam edildi. Ratlarda koroziv özofagus sonrası sıvı kaybını azaltmak için 24 saat subkutan 5 cc SF uygulandıktan sonra bazal diyetle geri dönüldü.

5. 2. 2. Anestezi ve Koroziv Özofagus Oluşturulma Tekniği:

Deney hayvanları 12 saat aç bırakıldıktan sonra tartıldı. 100 mg/kg ketamin HCl (Ketalar® flakon, Pfizer, İstanbul) + 15 mg/kg %2 ksilazin (Rompun® flakon, Bayer, İstanbul) karışımının subkutan enjeksiyonu ile anestezi uygulandıktan sonra, sıçanlar sırt üstü yatırılarak dört ayağından tesbit edildi. Karın ön duvarı yukarıda ksifoid, aşağıda symphysis pubis ve yanlarda her iki rektus kasını içine alacak şekilde traşlandıktan sonra %10 polividon iyot (Biokadin® solüsyon, Kansuk, İstanbul) ile cilt temizliği yapıldı. Kimyasal özofagus yanığı Liu tarafından tarif edilen yöntem baz alınarak yapıldı (69). Steril edilen karın bölgesi steril örtü ile kapatıldıktan sonra (Resim 1) ratlara laparotomi (Resim2,3) uygulandı.

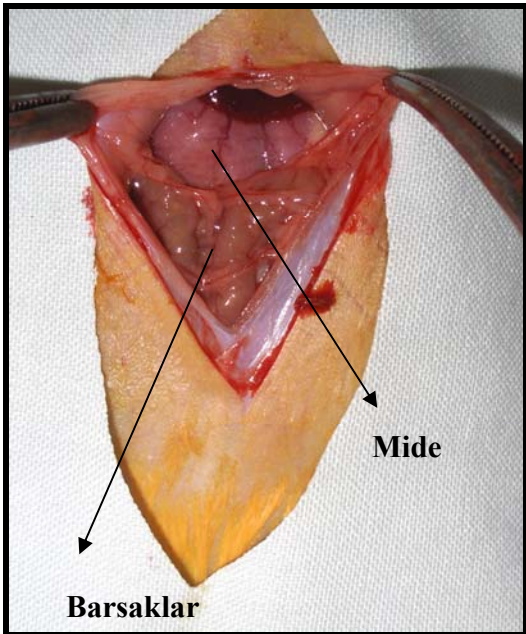


Resim 1: Operasyon bölgesi.

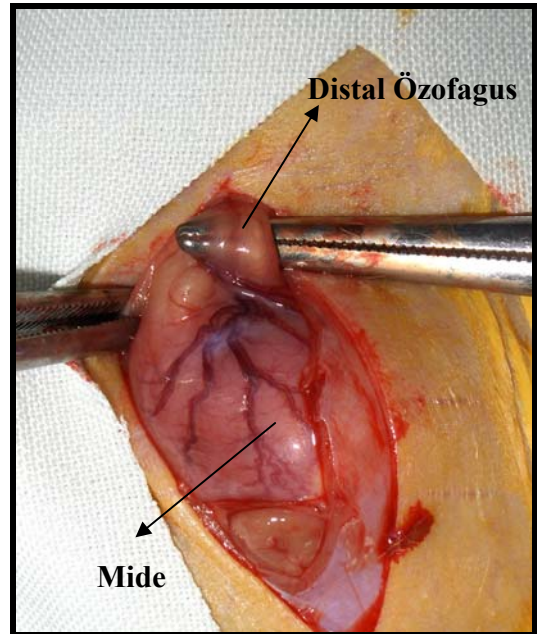


Resim 2: Laparotomi kesisi.

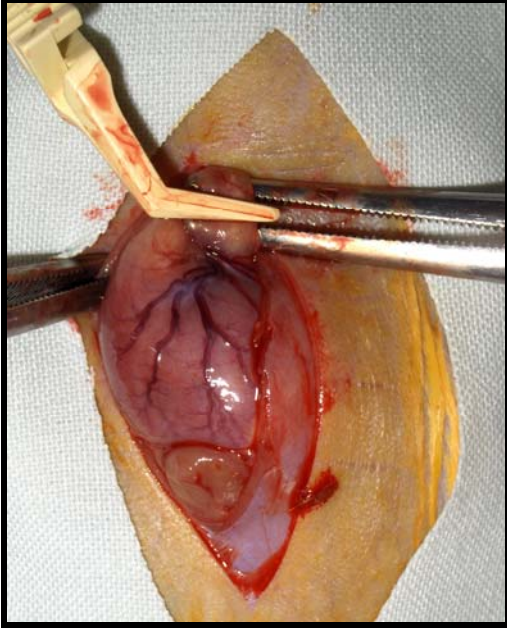
Batına girilip, abdominal özofagus ortaya konduktan sonra (Resim 4,5,6) özofagusun distal ucu (mideye giriş bölgesi) bulldog klemple kapatıldı.



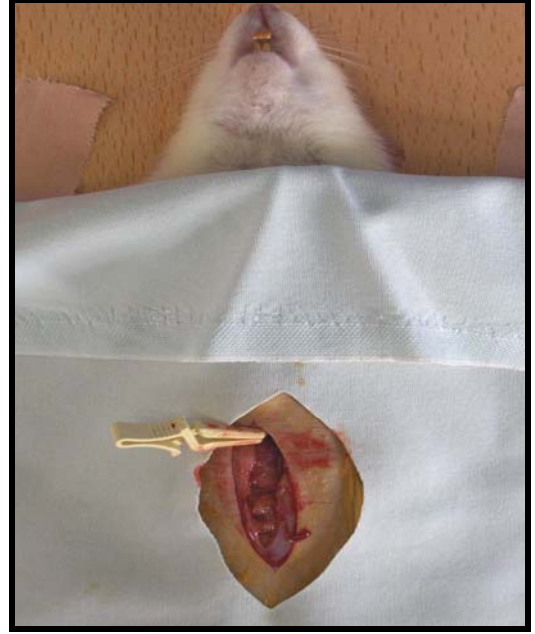
Resim 3: Batına girildi.



Resim 4: Özofagus klemp ile dönüldü.

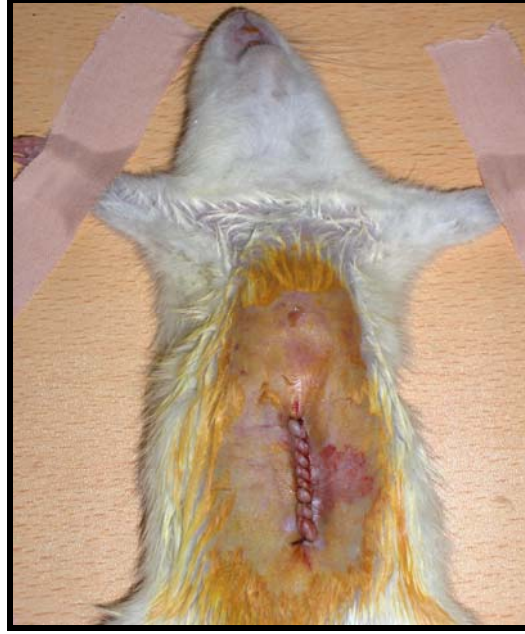


Resim 5: Distal özofagus klemplendi



Resim 6: Batın organları yerine konuldu

2. aşamada ratlara oral yoldan 6 F silikon idrar sondası (pediatrik) özofagusun buldog ile klempe edilen bölgesine kadar ilerletildi. Ardından sondanın kafı yaklaşık 1.5 cc hava ile şişirilerek koroziv özofagus yanığı oluşturulacak bölge (sondanın uç kısmı ile kaf arası) izole hale getirildi. Ardından %10'luk pH:12 olan NaOH (70) enjektör yardımı ile kapatılan distal özofagus segmentini dolduracak miktarda gönderildi. Yaklaşık 90 saniye bekletildikten sonra korozif madde enjektöre geri çekildi ve distile su ile yıkandıktan sonra klemp açıldı ve sonda çıkarılarak abdomen usulüne uygun olarak kapatıldı (Resim 7).



Resim 7: İşlem sonrası batın kapatıldı.

Koroziv özofagus modeli oluşturulduktan sonra erken dönemde ALA grubuna günlük 100 mg/kg/gün (88,89) intraperitoneal ALA, prednol grubuna 30 mg/kg/gün (90) metilprednisolon ve sukralfat grubuna 150 mg/kg/gün sukralfat (71) başlandı ve sekiz gün devam edildi.

5. 3. Sakrifikasyon, kan ve doku örnekleme:

Deney gruplarından kontrol grubunda 3 rat, ALA grubunda 1 rat, prednol ve sukralfat gruplarında 2 sıçan sakrifikasyon öncesi çeşitli sebeplerden (yara yeri açılması, beslenememe, özofagus perforasyonu, aspirasyon vb.) öldüklerinden çalışmaya dahil edilmedi. Ratlar kan glutatyon (GSH) ölçümleri için kan örnekleri alındıktan sonra rompun (0.01 ml/100 mg vücut ağırlığı) ve ketalar (0.05 ml/100mg vücut ağırlığı) anestezikleri uygulanarak sakrifiye edildi. Batın bölgesi sternum ile birlikte açılarak yanık oluşturulan özofagus segmenti genişçe çıkarıldı. Alınan doku parçası iki kısma ayrıldı. Birinci kısım hemen SF'li sıvı ephendorf içine konuldu ve -80 °C de doku hidoksiprolin düzeyi çalışılmak için ayrıldı, ikinci kısım ise patoloji ve histolojik inceleme için %10'luk formaldehit içine konuldu. Kan ve doku hidoksiprolin düzeyleri Selçuk Üniverstei Meram Tıp Fakültesi Biyokimya A.D.'da, Patoloji örnekleri Selçuk Üniverstei Meram Tıp Fakültesi Patoloji A.D.'da, histolojik incelemeler Selçuk Üniverstei Meram Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.D. da yapıldı.

6. İstatiksel Analiz:

İstatiksel verilerin analizinde veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 16,0 paket programına girildi. Tanımlayıcı istatistikler tablo ve grafiklerle gösterildi. Grupların ağırlık değişimleri ANOVA testi ile analiz edildi. Grupların eş zamanlı karşılaştırmaları One-Way ANOVA testinin PostHoc testi Tukey HSD ile analiz edildi, $p<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Grupların kendi içinde ilk ve son ağırlık değişimlerinin eş zamanlı değerlendirilmesi Student T testi ile değerlendirildi, $p<0,05$ anlamlılık seviyesi kabul edildi. Grupların stenoz indeksi Kruskal-Wallis varyans analiziyle yapıldı. İkili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı, $p<0,05$ anlamlılık seviyesi kabul edildi. Patolojik spesmenler Chi-Square testi ile değerlendirildi.

7. Bulgular:

7. 1. Ağırlık Değişimlerinin Değerlendirilmesi:

Deney hayvanların ağırlıkları cerrahi işlem öncesi ve sakrifikasyon öncesi ölçüldü. Grupların ilk ağırlıklarının ortalamaları toplam 195.81 ± 13.717 idi (Tablo 5).

Tablo 5: Grupların ilk ağırlıklarının ortalamaları

Gruplar	N	Ortalama	Standart sapma
Grup 1	7	198.29	11.876
Grup 2	9	198.22	13.827
Grup 3	8	192.13	17.964
Grup 4	8	194.63	11.868
Toplam	32	195.81	13.717

ANOVA testine göre grupların ilk ağırlıkları arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Grupların ilk ağırlıklarının eş zamanlı karşılaştırılması Tukey HSD testi ile değerlendirildi. Tüm gruplarda deney hayvanlarının ilk ağırlıkları açısından istatistiksel fark tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Grupların ilk ağırlıklarının eş zamanlı karşılaştırılması

(I)Grup	(J) grup	Ortalama fark(I-J)	Standart hata	Sig.
Grup 1	Grup 2	.063	7.138	1.000
	Grup 3	6.161	7.331	.835
	Grup 4	3.661	7.331	.959
Grup 2	Grup 1	-.063	7.138	1.000
	Grup 3	6.097	6.883	.812
	Grup 4	3.597	6.883	.953
Grup 3	Grup 1	-6.161	7.331	.835
	Grup 2	-6.097	6.883	.812
	Grup 4	-2.500	7.082	.985
Grup 4	Grup 1	-3.661	7.331	.959
	Grup 2	-3.597	6.883	.953
	Grup 3	2.500	7.082	.985

Grupların sakrifikasyon öncesi ölçülen son ağırlıklarının ortalaması toplam 186.28 ± 13.417 idi (Tablo 7).

Tablo 7: Grupların son ağırlıklarının ortalamaları

Gruplar	N	Ortalama	Standart sapma
Grup 1	7	182.43	13.439
Grup 2	9	192.56	12.621
Grup 3	8	180.50	14.736
Grup 4	8	188.38	11.600
Toplam	32	186.28	13.417

Grupların son ağırlıkları arasında istatistiksel fark anlamlı değildi ($p > 0.05$). Grupların kendi içinde ilk ağırlıkları ve son ağırlıkları arasındaki eş zamanlı karşılaştırılması için Student T-test uygulandı. İlk ağırlıkları ve son ağırlıkları arasında ağırlık değişimleri açısından grupların kendi arasındaki fark anlamlı idi ($p \leq 0.05$)(Tablo 8).

Grupların eş zamanlı karşılaştırılmasında ALA grubunda ortalama 6.111 ± 3.444 ile en az ağırlık kaybı olduğu, bunu sırası ile sukralfat grubu 9.500 ± 3.423 , prednol grubu 11.000 ± 5.264 izledi. En çok tartı kaybının kontrol grubunda (Ortalama; 17.143 ± 4.140) olması, meydana getirilen yanık sonrası beslenmenin bozulduğu ve ağırlık kaybının olduğunu gösterdi (Tablo 8).

Tablo 8: Grupların kendi arasında ilk ve son ağırlıklarının eş zamanlı karşılaştırılması

Grup	N	Ortalama		Ortalama	Standart sapma	t	Sig.(2-tailed)
		İlk ağırlık	Son ağırlık				
Grup 1	7	198.29	181.14	17.143	4.140	10.954	.000
Grup 2	9	198.22	192.11	6.111	3.444	5.323	.001
Grup 3	8	192.13	181.13	11.000	5.264	5.910	.001
Grup 4	8	194.63	185.13	9.500	3.423	7.851	.000

Grupların ilk ve son ağırlıkları arasındaki ağırlık farkı, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Grupların ilk ve son ağırlıkları arasındaki ağırlık farkının eş zamanlı karşılaştırılması Tukey HSD ile yapıldı, $p<0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi (Tablo 9).

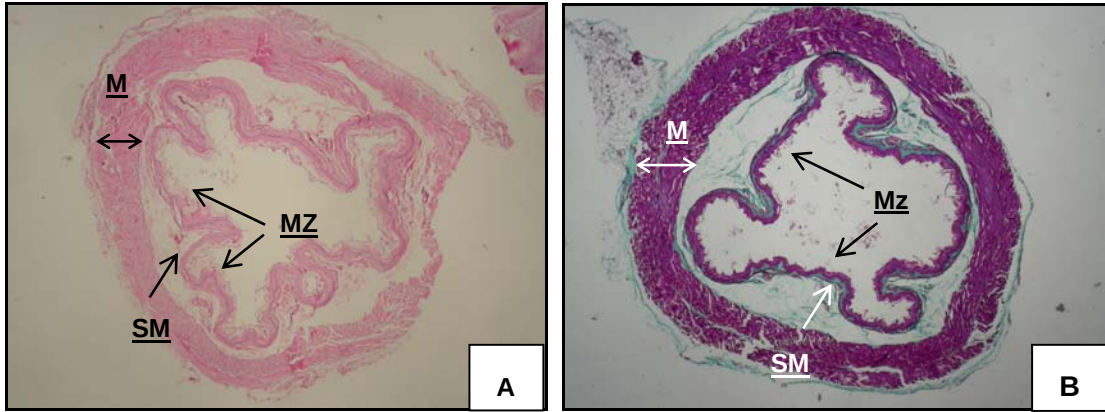
Tablo 9: İlk ve son ağırlıkları arasındaki farkın eş zamanlı karşılaştırılması				
(I)Grup	(J) grup	Ortalama fark(I-J)	Standart H	Sig.
Grup 1	Grup 2	10.476	1.901	.000
	Grup 3	4.518	1.952	.119
	Grup 4	9.893	1.952	.000
Grup 2	Grup 1	-10.476	1.901	.000
	Grup 3	-5.958	1.833	.015
	Grup 4	-.583	1.833	.989
Grup 3	Grup 1	-4.518	1.952	.119
	Grup 2	-5.958	1.833	.015
	Grup 4	5.375	1.886	.038
Grup 4	Grup 1	-9.893	1.952	.000
	Grup 2	.583	1.833	.989
	Grup 3	-5.375	1.886	.038

Çalışmamızda ilk ve son ağırlıkları arasındaki ağırlık farkının eş zamanlı karşılaştırılmasında kontrol grubu ile ALA ve sukralfat grubu arasında istatistiksel fark anlamlı iken, prednol grubu ile arasında istatistiksel fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Bununla beraber ALA grubu ile sukralfat grubu arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

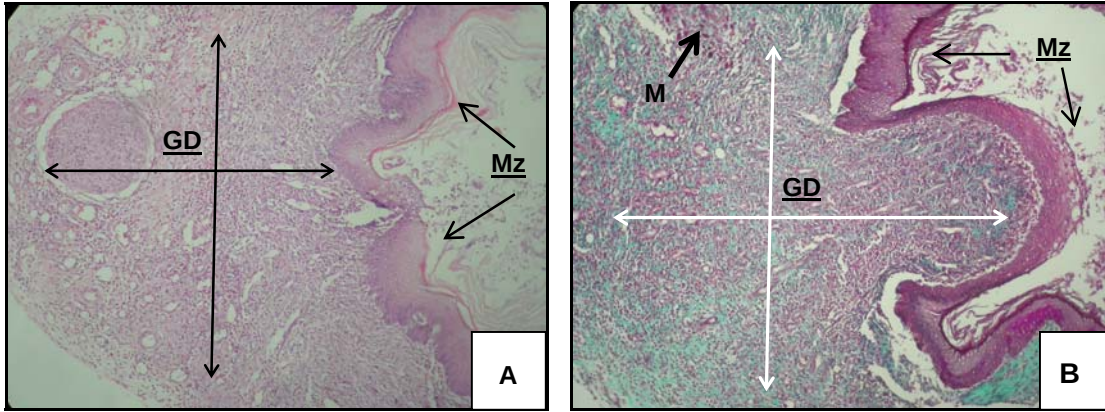
7. 2. Yara İyileşmesinin Değerlendirilmesi:

7. 2. 1. Patolojik Değerlendirilmesi:

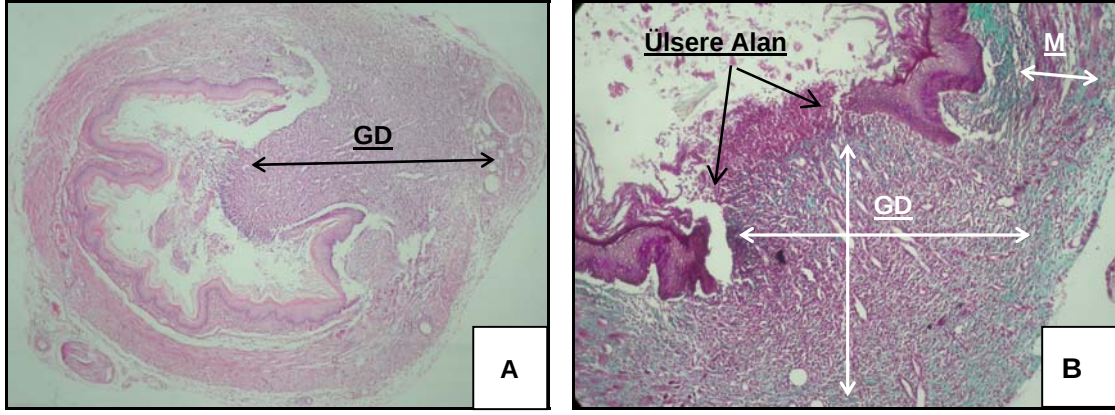
%10 formalinle tespit edilen özofagus segmentleri H.E ve Triple boyama ile resim 8, 9, 10, 11, 12, 13’de gösterilmiştir.



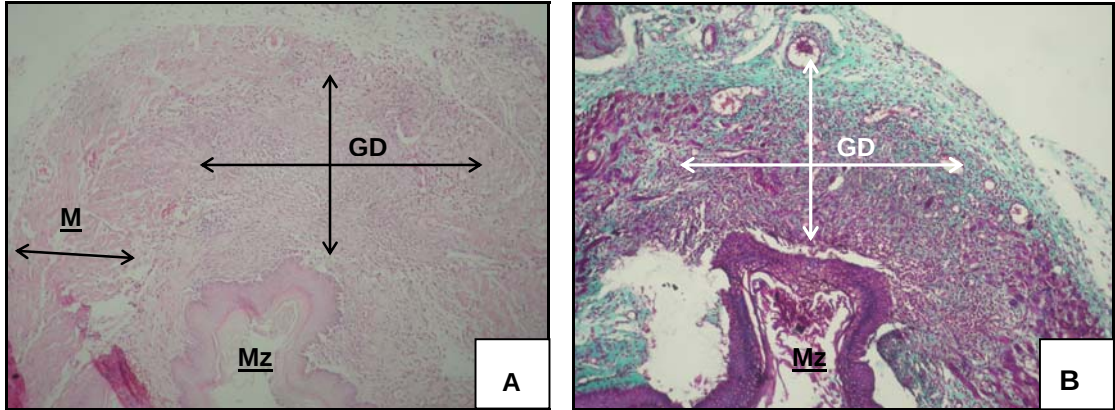
Resim 8: Normal özofagus duvarına ait Hematoksilen&Eozin (HE) (A) ve Masson Trichrome (MTK) (B) boyalı kesitler görülmektedir. (x40) (Mz: Mukoza tabakası-çok katlı yassı epitel, SM: Submukoza, M: Muskuler tabaka)



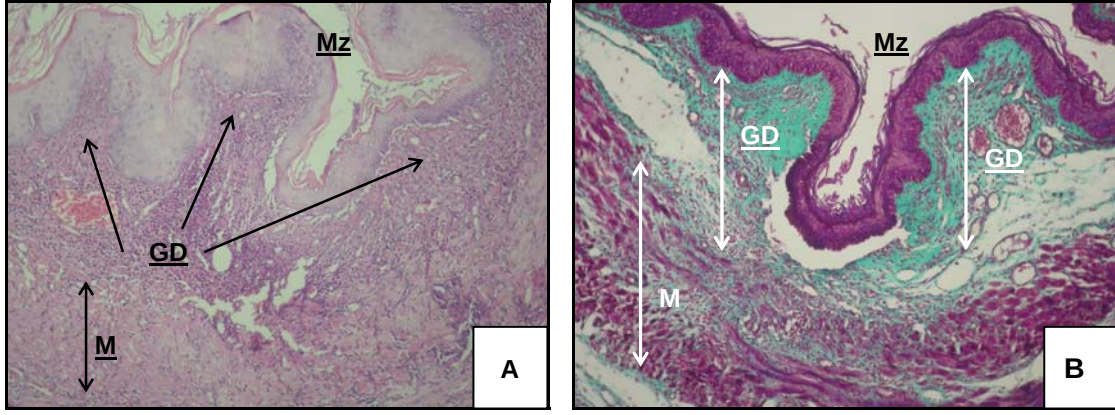
Resim 9: Kontrol grubuna ait HE (A) ve MTK (B) boyalı resimlerde; reepitelizasyon tam fakat tüm tabakaları içine alan (Grade 2) yoğun bir granülasyon dokusu (GD) gelişimi görülmektedir. MTK boyamada kollojen yeşil renkte epitel ve kas lifleri ise kırmızı renkte görülmektedir (x100).



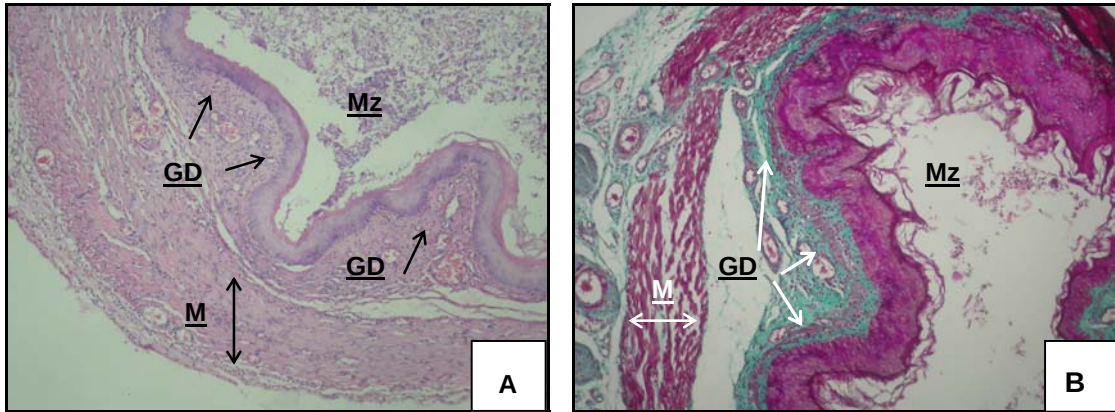
Resim 10: Kontrol grubuna ait HE (x40) (A) ve MTK (x100) (B) boyalı resimlerde; reepitelizasyon tam olmayan yoğun bir GD gelişimi görülmektedir.



Resim 11: Prednol grubuna ait HE (A) ve MTK (B) boyalı resimlerde; reepitelizasyon tam olan tüm tabakaları içine alan fakat kontrol grubuna oranla daha az yoğunlukta bir GD gelişimi görülmektedir (x100).



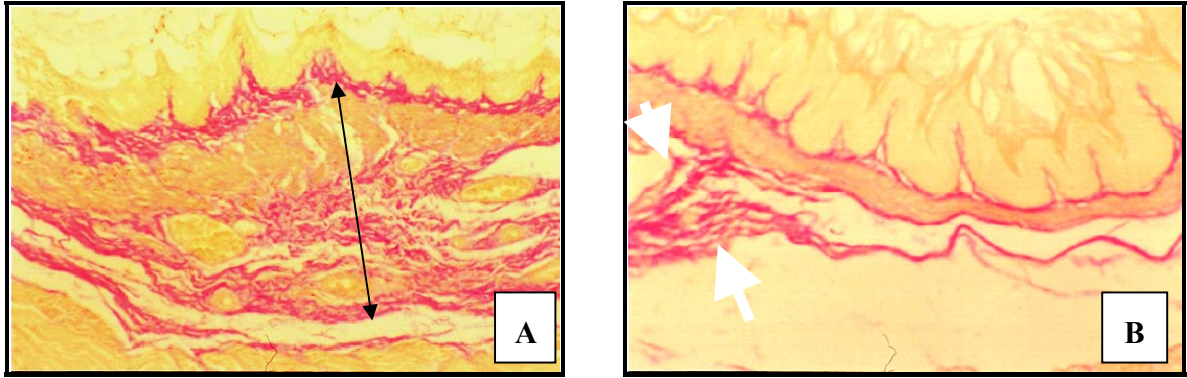
Resim 12: Sukralfat grubuna ait HE (A) ve MTK (B) boyalı resimlerde; reepitelizasyon tam olan submukozaya sınırlı kısmen yüzeyel kas tabakasında içine alan GD gelişimi görülmektedir (x100).



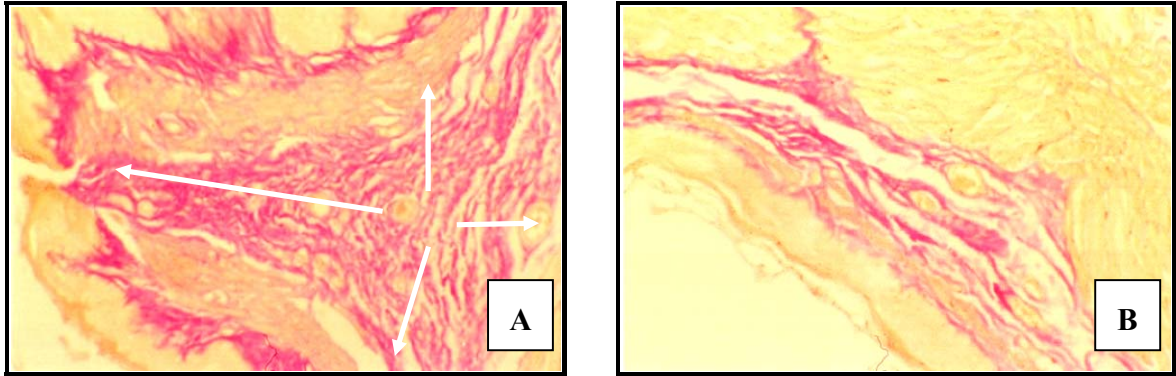
Resim 13: ALA grubuna ait HE (A) ve MTK (B) boyalı resimlerde; reepitelizasyon tam olan submukozaya sınırlı yoğunluğu ve şiddeti az olan GD gelişimi görülmektedir (x100)

7. 2. 2. Histolojik değeriendirilmesi:

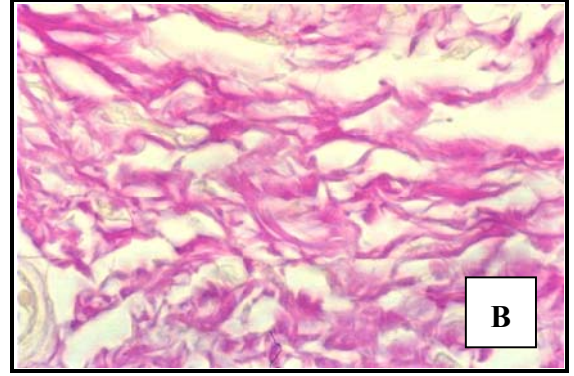
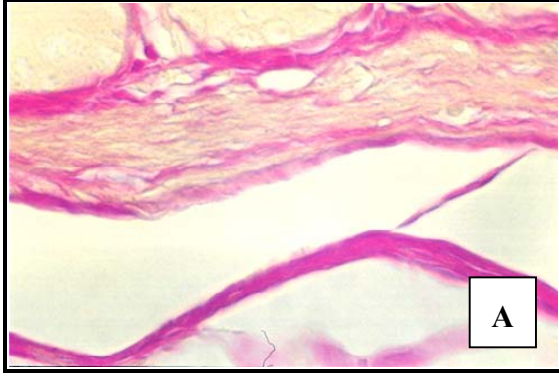
%10'luk formaldehit ile tespit edilen özofagus segmentlerinin Van Gieson ile boyanması Resim 14, 15, 16'da gösterildi. Kollajen depositleri x66 büyütmede kırmızı renkte (Resim 14,15), x330 büyütmeli mikroskopik görüntülemeye mavi renkte görünmektedir (Resim 16).



Resim 14: Kontrol grubunda yoğun kollajen birikimi gözlenirken (A)(Siyah ok), ALA grubunda boyanmanın en az olduğu görüldü (B)(beyaz oklar arası)



Resim 15: Prednol grubunda ALA ve sukralfat gruplarına göre daha fazla kollajen birikimi dikkat çekiciydi (A)(Beyaz oklar), sukralfat grubundaki van gieson ile boyanan kollajenler gösterildi (B).



Resim 16: ALA grubunun Resim 14'deki kollajen boyanması x300 ile gösterildi (A), Resim 15'deki prednol grubunun x330 büyütme ile yaygın kollajen birikimi gösterildi (B).

7. 3. Histopatolojik Değerlendirme:

Sakrifiye edilen gruplardaki sıçanların patolojik özofagus segmenti %10 formalinle tespit edildi ve histopatolojik değerlendirilmesinde; ülserasyon, reepitelizasyon, inflamasyon şiddeti, inflamasyon yaygınlığı, fibrozis şiddeti, fibrozis yaygınlığı ve stenoz indeksi kendi grup içinde skorelama yapılarak değerlendirildi. Elde edilen skorlar Chi-Square testi ile değerlendirildi, $p<0.05$ anlamlı değer olarak kabul edildi.

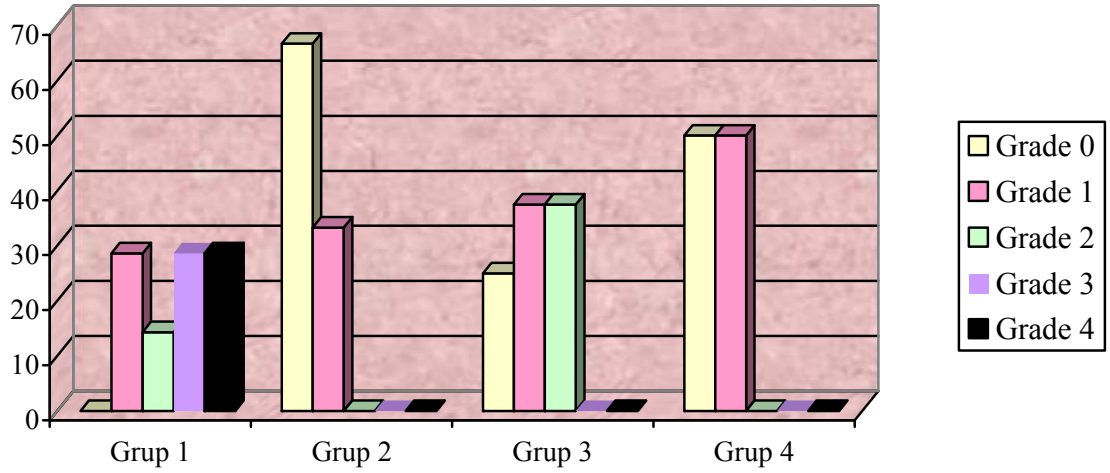
i-) Ülserasyon:

KÖY oluşturulan ratlarda sakrifikasyon sonrası alınan distal özofagus segmentinde oluşturulan ülserasyon skorlaması Tablo 10’da gösterildi.

Tablo 10: Ülserasyon skorlaması	
Grade	Ülserasyon Lokalizasyonu
Grade 0 (Skor=0)	Yok
Grade 1 (Skor=1)	Sadece Epitelde
Grade 2 (Skor=2)	Muskuler Mukoza
Grade 3 (Skor=3)	Submukoza
Grade 4 (Skor=4)	Derin Muskuler Tabaka Yada Tüm Tabaka

Grupların ülserasyon skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$)(Tablo 10). Grupların ülserasyon gradelerin yüzdelik dilimleri Grafik 1’de gösterildi.

Grafik 1: Ülserasyon



Grupların yüzdelerik dağılımlarına göre incelendiğinde (Grafik 1); kontrol grubunda submukoza ve derin müköler tabaka ya da tüm tabakaları içine alan hasarın diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu göröldü. Tedavi verilen gruplar bunlar sırasıyla; ALA grubu, prednol grubu ve sukralfat grubunda iyileşmenin kontrol grubuna göre daha iyi olduğunu tespit ettik. ALA grubunda %66,7 (n=6) oranında ülserasyon görölmezken, sırasıyla prednol grubunda %25 (n=2), sukralfat grubunda ise %50 (n=4) iken, kontrol grubunda tüm ratlarda tüm katmanlarda ülserasyon mevcuttu.

Grade 2 (Musköler mukoza) en çok sukralfat grubunda tespit edilirken, bu sayı ALA grubu ve prednol grubunda 3, kontrol grubunda 2 olarak bulundu. Grade 4 (Derin muskuler tabaka yada tüm tabaka tutan) en çok kontrol grubunda (n=2) tespit edildi (Grafik 1).

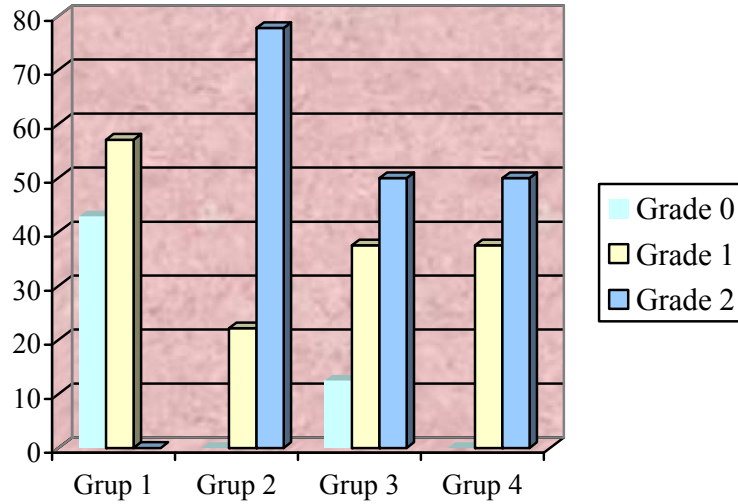
ii-) Reepitelizasyon:

Reepitelizasyonun histopatolojik skorlaması Tablo 11’de gösterildi.

Tablo 11: Reepitelizasyon skorlaması	
Grade 0 (Skor=0)	Yok
Grade 1 (Skor=1)	İnkomplet
Grade 2 (Skor=2)	Komplet

Reepitelizasyon histopatolojik skarlama değlerleri Chi-Square testi ile değlendirildi. İstatiksel olarak fark anlamlı idi ($p<0.05$). Grupların reepitelizasyon yüzdelik dağılımları Grafik 2’de gösterildi.

Grafik 2: Reepitelizasyon



Tüm gruplar incelendiğinde kontrol grubunda ($n=3$, %42.9) ve prednol grubunda ($n=1$, %12.5) reepitelizasyon g r lmezken, inkomplet epitelizasyonun en çok kontrol grubunda ($n=4$, %57.1), azalan oranda prednol grubu ve sukralfat grubunda (Sırasıyla; $n=3$, %37.5; $n=3$, %37.5) g r ld . En iyi reepitelizasyon %77.8 ($n=7$) oranı ile ALA grubunda tespit edildi. Sukralfat grubunda komplet reepitelizasyonun %62.5 ($n=5$) olduğu g r ld  (Grafik 2).

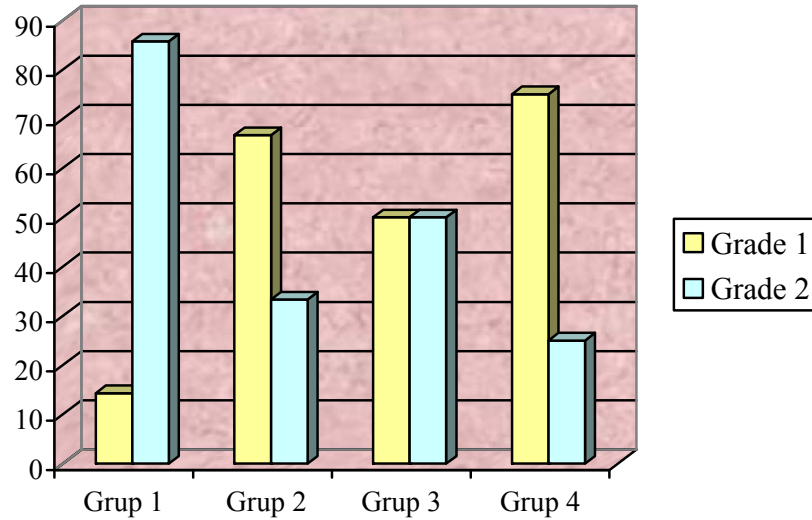
iii-) İnflamasyon Şiddeti:

İnflamasyon şiddeti skorlaması Tablo 12’de gösterildi.

Tablo 12: İnflamasyon şiddeti skorlaması	
Grade 0 (Skor=0)	Yok
Grade 1 (Skor=1)	Hafif
Grade 2 (Skor=2)	Şiddetli

İnflamasyon şiddeti skarlama değlerleri Chi-Square testi ile değlendirildi. Grupların tümünde grade 0 tespit edilmediğinden veriler arasında istatistiksel fark anlamlı olarak kabul edilmedi ($p>0.05$). Grade 1 ve Grade 2 skorlaması yüzdelik dağılımlarına göre incelendiğinde, kontrol grubunun %14.3’de ($n=1$) inflamasyonun hafif, %87.5’unda ($n=6$) şiddetli idi. Tedavi verilen gruplarda ise inflamasyon şiddetinin %75.0 oranı ile ($n=6$) sukralfat grubunda, %66.7 ($n=6$) ile ALA grubunda olduğu tespit ettik (Grafik 3).

Grafik 3: İnflamasyon şiddeti



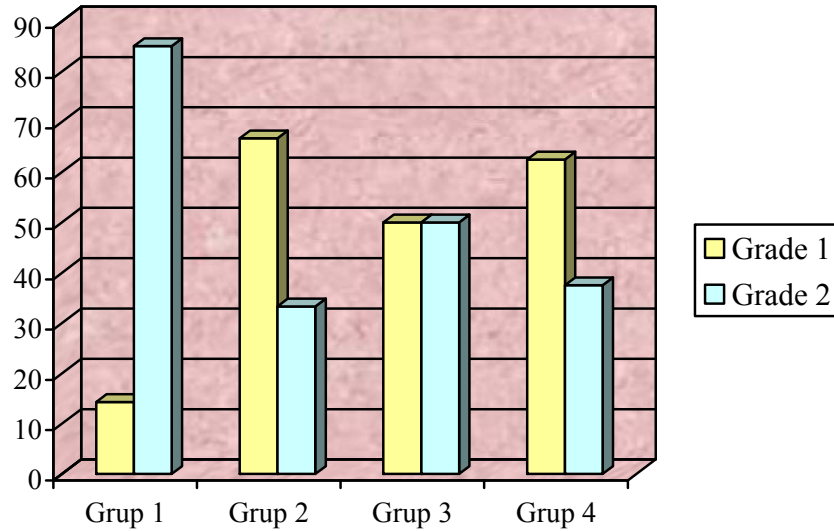
iv-) İnflamasyon Yaygınlığı:

İnflamasyon yaygınlığı skorlaması Tablo 13’de gösterildi.

Tablo 13: İnflamasyon yaygınlığı skorlaması	
Grade 0 (Skor=0)	Yok
Grade 1 (Skor=1)	Tüm Tabakaları Tutmayan
Grade 2 (Skor=2)	Tüm Tabakaları Tutan

İnflamasyon yaygınlığı değerleri Chi-Square testi ile değerlendirildi. Grupların tümünde grade 0 tespit edilmediğinden, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). İnflamasyon yaygınlığı yüzdelik dağılımları Grafik 4’te gösterildi.

Grafik 4: İnflamasyon yaygınlığı



Gruplar yüzdelik dağılımlarına göre incelendiğinde inflamasyon yaygınlığının kontrol grubunda (n=6, %85.7) tüm katları tuttuğu, ALA grubunda (n=3, %33.3) daha az tuttuğu görüldü. ALA, prednol ve sukralfat grupları karşılaştırıldığında Grade 1 inflamasyon yaygınlığının %66.7 (n=6) ile ALA grubunda bulunduğu tespit edildi. Sırasıyla sukralfat grubu ve prednol grubunda (n=5, %62.5; n=4, %50.0) alan oranda tüm katları tutmadığını

tespit ettik (Grafik 4).

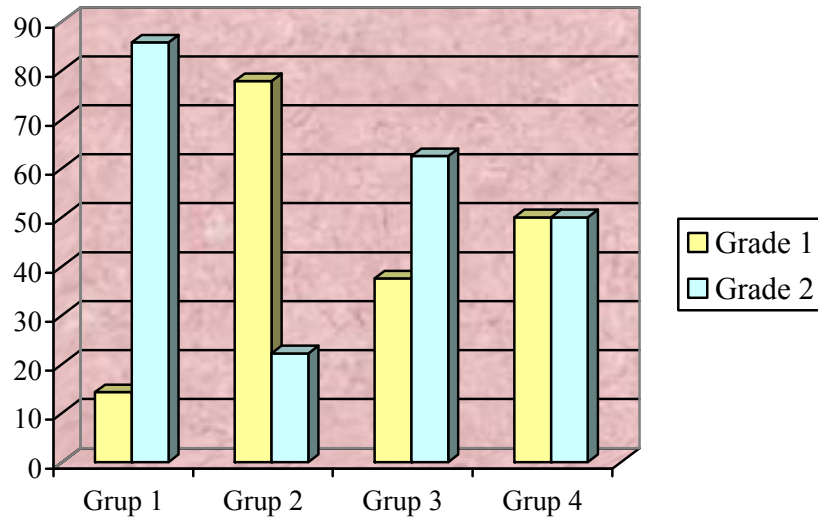
v-) Fibrozis Şiddeti:

Hsiatopatolojik olarak tespit ettiğimiz fibrozis şiddeti skorlaması Tablo 14’de gösterildi.

Tablo 14: Fibrozis şiddeti skorlaması	
Grade 0 (Skor=0)	Yok
Grade 1 (Skor=1)	Hafif
Grade 2 (Skor=2)	Şiddetli

Fibrozis şiddeti değerlerinin grupların yüzdeler skorlaması Grafik 5’te gösterildi.

Grafik 5: Fibrozis şiddeti



Grupların yüzdeler dağılımlarına bakıldığında; kontrol grubunda diğer gruplara göre fibrozis şiddeti %85.7 (n=6) en yüksek olarak tespit edildi. Fibrozis şiddetinin %77.8 oranı ile (n=7) ALA grubunda tespit edilirken, sırası ile sukralfat grubunda ve prednol grubunda (n=4, %50.0; n=3, %37.5) fibrozis şiddeti hafif olarak tespit edildi (Grafik 5).

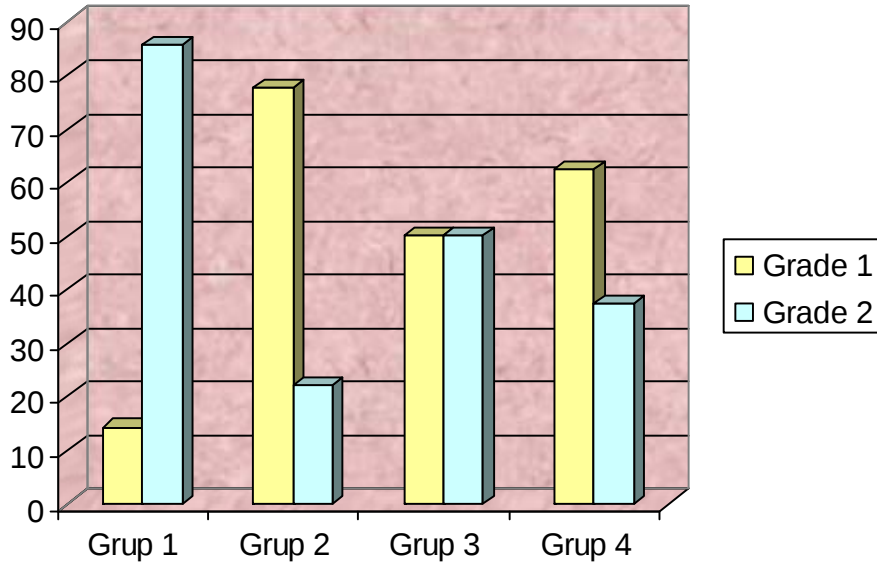
vi-) Fibrozis Yaygınlığı:

Fibrozis yaygınlığı skorlaması Tablo 15'te gösterilmiştir

Tablo 15: Fibrozis yaygınlığı skorlaması	
Grade 0 (Skor=0)	Yok
Grade 1 (Skor=1)	Submukozal Yada Fokal
Grade 2 (Skor=2)	Tüm Tabakaları Tutan

Fibrozis yaygınlığı skorlaması chi-square testi ile değerlendirildi. Gruplarda Grade 0 tespit edilmediğinden, istatistiksel olarak fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Gruplar yüzdelik dilimlerine göre değerlendirildiğinde;

Grafik 6: Fibrozis yaygınlığı



Tüm gruplarda fibrozis yaygınlığı mevcuttu. Kontrol grubunda %85.7 (n=6) oranı ile fibrozis yaygınlığı tüm tabakalarda mevcut iken, en düşük ALA grubunda %22.2 (n=2), sırası ile sukralfat grubunda %37.5 (n=3) ve prednol grubunda %50.0 (n=4) oranında tespit edildi. Submukozal veya fokal fibrozis yaygınlığı en iyi ALA grubunda %77.8 (n=7) ve en kötü kontrol grubunda %14.3 (n=1) olduğu, diğer gruplardan sukralfat grubunda %62.5 (n=5) ve prednol grubunda %50 (n=4) olduğunu tespit ettik (Grafik 6).

vii-) Stenoz İndeksi :

KÖY oluşturulan segmentlerde duvar kalınlığının lümen çapına oranı ile belirtilen stenoz indeksini literatürlerde belirtildiği gibi (44,72,87), bizde çalışmamızda kullandık (Tablo 16).

Tablo 16: Grupların Stenoz indeksi %(Kruskal-Wallis test)		
Grup	N	Mean rank
Grup 1	7	29.00
Grup 2	9	8.83
Grup 3	8	16.81
Grup 4	8	13.88
Toplam	32	

Tablo 17: Grupların stenoz indeksinin eş zamanlı karşılaştırılması						
	Grup 1- 2	Grup 1- 3	Grup 1- 4	Grup 2- 3	Grup 2- 4	Grup 3- 4
Mann-Whitney U	.000	.000	.000	14.500	20.000	23.000
Wilcoxon W	45.000	36.000	36.000	59.500	65.000	59.000
Z	- 3.339	- 3.246	- 3.243	- 2.083	- 1.550	- .954
Asymp. Sig.(2-tailed)	.001	.001	.001	.037	.121	.340
Exact Sig.[2*(1-tailed Sig.)]	.000	.000	.000	.036	.139	.382

Elde edilen değerler Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi, istatiksels olarak fark anlamlı gelmesi üzerine, grupların eř zamanlı karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile çalışıldı. $p<0.05$ değeri istatiksels olarak anlamlı kabul edildi (Tablo 17). Kontrol grubu ve ALA grubu, kontrol grubu ve prednol grubu, kontrol grubu ve sukralfat grubu arasındaki fark istatiksels olarak anlamlı idi. ALA grubu ile prednol grubu arasında fark anlamlı iken ($p<0.05$), ALA grubu ve sukralfat grubu arasında istatiksels anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Fakat grupların ortanca değerleri incelendiğinde ALA grubunda belirgin dūřuk değer ve kontrol grubunda en yūksek değer bulunması dikkati çekti.

7. 4. Biyokimyasal Değerlendirmeler:

7. 4. 1. Kan GSH Ölçümlerinin Değerlendirilmesi:

Sakrifiye edilen ratlardan alınan kan numuneleri 4°C’de 2000 devir/dk ile 15 dk santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar -20°C’de çalışma anına kadar saklandı. GSH düzeyi Cayman marka kit kullanılarak ELISA metodu ile çalışıldı. Elde edilen değerler Oneway-ANOVA testi uygulandı (Tablo 18). İstatiksel olarak sonuçlar arasındaki fark anlamlı kabul edildi ($p<0.05$). İstatistik verileri Oneway testinin Post Hoc testi olan Tukey HSD ile korele edildi ve $p<0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi (Tablo 19).

Tablo 18: Grupların GSH düzeylerinin ortalamaları			
Gruplar	N	Ortalama	Standart sapma
Grup1	7	.10486	.134996
Grup2	9	1.19989	.541218
Grup3	8	.45963	.170155
Grup4	8	.68275	.441713
Toplam	32	.64600	.542420

Grupların GSH ölçümleri değerlendirildiğinde; Kontrol grubu ve ALA grubu, kontrol grubu ve sukralfat grubu arasında anlamlı farklılık varken, kontrol grubu ve prednol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. ALA grubunda (Ortalama; 1.19989 ± 0.541218) diğer gruplar arasında anlamlı farklılık mevcutken prednol grubu (Ortalama; 0.45963 ± 0.170155) ile sukralfat grubu (Ortalama; 0.68275 ± 0.441713) arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Bu sonuçlardan kan GSH düzeyini ALA’nın arttırdığını tespit ettik (Tablo 19).

Tablo 19: Grupların GSH düzeylerinin eş zamanlı karşılaştırılması

(I)Grup	(J) grup	Ortalama Fark (I-J)	Standart hata	Sig.
Grup 1	Grup 2	-1.095032	.190978	.000
	Grup 3	-.354768	.196131	.290
	Grup 4	-.577893	.196131	.031
Grup 2	Grup 1	1.095032	.190978	.000
	Grup 3	.740264	.184142	.002
	Grup 4	.517139	.184142	.042
Grup 3	Grup 1	.354768	.196131	.290
	Grup 2	-.740264	.184142	.002
	Grup 4	-.223125	.189480	.646
Grup 4	Grup 1	.577893	.196131	.031
	Grup 2	-.517139	.184142	.042
	Grup 3	.223125	.189480	.646

7. 4. 2. Doku Hidroksiprolin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi:

Sakrifiye edilen ratların koroziv özofagus oluşturulan segmentleri alındıktan sonra -80°C’de saklandıktan sonra çalışıldı ve hidroksiprolin (HP) düzeyleri kaydedildi. Doku HP düzeylerinin ortalamaları Tablo 20’de gösterildi. Elde edilen veriler Oneway-ANOVA testi uygulandı. İstatiksel anlamlı fark tespit edilmesi üzerine Oneway testinin Post Hoc testi Tukey HSD ile grupların eş zamanlı değerlendirilmesi yapıldı ($p<0.05$ fark anlamlı olarak kabul edildi)(Tablo 20).

Tablo 20: Doku HP düzeylerinin ortalamaları

Gruplar	N	Ortalama	Standart sapma
Grup 1	7	16.771	1.5478
Grup 2	9	7.078	.6648
Grup 3	8	10.175	.7888
Grup 4	8	10.838	.5999
Toplam	32	10.913	3.6002

Doku HP düzeylerinin ortalamaları incelendiğinde, ALA grubunda 7.078 ± 0.6648 ile en düşük değerde olduğu, kontrol grubunda 16.771 ± 1.5478 ile en yüksek değere sahip olduğunu tespit ettik (Tablo 20).

Tablo 21: Grupların doku HP düzeylerinin eş zamanlı karşılaştırılması

(I)Grup	(J) grup	Ortalama Fark(I-J)	Standart hata	Sig.
Grup 1	Grup 2	9.6937	.4741	.000
	Grup 3	6.5964	.4869	.000
	Grup 4	5.9339	.4869	.000
Grup 2	Grup 1	-9.6937	.4741	.000
	Grup 3	-3.0972	.4572	.000
	Grup 4	-3.7597	.4572	.000
Grup 3	Grup 1	-6.5964	.4869	.000
	Grup 2	3.0972	.4572	.000
	Grup 4	-.6625	.4704	.505
Grup 4	Grup 1	-5.9339	.4869	.000
	Grup 2	3.7597	.4572	.000
	Grup 3	.6625	.4704	.505

Grupların doku HP düzeylerinin eş zamanlı değerlendirmesinde; prednol grubu ile sukralfat arasında anlamlı farklılık tespit edilmezken, diğer gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık dikkati çekti. Özellikle ALA grubunda diğer tüm gruplara göre ortalamasının düşük olması bu sonucu destekledi. Sonuçta ALA doku HP düzeyini anlamlı derecede düşürdüğü halde MP ve sukralfat düşürmemiştir.

8. Tartışma:

KÖY sık görülmeleri, önemli mortalite ve morbiditeye sebep olmaları nedeniyle halen ciddi bir sağlık problemi oluşturmaya devam etmektedir. KÖY daha çok az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kristal veya sıvı formda ev temizliğinde kullanılan maddelerden çok nadirde pillerden kaynaklanmaktadır. Özellikle çocukların ulaşabilecekleri yerlerde tutulmaları, çocukların ellerine aldıkları cisimleri ağzına atma eğiliminde olmaları, kalıntı madde içeren kapların çocuğun ulaşabileceği şekilde çöpe atılması, erişkin yaş grubunda ise koroziv maddelerin meşrubat şisesi, su bardağı içine konması gibi nedenlerle yanlışlıkla veya intihar amacıyla içilmesi ile sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde özellikle son 30 yıl içerisinde KÖY nedeni ile hastaneye başvuran hasta sayısında azalma saptanırken bu sayı ülkemizde yüksekliğini korumaktadır.

KÖY’de, yanık derecesi alınan maddenin asit ya da alkali olmasına, yutulan maddenin miktarına, konsantrasyonuna ve temas süresine bağlıdır. KÖY’de hasarını en sık ve tam olarak önlenememiş olan komplikasyonu özofagus striktürüdür. Ülkemizde veriler tam tutulmadığından istatistiksel KÖY insidansı tam bilinmemekle beraber Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Kliniği’nin 1975-1991 yılları arasındaki KÖY bildirilmiş 874 hasta olup, bu seride 1975 yılında KÖY nedeni ile yılda 12 başvuru sayısı varken son yıllarında bu sayı yılda 100 vakayı bulduğu bildirilmiştir (39). Yapılan klinik çalışmalar ve deneyimlere rağmen KÖY yüksek komplikasyon nedeni ile güncelliğini hala korumaktadır. KÖY’de basit özofajitten özofagus perforasyonuna kadar gidebilen ciddi klinik tablolar ile karşılaşılabilir. Günümüzde KÖY’de tedavi alternatifleri yanığın derecesine göre değişiklik gösterir. Çünkü oluşacak striktürün derecesi oluşan yanığın derecesine, tedavinin erken veya geç dönemde verilmesine ve gelişebilecek hasarın önlenmesine bağlıdır. Özellikle klinik deneyim ve KÖY’de yutulan maddenin kimyasal özelliğine ve konsantrasyonuna bağlı oluşan hasarın bilinmesi uygun tedavinin zamanında uygulanabilmesi açısından çok önemlidir.

KÖY’de minimal mukozal yaralanmadan, özofagus duvarında tam kat nekroza varan değişiklikler meydana gelir. Yapılan klinik çalışmalarda koroziv sıvı içen olguların %75-95’inde alınan sıvı alkali karakterdedir ve distal özofagus, özofagusta yanığın en fazla görüldüğü bölgedir. Bu yüzden bizde çalışmamızda distal özofagusta KÖY oluşturduk. KÖY’de geç dönemde özofagusda darlığa neden olduğu için çalışmalar daha çok stenoza gelişimini azaltmaya veya engellemeye yönelik yoğunlaşmaktadır.

KÖY’de tedavinin temelini, hasarı oluşturan yanık olayının azaltılması, hasar oluşan epitelde oluşabilecek bakteri kolonizasyonunun azaltılması ve stenozun engellenmesi oluşturur. Günümüzde stenozun azaltılması veya engellenmesi amacıyla hastalara erken dönemde steroid ve geniş spektrumlu antibiyotik başlanması, darlığın azaltılması amacıyla dilatasyon tedavileri ve cerrahi tedavileri kullanılmaktadır. Fakat yapılan geniş serili çalışmalarda yapılan tedavi yöntemlerinin sonuçları halen tartışılmakta ve yeni tedavi modeliteleri için KÖY’nin deneysel hayvan modelleri üzerinde tedavi alternatifleri ve metodları denenmektedir.

KÖY’de asıl problem özofageal striktür olduğu için çalışmalar daha çok striktür gelişimini önleyici veya azaltıcı tedavi modaliteleri üzerine yoğunlaşmıştır. KÖY’de temel amaç, komplikasyonları ve darlık gelişimini önlemektir. Fakat çeşitli tedavilere rağmen kostik yanıkların %7-15’i özofagus darlığı ile sonuçlanmaktadır (35). Deneysel olarak birçok tedavi yöntemi bildirilmesine rağmen etkin bir tedavi henüz ortaya konamamıştır. Bu nedenle koroziv özofagusta erken dönem de yapılacak olan tedavi yöntemleri konusunda halen bir görüş birliğine varılamamıştır.

Mukozal nekroz, koroziv özofagusta striktür oluşumunda sorumlu bir faktör olmakla birlikte, striktürün gelişmesinde dokunun inflamatuvar cevabında önemli rolü vardır. Yanığın ilk 48 saatinde dokuda hemoraji, tromboz, ödem ve lokal nekroz meydana gelir. Koroziv maddenin etki ettiği bölgelerde öncelikle likefaksiyon nekrozu meydana gelir ve alınan alkali madde nötralize oluncaya kadarda bu olay devam eder. Oluşan SOR’un lipid peroksidasyonu ile hücre ve membranını etkileyerek doku hasarını artırır. Koroziv özofagusta maruziyetten ilk 72 saate yanık dokuda SOR artar. Yara iyileşmesinin erken fazında SOR’un inaktive edilmesiyle inflamasyon süreci azaltılarak striktür gelişimi engellenebilir. Yapılan çalışmalarda CAPE ve epidermal growth faktör kullanmış olup, inflamasyon ve stenoz indeksinin azaldığına dair olumlu sonuçlarını bildirmişlerdir (44,72,73,74).

Bizde bu çalışmamızda koroziv özofagusta tedavi alternatifi olabilecek antioksidan bir madde olan ALA’yı halen birçok klinikte tedavi seçeneği olarak kullanılan MP (Prednol-L® ampül, Mustafa Nevzat, İstanbul) ve deneysel KÖY’de denenmiş olan sukralfat’ı (Antepsin® süspansiyon, Bilim, İstanbul) karşılaştırmayı amaçladık. Subakut dönemde sakrifikasyonu gerçekleştirilen deney gruplarının bu dönemdeki ilaç etkinliklerini değerlendirdik. Elde ettiğimiz sonuçlar hem histopatolojik hemde istatistiksel yönden ALA’nın KÖY’de MP’ye

alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği hemde literatüre katkı sağlayabileceği yönündedir.

Kaygusuz ve ark. (75), 63 tavşan üzerinde koroziv özofagus modeli oluşturmuşlar ve interferon- α -2b ve octreotide tedavisini karşılaştırdıkları çalışmada, epitelyum değişiklikleri (nekroz, rejenerasyon), inflamasyon, fibrozis (şiddeti ve yaygınlığı), stenoz indeksi yönünden histopatolojik olarak değerlendirilmiş ve tedavinin olumlu sonuçlarını bildirilmişlerdir.

Bizde çalışmamızda KÖY oluşturulan deneklerde subakut dönemdeki epitelyum değişikliklerinden ülserasyon ve reepitelizasyonu, inflamasyon şiddeti ve yaygınlığını, fibrozis şiddeti ve yaygınlığı, stenoz indeksi yönünden histopatolojik olarak inceledik.

Günel ve ark. (44), KÖY’de antioksidan tedavinin kollagen sentezi üzerine etkinliğini incelemek için vitamin C ve vitamin E ile MP kullandığı çalışmanın sonucunda vitamin E ve MP ile tedavi edilen denek gruplarında doku HP düzeylerinin azaldığı ve bu nedenle kollagen sentezini azaltarak veya inhibe ederek alkali kostik özofagus yanıklarında stiktür oluşumunu önlediğini göstermişlerdir. Antioksidan çalışmalar içinde Yükselen ve ark. (76), strüktür gelişimini önlemede antioksidan bir ajan olan trimetazidin (TMZ) etkisini araştırmışlardır. Tedavi edilmemiş grupta, histopatolojik hasar skoru TMZ tedavili gruba göre önemli derecede yüksek olduğunu, TMZ tedavisi verilen grupta hasar skorunun azalması, koroziv özofagus yanığında kullanılabileceği yönünde bildirilmiş.

Bizde çalışmamızda bilinen en güçlü antioksidan olarak bilinen ALA’yı deneysel koroziv özofagus modelinde tedavi protokollerinde kullanılabileceğini göstermek amacıyla deney hayvanlarında kullandık. ALA’nın güvenilirliği için yapılan iki ayrı çalışmanın ilkinde sıçanlara 31.6–61.9 mg/kg/gün ALA verilmiş. İn vivo ve invitro mutajenik/genotoksik çalışmalarda değerlendirilen denek gruplarında kilo alma, yem alışkanlığı, klinik veya hematolojik bulgulara belirgin değişiklik saptanmadı ve herhangi bir yan etki görülmedi. Sadece 121 mg/kg/gün ALA verilen yüksek dozlarda KC enzimlerinde hafif yükseklik tespit edildi ve ALA’nın Salmonella typhimurium bakteri zincirinde herhangi bir mutajenik değişikliğe yol açmadığı görüldü. Bu çalışmada ALA’nın güvenilirliğini desteklemekte ve hiçbir yan etkinin gözlemlenmediği doz olarak 61.9 mg/kg/gün olarak bildirilmişlerdir. Yapılan ikinci çalışmada, ALA’nın uzun dönem etkileri için 24 ay boyunca toplam 110 sıçana 20, 60 ve 180 mg/kg/gün ALA oral olarak verilmiş. Tedavi uygulanan grup ile kontrol grubu arasında kilo alımı, yemek yeme, davranış değişikliği, hematolojik ve biyokimyasal

parametreler ve histopatolojik açıdan anlamlı farkın tespit edilmediği çalışmada hiçbir yan etki göstermeyen doz olarak 60 mg/kg/gün olarak tespit edildi (77,78).

Yapılan farklı bir çalışmada ALA'nın (100 mg/kg/gün; 2 hafta) serebral lipid peroksidasyonunu azalttığı, yaşlı rat beyinde vitamin E ve GSH seviyesinin azalmasını durdurduğu gösterilmiştir (51). Serbest oksijen radikallerinin membranda bol miktarda bulunan lipidleri etkilemesi ile lipid peroksidasyonu başlar ve tüm radikalik reaksiyonlar gibi bir zincir reaksiyonudur. Membran yapısındaki değişiklikler; membran permeabilitesinde artış, transmembran iyonik gradient ve membran sekretuar fonksiyonlarında bozukluklara neden olmaktadır (51,56,58,79). Bizde çalışmamızda hem antioksidan özellikleri ön planda olan ve lipid peroksidasyonu azaltıcı etkisi olan ALA'yı 100 mg/kg/gün intraperitoneal olarak uygulamayı uygun bulduk.

Çalışmamıza aldığımız grupların sakrifikasyon öncesi ölçülen ağırlıkların eş zamanlı karşılaştırılmasında istatistiksel olarak fark tespit edilmezken (Tablo 6), sakrifikasyon öncesi ölçülen son ağırlıklarının ortalamalarında ALA tedavisi verilen grupta 192.11 ± 4.189 ile diğer gruplara göre daha yüksek olduğunu tespit ettik (Tablo 7).

Grupların ilk ve son ağırlıklarının kendi içerisinde eş zamanlı karşılaştırıldığında tüm gruplarda ilk ağırlık ve son ağırlık arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$) (Tablo 8). Aynı zamanda ilk ve son ağırlıkları arasındaki farkın eş zamanlı karşılaştırılmasında kontrol grubu ile ALA ve sukralfat grubu arasında istatistiksel fark anlamlı iken, prednol grubu ile arsında istatistiksel fark tespit edilmedi. Bununla beraber ALA grubu ile sukralfat grubu arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Bu elde ettiğimiz sonuçlara göre ALA'nın KÖY oluşturulmuş sıçanlarda diğer gruplara göre ağırlık kaybının daha az olması, diğer gruplarla karşılaştırıldığında ALA'nın beslenme üzerine olumlu etkileri nedeni ile deney grubunda sonuçlarımızı olumlu yönde etkiledi.

ALA tedavisi verilen grupta sakrifikasyon sonunda alınan özofagus segmentinde ülserasyon Grade 0 ($n=6$, %66.7) ve Grade 1 ($n=3$, %33.3)'de olduğu ve istatistiksel olarak diğer gruplarla karşılaştırıldığında fark anlamlı idi ($p < 0.05$). Komplet reepitelizasyon ($n=7$, %77.8) en iyi ALA grubunda olduğunu tespit ettik ve gruplar arasındaki fark anlamlı idi ($p < 0.05$). Aynı zamanda inflamasyon şiddeti, sukralfat tedavisi verilen gruptan sonra en iyi değere sahipti (hafif, %66.7). İnflamasyon yaygınlığı açısından ALA tedavisi verilen grupta en iyi sonuçları aldığımızı gördük (Tüm katları tutmayan, %66.7). Fibrozis şiddeti ve fibrozis

yaygınlığı yönünden en iyi sonuçlar ALA grubunda idi (Sırasıyla; hafif, %77.8; submukozal yada fokal, %77.8). Bu sonuçlardan; ALA'nın antioksidan mekanizmalar üzerinden inflamasyonu azalttığı ve ileri dönemlerde striktörü azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Sukralfat, suda çözünmeyen sülfatlanmış disakkaritin alüminyum tuzu ile oluşturduğu sentetik bir komplekstir. Sukralfatın negatif yüklü polianyonları hasarlı mukozanın pozitif yüklü mukoproteinleri ile polivalan bağlar oluşturur. Bu bağlar asit ortamlarda daha güçlü olmakla birlikte duodenum ve oralkavite gibi daha nötral pH'larda da yapışkanlıklarını sürdürürler. Bu yoğun, visköz tabaka ülser üzerinde koruyucu bir bariyer oluşturur (67).

Temir ve ark. (71), deneysel koroziv özefageal yanık oluşturulan sıçanlarda striktür oluşumuna etki yönünden sukralfatın etkisini araştırmışlar. KÖY oluşturulan deneklerde sukralfat tedavisini günde 2 kez oral 50 mg/100 gr. verilmiş. Sonuç olarak, sukralfat deneysel KÖY'de strüktür oluşması üzerine engelleyici bir etkiye sahip olduğu ve mukozal iyileşmeyi arttırmak için tedavi seçeneği olabileceği bildirildi. Bizde koroziv özofagus oluşturduğumuz sıçanlarda sukralfatın etkisini araştırmak için 150 mg/kg/gün oral olarak uygulamayı uygun gördük.

Elde ettiğimiz verilerde sukralfatın özellikle yüzeysel mukoza koruyuculuğu nedeni ile ALA grubundan sonra koroziv özofagus segmentinde belirgin bir mikroskopik iyileşme dikkat çekici idi. Deney gruplarının kendi arasında eş zamanlı ilk ve son ağırlıkları yönünden değerlendirildiğinde sukralfatın ortalama 9.500 ± 3.423 ile ALA grubundan sonra en az ağırlık kaybı ve ilk ve son ağırlıkları arasındaki farkın eş zamanlı karşılaştırılmasında ALA grubu ile istatistiksel olarak fark tespit edilmemesi (Tablo 9) sukralfatın mukozal koruyuculuğu nedeni ile deney gruplarının gıda alımlarında belirgin bir değişiklik (azalma) yapmadığını gösterdi.

Bununla birlikte sukralfat grubunda kan GSH değerlerinde istatistiksel olarak prednol grubu arasında fark tespit edilmezken ALA grubunda belirgin derecede artması, sukralfatın mukozal yüzey korucu olması ve sistemik etkisinin olmamasından kaynaklanmaktadır. Subakut dönemde sukralfat tedavisi verilen grupla prednol grubu arasında HP düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmezken, ALA grubunda belirgin azalma dikkati çekti. Sukralfat tedavisi verilen grup histopatolojik olarak değerlendirildiğinde grubun yarısında ülserasyonun epitelde kaldığı (Grade 1, %50) halde, diğer yarısında ülserasyon tespit edilmedi (Grade 0, %50)(Grafik 1). Komplet reepitelizasyonun ALA grubundan sonra en iyi sukralfat grubunda olduğu ve kontrol ile prednol grubuna göre daha iyi olduğunu tespit ettik (n=5, %62.5)(Grafik

2). Özellikle ülserasyon ve reepitelizasyon yönünden ALA grubuna yakın değerler dikkat çekici idi. Asıl önemli fark bu dönemde sukralfat grubunda inflamasyon şiddetinin hafif olduğu (n=6, %75) diğer kontrol, ALA ve prednol gruplarına göre daha iyi olması idi (Sırasıyla, n=1,%14.3; n=6,%66.7; n=4,%50)(Grafik 3). İnflamasyon yaygınlığı açısından ALA grubunda yakın değerlere sahipti (Tüm katları tutmayan, %62.5) (Grafik 4). Fibrozis şiddeti ve yaygınlığı açısından diğer gruplarla arasında anlamlı farklılık tespit edilmezken, yüzdelik dağılımlarına bakıldığında ALA grubundan sonra en iyi sonuçların sukralfat grubunda olduğunu tespit ettik (Sırasıyla; hafif,n=4,%50; submukoal yada fokal, n=5,%62.5) (Grafik 5,6). Sonuçta sukralfat yüzey koruculuğu etkisi ile inflamasyon şiddetini diğer tedavi verilen gruplarına göre daha iyi azalttı.

Özel ve ark.(80), deneysel KÖY oluşturulan 45 dişi sıçanın tedavisinde SOR, nitrik oksit ve endotelin yaralanmasını azattığını düşündükleri L-arginin ve L-NAME (N-nitro-L-Arginin metil ester) kullanmışlardır. Araştırma sonucunda kullanılan L-arginin ve L-NAME'nin erken dönemlerde yaralanma şiddetini azaltıcı etki gösterdiklerini ortaya koymuşlardır.

Şahin ve ark. (81), sıçan periferel organlarında antioksidan enzim aktiviteleri ve lipid peroksidasyon üzerine ALA'nın ve kronik stresin etkinliğini değerlendirdikleri bir çalışmada; stres baskılı fareler ile kontrol grupları karşılaştırıldığında stres baskılı sıçanların böbreklerinde MDA seviyeleri ölçülerek lipid peroksidasyonun varlığı tespit edilmiş. Böbreklerde stres baskısını indükleyen lipid peroksidasyon ALA'nın tedavisiyle önemli derecede azaltıldığını, ALA verilen grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında böbrek, karaciğer ve kalbinde bakır /çinko süperoksit dismutaz aktivitesinin azaldığı ve ayrıca GSH peroksidazın arttığını tespit etmişler. Sonuçta sıçanların periferel organlarında ALA indüklenmesinin antioksidan enzim aktivitelerini değiştirerek olumlu etkilerinin olabileceğini göstermişlerdir.

Yükselen ve ark. (36), yaptıkları deneysel çalışmada KÖY'de strüktür gelişmesini önlemede histamin H1 reseptör antagonisti ve mast hücre stabilizatörü olan ketotifen'i kullanmışlar ve ketotifen ile tedavi edilen grupta doku HP seviyelerini, histopatolojik hasarı ve stenoz indeksini azalttığını tespit etmişler.

Benzer bir çalışmada Ocakçı ve ark. (82), strüktür gelişimini önlemede, antitümöral, antioksidan, antienflamatuar ve antimikrobial faaliyetleri içeren kafeik asit fenilester'in (CAPE) etkilerini araştırmışlar. Özofageal geçiş süresi, stenoz indeksi, histopatolojik hasar

skoru ve HP seviyesi tedavisiz grupla karşılaştırıldığında CAPE tedavili gruptan önemli derecede arttığı, CAPE ile tedavili grupta doku HP seviyeleri, histopatolojik hasar ve stenoz indeksinin azaldığını tespit etmişler. Kostik özefageal yanıkta lipit peroksidasyon artmıştır ve tedavisiz grupta antioksidan enzim aktiviteleri azalmıştır. CAPE tedavileri lipit peroksidasyon seviyesinin yükselmesini azaltır ve aynı zamanda indirgenmiş antioksidan enzim aktiviteleri artırır ve tedavisiz koroziv özofagus grubunda oldukça tutarlı bulgular lümen darlığı, submukozal kollagen içeriğinde artma ve dejeneratif değişikliklerdir. Bu sonuçlardan CAPE'nin alternatif tedavi yöntemi olduğu ileri sürüldü.

GSH, başta karaciğer olmak üzere pek çok dokuda yüksek düzeylerde bulunan glutamat, sistein ve glisinden sentezlenebilen bir tripeptittir. Suda çözünen önemli bir antioksidan ve indirgeyici ajandır. GSH vücutta redükte ve okside olmak üzere iki formda bulunur. Bütün dokularda bulunmasına rağmen aktif olarak karaciğerde sentezlenmektedir. Hücrelerde SH grubu içeren ana moleküldür. GSH'nın pek çok metabolik görevi vardır. GSH peroksidaz, GSH redüktaz ve GSH transferaz gibi enzimlerin substrat veya kosubstratıdır.

GSH, serbest radikaller ve peroksidlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidan hasara karşı korur. Amino asitlerin membrandan transportunu sağlar. Hemoglobinin methemoglobine dönüşmesini önler. ALA'nın ekzojen uygulandığında SOR temizleme, metal şelasyonu yapma ve GSH gibi endojen antioksidanların rejenerasyonunu artırma gibi antioksidan özellikler gösterdiği bildirilmiştir. Sülfidril grubu SOR ile direkt etkileşime girerek enzimatik olmayan antioksidan sistemin önemli bir parçasını oluşturur. SOR ve yabancı maddelerin enzimatik detoksifikasyonunda da kofaktör olarak görev alabilir. Böylece hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Detoksifikasyon sırasında yükseltgenmiş endojen antioksidanları indirgeyerek rejenerasyonlarını sağlar. Bu esnada kendisinde yükseltgenmiş olur (83).

Rybak ve ark. (58), sisplatin ile ototoksisite oluşturdukları ratlarda artmış SOR, lipid peroksidasyonu ve kohlear GSH düzeylerinin azaldığını tespit etmişlerdir. İntraperitoneal uygulanan ALA'nın sisplatinin nedeni ile lipid peroksidasyonuna bağlı GSH'un tüketilmesini azalttığı tespit etmişlerdir.

Bizde çalışmamızda koroziv özofagus oluşturulan ratlarda sakrifikasyon öncesi kan GSH düzeyleri için kan numunelerini aldık. Kan GSH değerleri incelendiğinde ortalama 1.19989 ± 541218 değeri ile ALA grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek

olduğunu tespit ettik (Tablo 18). En düşük ortalamanın kontrol grubunda olduğu ve prednol grubu ile sukralfat grubu arasında ortalama yönünden yakın değerler dikkati çekti.

İstatiksel olarak GSH düzeylerinin eş zamanlı karşılaştırılmasında ALA grubunda kontrol grubu ve diğer tedavi grupları arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.05$). Kontrol grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında (Ortalama: 0.10496 ± 134996) istatiksel olarak anlamlı farklılık dikkati çekti. ALA grubu diğer gruplara karşılaştırıldığında istatiksel olarak farklılık tespit edilirken ($p<0.05$), diğer iki grup sukralfat ve prednol grubu arasında istatiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$)(Tablo 19).

Bu sonuçlara dayanarak bizim çalışmamızda ALA'nın GSH arttırdığı, diğer kontrol grubunda GSH düzeyinin düştüğü ve prednol ve sukralfat grubunda kontrol grubuna göre yüksek ortalama değere sahip olsada kan GSH düzeyini anlamlı derecede arttırmadığını tespit ettik. Böylelikle ALA'nın KÖY'de meydana gelen hasarlanmada SOR'a karşı koruyucu bir rol üstlenmekte olduğunu gördük. Subakut dönemdeki GSH düzeyi yüksekliği, SOR ve peroksitlerle reaksiyona giren ve hücreyi oksidan hasara karşı koruyan GSH'ın daha önceki çalışmalarda belirtildiği üzere erken dönemde yaralanma şiddetini azaltacak ve ileri dönemlerde oluşacak striktürün önüne geçilmiş olabileceği kanaatindeyiz.

Steroidler ve antibiyotikler en yaygın kullanılan ilaçlardır. Ancak bu ilaçların darlık gelişmesini önleme üzerindeki kesin etkileri gösterilememiştir. Bunun yanısıra tedavide seçilecek ilaç, doz ve tedavi süresi konusunda görüş farklılıkları mevcuttur. MP tüm kortikosteroidler gibi belirli dokulardaki hücrelerin protein sentezini kontrol altında tutar, antienflamatuar ve antialerjik etki gösterir. Aynı zamanda enflamasyon bölgesindeki nötrofil ve monosit makrofajların gelişmesini inhibe eder. Bağ dokusundaki fibroblast sayısını ve proliferasyonunu azaltır; immün sistemi baskı altında tutar.

Farklı steroid ve antibiyotik kullanımının faydalı olabileceği bildirilmesine rağmen Ulman ve ark.(32), yaptıkları araştırmada KÖY'de bu tedavilerin iyileşme üzerinde güçlü etkilerinin olmadığını bildirmişlerdir. Steroidlerin stenoza gelişimindeki rolü ile ilgili birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmasına rağmen, uzun dönem steroid kullanımının denendiği ve etkili bulunduğu seriler olduğu gibi steroid kullanımının etkili olmadığını belirten seriler de mevcuttur. Geniş serili yapılan bir prospektif çalışmada Anderson ve ark. (84), 3 ila 6 hafta boyunca kullanılan prednisolon'nun ($2-4\text{mg/kg}$) striktür oluşumunu azaltmadığını bildirmişlerdir. Yara iyileşmesinde temel olarak, yanık oluşan dokuda gelişen enfeksiyonun

inflatuar reaksiyonu sonucu ile darlık oluşumunu arttıracığı bilinmektedir. Bu sebeble koroziv madde alımı ile gelen vakalara erken dönemde antibiyotik tedavisi uygulaması tüm dünyada kabul edilen ve önerilen bir uygulamadır (85,86).

Thomas ve Hugh (87) sundukları derlemede; KÖY sonrası stenoz gelişimini önlemede kortikosteroid tedavisinin önerilen bir tedavi olmaktan çıktığını, birçok vakada koroziv maddeye maruziyetten sonra dakikalar içerisinde striktür formasyonu gelişmeye başladığını tespit etmişler ve takip eden medikal tedavinin az bir etkisi olduğunu öne sürmüşlerdi. Howell ve ark. (88), 361 vakalık KÖY serilerinde, 10 adet retrospektif ve 3 adet prospektif gruba ayırdıkları vakaları, kortikosteroid ve antibiyotikle tedavi edilen (T) ve kortikosteroid ve antibiyotik tedavi almamış (NT) gruplarını karşılaştırdıklarında NT grubunun %41’de özofageal striktür geliştiği ve T grubunda %19’unda geliştiğini tespit etmişler. 1.derece özofagus yanığı (T ve NT vakaları dahil) 72 hastada striktür gelişmemesi üzerine, 1. derece yanıklarda kortikosteroid tedavisi önerilmemekle beraber 2. ve 3. derece yanıklarda kortikosteroid tedavisinin yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bizde çalışmamızda kullandığımız MP’nin etkilerini diğer gruplarla karşılaştırdığımızda, subakut dönemde ülserasyonun daha çok Grade 1 ve Grade 2 de görüldüğünü (Sırasıyla; n=3,%37.5; n=3,%37.5) tespit ettik (Grafik 1). Reepitelizasyonda, inkomplet iyileşme sukralfat grubu ile aynı iken komplet iyileşmenin tam sağlanamadığını gördük (Grafik 2). İnflamasyon şiddeti (Sırasıyla; hafif,%50; şiddetli,%50) ve yaygınlığı (Sırasıyla; tüm tabakaları tutmayan,%50; tüm tabakaları tutan,%50), fibrozis şiddeti (Sırasıyla; hafif,%37.5; şiddetli,%62.5) ve yaygınlığı (Sırasıyla; submukozal yada fokal,%50; tüm tabakaları tutan,%50) açısından diğer tedavi gruplarında daha kötü sonuçlara sahipti (Grafik 3,4,5,6). Bu da bizde kortikosteroidin tedavisinin, çok yönlü etki mekanizmaları nedeni ile yara iyileşmesini kötüleştirdiği, ileri dönemlerde striktür oluşumunu azaltamayacağı kanaatini oluşturdu.

KÖY bağlı darlıkların net bir klinik sonucu da beslenme güçlüğü ve buna bağlı vücut ağırlığı kaybıdır (39). Çalışmamızda da kontrol grubunda diğer gruplara göre ortalama ağırlıkları yönünden istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. Tüm grupların ilk ağırlıkları karşılaştırıldığında ve son ağırlıkları karşılaştırıldığında istiksel anlamlı farklılık tespit edilmezken ($p>0.05$)(Tablo5,6,7,8), grupların ilk ve son ağırlıkları kendi grup içinde karşılaştırıldığında tüm gruplarda anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.00,p=0.01$). Bu

karşılaştırmada dikkati çeken ALA grubunda ortalama 6.111 ± 3.444 değeri ile en az ağırlık kaybı saptanırken, sırası ile 9.500 ± 3.423 ile sukralfat grubunda, 11.000 ± 5.264 ile prednol grubunda ağırlık kaybı görülürken en fazla ağırlık kaybı kontrol grubunda 17.143 ± 4.140 görüldü. Sonuçta ALA tedavisi ağırlık kaybını denek grubunda azaltarak beslenmesini ileri derecede bozmamıştır. Bu sonuçta ALA'nın antioksidan etkisini desteklemekte ve sukralfatın ALA'dan sonra daha az ağırlık kaybına neden olması yüzeyel koruyuculuğu özelliği ile dikatimizi çekmiştir.

Kollajen, yüksek çekme gücüne sahip, erimez lifler oluşturan yapısal proteindir. İnsan vücudundaki kollajen insan vücudundaki toplam proteinin üçte birini oluşturur. Vücudun total protein kütlesinin 1/3 den fazlasını oluşturan kollajen, kemik, deri, tendonlar, kıkırdak, diş ve gözün korneasının önemli fibröz elementlerini oluşturur. Kollajenlerde yüksek miktarda HP ve hidroksilizin vardır. Sistein, sistin ve triptofan bulunmaz. Kollajen lifleri, tropokollagen birimlerinden oluşur. HP'nin -OH grupları yapının stabilleşmesine katılır. Birçok proteinin amino ucu asetillenir, böylelikle bu proteinler yıkım olayına karşı direnç kazanırlar.

Yeni sentezlenen kollajende birçok prolin kalıntısı hidroksillenerek HP oluşur. Eklenen hidroksil grupları kollajen lifini stabilize eder. KÖY'de nedbe dokusunun oluşmasından kollajen miktarının artması sorumlu tutulmaktadır. Vucutta hiçbir proteinin yapısında bulunmayan HP kollajenin yapısına giren bir iminoasit olup prolinin hidroksilaz enzimiyle hidroksillenmesiyle meydana gelir. Karacigerde glioksilik aside ve pirüvik aside yıkılıp idrarla atılır. İdrarla atılan veya dokudan doğrudan homojenizasyonla ölçümü yapılan HP miktarının tayini, kollajen metabolizma aktivitesini ölçen güvenli belirteçtir. Kollajenin yıkımının son ürünü HP'dir. Dokuda kollajenin düzeyinin artmasına paralel yıkımı da artar ve doku HP düzeyi yükselir. Bu nedenle doku HP düzeyleri, dokulardaki kollajen düzeyini indirekt olarak yansıtan objektif bir parametredir (89,90,91,92). HP düzeyi KÖY oluşturulan bazı deneysel çalışmalarda güvenilir bir kriter olarak kullanılmıştır (70,90,91,93,94,95).

Özçelik ve ark. (93), deneysel KÖY'de oluşan özefageal strüktür formasyonunda fibrozisin majör bileşeni tip 1 kollagen sentezinin spesifik inhibitörü halofuginin etkilerini araştırdıkları çalışmada, tedavi verilen grupta HP düzeylerinin anlamlı decede azaldığı ve tip 1 kollagen sentezinin spesifik bir inhibitörü halofuginin özefageal strüktür oluşmasını azalttığını bildirdiler.

Türkyılmaz ve ark. (94), deneysel koroziv özofagus modelinde fibroblastik aktiviteyi

azaltıcı mitomisin C kullanmışlar. %0.02 ve %0.04 konsantrasyonlarda yapılan tedavide, mitomisin C nin %0.02 konsantrasyon ile (doza bağımlı) tedavi verilen grupta stenoz indeksini azalttığını tespit etmişler. Benzer başka bir çalışmada Ekingen ve ark. (95), antitrombolitik, antioksidan ve sitoprotektif ajan olan iloprostu deneysel koroziv özofagus modelinde kullanmışlar ve olumlu sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Bizde çalışmamızda kollajen birikiminin önemli bir göstergesi olan doku HP düzeylerini çalıştık. Elde ettiğimiz sonuçları değerlendirdiğimizde kontrol grubunda en yüksek değere sahipti (Ortalama 16.771 ± 1.5478). En düşük değer ALA grubunda görüldü (Ortalama 7.078 ± 0.6648). Diğer tedavi verilen gruplardan prednol grubunda 10.175 ± 0.7888 ve sukralfat grubunda 10.838 ± 0.5999 değerleri (Tablo 20) ile istatistiksel olarak gruplar arasındaki eş zamanlı karşılaştırmada kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark varken ($p < 0.05$), prednol grubu ile sukralfat grubu arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p = 0.505$). ALA grubu diğer tüm gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark anlamlı idi ($p < 0.05$). Elde ettiğimiz sonuçlardan deneysel KÖY oluşturulmuş sıçanlarda subakut dönemde ALA'nın doku HP düzeyini azalttığı ve azalan HP=azalmış kollajen bu da sonuçta striktürün azalmasına neden olduğundan bizim sonuçlarımız ALA'nın ileri dönemlerde striktürü azaltacağı yönündedir.

Berthet ve ark. (91), sıçanlarda intraperitoneal epidermal büyüme faktörü ve interferon γ ile yaptıkları çalışmada, milimetrik oküler mikroskopi kullanılarak özofagus duvar kalınlığı ve iç çapı ölçülmüş; stenoz indeksi ölçülmüş. intraperitoneal epidermal büyüme faktörü ile interferon γ 'nın birlikte verildiği grupta özofagus kalınlıklarında ve HP düzeyinde anlamlı bir azalma izlenmiştir.

Benzer çalışmalarda (70,72,87), KÖY oluşturulan segmentlerde duvar kalınlığının lümen çapına oranı ile stenoz indeksi belirlenmiş olup bizde çalışmamızda stenoz indeksini hesapladık (Tablo 16). Sonuçta istatistiksel olarak grupların eş zamanlı değerlendirilmesinde kontrol grubunun diğer gruplar arasında ve ALA grubu ile prednol grubu arasındaki fark anlamlı iken ($p = 0.36$), diğer grupların karşılaştırılmasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 17). Bu sonuçlara dayanarak ALA'nın bu dönemde özofagus stenozunu fazla arttırmadığını tespit ettik. Ağırlık kaybında ALA grubunda daha az görülmesi, denek gruplarında darlığın ve inflamasyon şiddetinin azalmasına bağlı beslenmelerinin bozulmadığını desteklemektedir.

Sonuç olarak, ALA'nın koroziv özofagusta subakut dönemde ülserasyonu, inflamasyonu, inflamasyon yaygınlığını, fibrozis şiddetini ve yaygınlığını azaltması, kan GSH düzeyini

arttırması ile erken dönemde SOR'in temizlenmesinde faydalı olup, oluşan doku hasarını azalttığı ve uzun dönem sonuçlarında striktürü azaltacağı kanaatindeyiz. Halen klinik deneyimlerinde kullanılmakta olan steroid tedavisinin subakut dönemde yara iyileşmesini bozması nedeni ile kullanılmaması gerektiğini düşünmekteyiz. ALA'nın KÖY vakalarında kullanılması için ileri klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu etki için deneysel olarak antioksidan ilaçlar, immun süpresif ilaçlar, antiagregan vb. gibi ilaçlar deneysel olarak denenmiş olup halen insan üzerinde koroziv özofagusunda kontrollü çalışmalar yapılamadığından uygun tedavi modalitesi oluşturulamamıştır.

9. Özet:

Koroziv Özofagus Oluşturulan Ratlarda Subakut Yara İyileşmesinde Alfa Lipoik Asitin Metilprednisolon ve Sukralfatla Karşılaştırmalı Çalışması (Deneyisel Çalışma)

Koroziv maddelerin özellikle alkali solüsyonların yanlışlıkla veya suisit amaçlı içilmesi özofagusta yanık sonucu ülser, perforasyon veya ölümlerle sonuçlanabilen ciddi sağlık problemlerine neden olabilmesi sebebiyle günümüzde ciddi bir sağlık problemi oluşturmaktadır. Koroziv özofagus yanığında yapılan çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar ile koroziv özofagus darlığının azaltılması amaçlanmıştır. Bizde çalışmamızda KÖY sonrası subakut dönem yara iyileşmesinde kuvvetli bir antioksidan olan alfa lipoik asit'i, halen KÖY tedavisinde kullanılan metilprednisolonu, mukoza koruyucu özelliği olan sukralfat tedavisinin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmada 40 adet 8-10 haftalık dişi sprague-dawley dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar eşit sayıda olmak üzere dört gruba ayrıldı (N=10). Birinci grup kontrol, ikinci grup alfa lipoik asit, üçüncü grup metilprednisolon ve dördüncü grup sukralfat grubu idi. Bütün gruplarda %10'luk pH:12 NaOH ile KÖY oluşturuldu. Kontrol grubuna tedavi verilmezken, ALA grubuna 100 mg/kg/gün intraperitoneal ALA, metilprednisolon grubuna 30 mg/kg/gün metilprednisolon ve sukralfat grubuna 150 mg/kg/gün sukralfat tedavisi postoperatif dönemde başlandı ve sakrifiye edilen gün dahil olmak üzere tedavileri düzenli olarak verildi. Sekizinci gün tüm gruplar kan GSH düzeyi için örnekleme alındıktan sonra sakrifiye edildi ve KÖY oluşturulan segment histopatolojik inceleme ve doku hidroksiprolin ölçümü için çıkarıldı.

Sonuç olarak, ALA'nın koroziv özofagusta subakut dönemde ülserasyonu, inflamasyon şiddetini ve yaygınlığını, fibrozis şiddeti ve yaygınlığını azalttığını, kan GSH düzeyini arttırdığını böylelikle doku hasarını azalttığı ve uzun dönem sonuçlarında striktürü azaltacağı kanaatindeyiz. Halen klinik deneyimlerinde kullanılmakta olan steroid tedavisinin subakut dönemde yara iyileşmesini bozması nedeni ile kullanılmaması gerektiğini düşünmekteyiz. Deneyisel olarak kullandığımız ALA'nın KÖY vakalarında kullanılması için ileri klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Alfa lipoik asit, koroziv özofagus, striktür, metilprednisolon, sukralfat.

10. Abstract:

A Comparative Study of Alpha Lipoic Acid(ALA) with Methylprednisolon and Sucralfate on Subacute Wound Healing in The Experimentally Corrosive Esophagus Formed Rats

Accidental or suicidal ingestion of corrosive substances, particularly alkali solutions, constitutes a serious health problem in our day, since such ingestions may cause significant health problems that might result in the ulceration of the oesophagus following corrosive burns, perforation or even death. It was aimed to decrease esophageal stenosis in various clinical and experimental studies conducted on the corrosive burns of the oesophagus (CBO). In our study, we aimed to compare alpha lipoic acid, which is a strong antioxidant used in wound healing in the subacute period following CBO, methyl-prednisolone, which is still being used in the treatment of CBO and sucralfate, which has a protective effect on the mucous membrane.

Forty 8-10 weeks of age female Sprague-Dawley rats were used in the study. The rats were divided into four groups, each of which consisted of 10 rats. The first group was assigned as the control group, the second was the alpha lipoic acid, the third was the methyl-prednisolone, and the fourth was the sucralfate group. Corrosive burns of the oesophagus were produced in all the groups by using 10% pH:12 NaOH. While the control group was not treated, the second group was given intraperitoneal 100 mg/kg/day ALA, the third group was given methyl-prednisolone 30 mg/kg/day and the fourth group was given sucralfate treatment 150 mg/kg/day. The treatments started in the postoperative period and were given regularly including the day the subjects were sacrificed. All groups were sacrificed on the 8th day after samples were taken to measure the blood GSH levels, and the segment with corrosive burns of the oesophagus was extracted for histopathological examination and the measurement of tissue hydroxyproline.

In conclusion, we are of the opinion that ALA decreases the ulceration of the oesophagus, the intensity and prevalence of inflammation and the intensity and prevalence of fibrosis, increases blood GSH level and thus decreases tissue damage and also will decrease stricture in the long term following corrosive burns of the oesophagus. We think that steroid treatment, which is still being used in clinical experimentations, should not be used since it disrupts

wound healing in the subacute period. Further clinical studies should be conducted for the use of ALA in cases of CBO, which we used experimentally.

Key words: Alpha lipoic acid, corrosive esophagus, stricture, methylprednisolone, sucralfate.

11. Kaynaklar:

- 1- Kayalı H. İnsan embriyolojisi. 6.baskı. Evrim basım yayım dağıtım. İstanbul,1989: 175.
- 2- Sadler TW. Özofagus. Langman's medikal embriyoloji. 6. Baskı. Palme Yayınları. Ankara, 1993: 224-226.
- 3- Moore KL, Persaud TVN. İnsan Embriyolojisi. Systema Digestorium. Ed: Yıldırım M., Okar İ., Dalçık D. Nobel tıp kitabevi. İstanbul, 2002: 272-273
- 4- Yüksel M, Akgül AG. Özofagus: Embriyoloji-Damarlanma-Inervasyon- Anatomi. Yüksel M, Başoğlu A. Özofagus Hastalıklarının Tıbbi ve Cerrahi Tedavisi. Bilmedya Grup. İstanbul, 2002: 1-19.
- 5- Ökten İ. Göğüs Cerrahisi. Toraks Anotomisi. 1.baskı. Sim matbaacılık. Ankara, 2003:1-112.
- 6- İnce S. Sindirim kanalı. Ed: Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Çev. Ed: Aytekin Y. Basic Histology. 2.baskı. Barış Kitabevi. İstanbul, 1993: 346.
- 7- Toker A, Kalaycı G. Göğüs Cerrahisi. Göğüs anatomisi. Ed: Kalaycı Y. 1. Baskı. Bilmedya grup. İstanbul, 2001: 19-36.
- 8- Çimen A. Oesophagus. Anatomi. 1. Baskı. Uludağ üniversitesi basımevi. Bursa, 1992: 312-314.
- 9- URL: <http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/images/gimo6-f2.jpg>. (Son güncellenme tarihi: 06.02.2009)
- 10-URL: <http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/fig-tab/gimo6-F3.html> (Son güncellenme tarihi: 06.02.2009)

- 11-URL: <http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/fig-tab/gimo6-F5.html> (Son güncellenme tarihi: 06.02.2009)
- 12- Kimber DC, Gray CE, Stackpole CE. Textbook of anatomy and physiology. 11th ed. New york. 1947; 484-485.
- 13- URL: <http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/images/gimo6-f4.jpg> (Son güncellenme tarihi: 06.02.2009)
- 14- Solak H. Özefagus hastalıkları. Göğüs cerrahisi. Nobel kitapevi. Konya. 1993: 213-237.
- 15- Ashcraft KW: Pediatric surgery, The esophagus. Chapter 26, Third edition, W. B. Saunders Company. Philadelphia. 2000: 325-347.
- 16- Yiğit R: Sindirim sistemi, kontrol sistemleri, sindirim ve boşaltım fizyolojisi. 1.baskı. Nobel tıp kitapevi. İstanbul. 2001: 347-408.
- 17- Özçelik C., İnci İ. Özofagus yaralanmaları. Ed: Yüksel M., Başoğlu A. Özofagus Hastalıklarının Tıbbi ve Cerrahi Tedavisi. 1. Baskı. Bilmedya Grup. İstanbul, 2002: 77-108.
- 18- Ökten İ. Özefagusun koroziv yanıkları. Göğüs cerahisi. Ed: Akay H. 2. Baskı. Antıp A.Ş. Ankara, 2003: 335-348.
- 19- Aksu B, İnan M. Çocuklarda koroziv özefagus yanıkları. Trakya üniversitesi tıp fakültesi dergisi, Edirne 2002; 19(3-4): 183-188.
- 20- Karaoğlu A, Önder Ö, Özütemiz Ö. Akut korozif özofajit: 108 olgunun değerlendirilmesi. Turk J Gastroenterol, 1998; 1:55-60.
- 21- Kasap E, Özütemiz Ö. Pet şişedeki tehlike : koroziv özefajit, Güncel gastroenteroloji, 2006; 10/1;29-35.

- 22- Naharcı İ, Tüzün A, Kostik özefagus yaralanmaları. Güncel gastroenteroloji, 2004: 226-233.
- 23- Enön S, Yıldız O. Özofagus kanseri gelişiminde rol oynayan hastalıklar ve risk faktörleri. Türkiye klinikleri, J surg med Sci, 2007, 3(29): 5-8.
- 24- James A O'Neil: Pediatric Surgery, Fifth Edition, Mosby-Year Book, Volume One, 1998; pp: 969-974
- 25- D. Valla, Ingestion of caustic substances and its complications. Journal of Hepatology, 2003; 533-540.
- 26- Miller JW, Numanoglu A, Rode H: Caustic strictures of the esophagus. In O'Neill AJ, Rowe IM, Grosfeld LJ, Fonkalsrud WE and Coran GA (eds): Pediatric Surgery, 6th ed. Mosby Company, 2006; 1082-1092.
- 27- Tekant G, Eroglu E, Erdogan E, Yesildag E, Emir H, Büyükcinal C et al: Corrosive injury-induced gastric outlet obstruction: A changing spectrum of agents and treatment. J Pediatr Surg, 2001;36: 1004-1007.
- 28- Arıbaş OK, Özofagus'un benign striktürleri, Ed: Ökten İ. Göğüs Cerrahisi. 1.baskı. Sim matbaacılık. Ankara, 2003:1227-1232.
- 29- Özofagus, Sodeman's fizyopatoloji, Ed: Mustafa PAÇ, Türkiye klinikleri yayın evi. Ankara, 1992: 850-861.
- 30- Kutlu T, Çocuklarda Korozi Özofajitler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu, İstanbul, 2001; 169-177.

- 31- Haller JA, Andrews HG, White JJ, et al. Pathophysiology and management of acute corrosive burns of the esophagus: result of treatment in 285 children . The laryngoscope, 2001; 111:1999-2004.
- 32- Ulman I, Mutaf O, A critique of systemic steroids in management of caustic esophageal burns in children. Eur j Pediatr surg, 1998; 8:71-4.
- 33- Solak H, Koroziv madde ile meydana gelen özefagus striktürlerinin tedavisi. Göğüs cerrahisi. Nobel kitabevi. Konya, 1993: 235-236.
- 34- Di Costanzo J, Noirclerc M, Jouglard J, Escoffier JM, et al: New therapeutic approach to corrosive burns of the upper gastrointestinal tract. Gut, 1980; 21: 370-5
- 35- Gündoğdu H, Tanyel CF, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A, Conservative treatment of caustic esophageal strictures in children. J Pediatr Surg, 1992; 27: 767-770
- 36- Yükselen V, Karaoğlu AO, Özütemiz Ö, ve ark, Ketotifen ameliorates development of fibrosis in alkali burns of the esophagus. Pediatr Surg Int, 2004, Jun; 20(6): 429-33.
- 37- Sandgren K, Malmfors G, Ballon dilation of esophageal strictures in children. Eur J pediatr surg. 1998; 8; 9-11.
- 38- Hamza FA, Abdelhay S, Sherif H, et al, Caustic esophageal strictures in children: 30 year's experience. J Pediatr Surg, 2003;38(6): 828-833.
- 39- Mutaf O. Çocuklarda kostik özofagus yanıkları. Pediatrik cerrahi dergisi, 1988; 2:69-85.
- 40- Evrard S, Le Moine. Self-expanding plastic stents for benign esophageal lesions. Gastrointestinal Endosc, 2004; 60 (6): 894-900.

- 41- Gündoğdu H, Tanyel CF, Büyükpamukçu N, Colonic replacement for the treatment of caustic esophageal strictures in children. J Pediatr Surg, 1992; 27: 771-774.
- 42- Erdogan E, Eroğlu E, Tekant G, Yeker Y, Emir H, Sarımurat N ve ark, Management of esophagogastric corrosive injuries in children. Eur J Pediatr Surg, 2003;13:289-293.
- 43- Song KH et al, α -lipoic acid prevents diabetes mellitus in diabetes prone rats. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2005; 197-202.
- 44- Liu J, Atamna H, Kuratsune H, Ames BN, Delaying brain mitochondrial decay and aging with mitochondrial antioxidants and metabolites. Ann NY Acad Sci, 2002; 959: 133-166.
- 45- Teiktoic acid, Baxter Oncology GmbH, Halle/ Westph, Almanya, Gen ilaç ve sağlık ürünleri şti, Ankara.
- 46- Packer L, Witt EH, Tritschler HJ, Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. Free radical biology and medicine, 1995, 19: 227-250.
- 47- Pfaffly JR, “Lipoic acid: The Antioxidant Chameleon”, Free Radicals in Biology and Medicine, Biosciences Department, The University of Iowa; 2001, 77: 222.
- 48- Alvarez S, Boveris A, Lipoic acid and prevention of oxidative damage. Ciencia Cultura, 1995; 47: 358-361.
- 49- Moini H, Packer L, Saris NL, Antioxidant and prooxidant activities of α -lipoic acid and dihydrolipoic acid. Toxicology and applied pharmacology, 2002; 182:84-90.
- 50- Suh JH, Shigeno ET, Morrow JD, Cox B, Rocha AE, Frei B et al, Oxidative stress in the aging rat heart is reversed by dietary supplementation with (R)-(α)-lipoic acid. The FASEB journal, 2001; 15: 700–706.

- 51- Arivazhagan P, Panneerselvam C, Effect of DL-alpha-lipoic acid on neural antioxidants in aged rats. *Pharmacol Res*, 2000; 42: 219–222.
- 52- Arivazhagan P, Ramanathan K, Panneerselvam C, Effect of DL-alpha-lipoic acid on mitochondrial enzymes in aged rats. *Chem–Biol Interact*, 2001; 138: 189-198.
- 53- Hermann R, Niebch G, Borbe HO, Fieger H, Ruus P, Nowak H, Riethmller-WinzenH et al, Enantioselective pharmacokinetics and bioavailability of different racemic α -lipoic acid formulations in healthy volunteers. *Eur J Pharm Sci*, 1996; 4:167-174.
- 54- Lombardo YB, Chicco AG. Effect of Dietary Polyunsaturated n-3 Fatty Acids on Dyslipidemia and Insulin Resistance in Rodents and Humans. A Review. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2006;17: 1-13.
- 55- Goralska M, Dackor R, Holley B, McGahan MC. Alpha lipoic acid changes iron uptake and storage in lens epithelial cells. *Exp Eye Res*, 2003;76(2):241-8.
- 56- Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: Its mechanism, measurement and significance. *Am J Clin Nutr*, 1993; 57(5 supp): 715-24.
- 57- Betteridge DC, What is oxidative stress?. *Metabolism*, 2000; 49: 3-8.
- 58- Rybak LP, Husain K, Whitworth C, Somani SM. Dose dependent protection by lipoic acid against cisplatin-induced ototoxicity in rats: antioxidant defense system. *Toxicol Sci* 1999;47(2):195-202.
- 59- Dündar Y, Aslan R. Hekimlikte oksidatif stres ve antiokasidanlar.1. baskı. Afyon kocatepe üniversitesi yayınları. Ankara. 2000: 29 (1): 5,6,9-11,30,52.
- 60- Gutteridge JM, Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*. 1995; 41(12): 1819-1828.

- 61- Arivazhagan P, Shila S, Kumaran S, Panneerselvam C, Effects of DL-alpha-lipoic acid on the status of lipid peroxidation and antioxidant enzymes in various brain regions of aged rats. Exp.Gerintol , 2002; 37: 803.
- 62- Sen CK, Roy S, Han D, Packer L. Regulation of cellular thiols on human lymphocytes by alpha-lipoic acid: a flow cytometric analysis. Free Rad Biol Med.1997; 22: 1241-1257.
- 63- URL: www.upload.wikipedia.org sitesinden(son güncellenme tarihi 31.01.2009)
- 64- Prednol-L® ampül prosoektus bilgisi, Mustafa Nevzat, İstanbul.
- 65- Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 9. Baskı. 2. Cilt. Hacettepe-taş kitapçılık. Ankara, 2001:1294-1324.
- 66- Sucralfate, Richard Jewell University of Southampton School of edicine, Southampton, UK 2007 Elsevier Inc.
67. Antepsin® süspansiyon prospektus bilgileri, Bilim, İstanbul.
- 68- Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 9. Baskı. 2.cilt. Hacettepe-taş kitapçılık . Ankara, 2001: 1604-1620.
- 69- Lui AJ, Richardson MA. Effects of N-asetylcysteine on experimentally induced esophageal lye injury. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1985; 94: 477-482.
- 70- Günel E, Çağlayan F, Çağlayan O, Canbilen A, Tosun M, Effect of antioxidant Therapy On Collagen Synthesis İn Corrosive Esophageal Burns. Pediatr Surg Int, 2000; 218:24-27.
- 71- Temir GZ , Karkıner A, Karaca İ, Ortaç R, Özdamar A, The Effectiveness of sucralfate aganist stricture formation in experimental corrosive esophageal burns. Surg Today, 2005; 35: 617-622.

- 72- Koltuksuz U, Mutuş MH, Kutlu R, Özyurt H, Çetin S, Karaman A, et al, Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester and Epidermal Growth Factor on the Development of Caustic Esophageal Stricture in Rats. *Journal of Pediatric Surgery*, 2001; 1504-1509.
- 73- Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE, İnhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet*, 1993; 341: 1103-4.
- 74- Cadranel S, Scaillon M, Goyens P, et al, Treatment of esophageal caustic injuries:experience with high-dose dexamethasone. *J Pediatr Surg İnt*, 1993; 8: 97-102.
- 75- Kaygusuz I, Celik O, Ozkaya O O, Yalçın S, Keleş E, Cetinkaya T, Effects of Interferon- α -2b and Octreotide on Healing of Esophageal Corrosive Burns *Laryngoscope*, 2001; 111:1999–2004, 2001.
- 76- Yukselen V, Karaoğlu A.Ö, Yenisey C, Tuncyürek M, Özütemiz O. Trimetazidine reduces the degree of fibrosis in alkali burns of the esophagus. *Journal of pediatric surgery*, 2005; 40,505-509.
- 77- Cremer DR, Rabeler R, Roberts A, Lynch B, Long-term safety of α -lipoic acid (ALA) consumption: A 2-year study. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 2006; 193–201.
- 78- Cremer DR, Rabeler R, Roberts A, Lynch B, Safety evaluation of α -lipoic acid (ALA). *Regulatory toxicology and pharmacology*, 2006; 29–41.
- 79- Selvakumar E, Prahalathan C, Sudharsan PT, Varalakshmi P, Chemoprotective effect of lipoic acid against cyclophosphamide-induced changes in the rat sperm. *Toxicology*, 2006;217(1):71-8.
- 80- Özel KS, Dağlı ET, Yüksel M, Kiyan G, Kotiloğlu E, The roles of free oxygen radicals, nitric oxide, and endothelin in caustic injury of rat esophagus. *Journal of pediatric surgery*, 2004; 1381-1385.

- 81- Şahin M, Sağdıç G, Elmas O, Akpınar D, Derin N, Aslan M et al, Effect of chronic restraint stress and alpha-lipoic acid on lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in rat peripheral organs . Pharmacological Research, 2006; 247-252.
- 82- Ocakçı A, Kanter M, Çabuk M, Büyükbaş S, Role of caffeic acid phenethyl ester, an active component of propolis, against NaOH-induced esophageal burns in rats. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2006; 70,1731-1739.
- 83- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M, Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact, 2006;160(1):1-40.
- 84- Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG, A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. N Engl J Med, 1990;323:637-644.
- 85- Christensen HBT, Epidemiology and prevention of caustic ingestion. Acta paediatr, 1994;83:212.
- 86- Gaudreault P, Parent M, McGuigan MA et al. Predictability of esophageal injury from signs and symptoms: A study of caustic ingestion in 378 children. Pediatrics, 1983; 71: 767-70.
- 87- Thomas B, Hugh TB, Kelly MD, Corrosive Ingestion and the Surgeon. J Am Coll Surg, 1999;189(5):508-22.
- 88- Howell M, Dalsey WC, Hartsell FW, Butzin CA, Steroids for the treatment of corrosive esophageal injury: A statistical analysis of past studies. The American journal of emergency medicine, 1992; 421-425
- 89- Gürdöl F. Ademoğlu E. Biyokimya. 2. Basım. Nobel tıp kitapçevleri. İstanbul, 2006:133-136.

- 90- Demirbilek S, Bernay F, Rizalar R, Baris S, Gürses N, Effects of estradiol and progesterone on the synthesis of collagen in corrosive esophageal burns in rats. *J Pediatr Surg*, 1994; 29: 1425-1428.
- 91- Berthet B, Di Costanzo J, Arnaud C, Choux R, Assadourian R, Influence of epidermal growth factor and interferon gamma on healing of oesophageal corrosive burns in the rat. *Br J Surg*, 1994; 81:395-8.
- 92- Bingöl-Kologlu M, Tanyel FC, Müftüoğlu S, Renda N, Çakar N, Büyükpamukçu N et al. The preventive effect of heparin on stricture formation after caustic esophageal burns. *J Pediatr Surg*, 1999;34:291-294.
- 93- Karataş A, Paksoy M, Erzin Y, Çarkman S, Gönenç M, Ayan F et al, The effect of halofugione, a specific inhibitor of collagen type 1 synthesis, in the prevention of esophageal strictures related to caustic injury. *The American Journal of Surgery*, 2004; 257-260.
- 94- Türkyılmaz Z., Sönmez K., Demirtola A., karabulut R., Poyraz A., Gülen Ş. et al, Mitomycin C Prevents Strictures in Caustic Esophageal Burns in Rats. *Journal of surgical research*, 2005; 123, 182–187.
- 95- Ekingen G, Özden M, Sözübir S, Maral H, Müezzinoğlu B, Kahraman H et al, Effect of the prostacyclin derivate iloprost in experimental caustic esophageal burn. *Pediatr surg int*, 2005; 21: 441–444.

12. Teşekkür:

Tıp eğitimime başladığım andan itibaren cerrah olmak birinci hedefimdi ve göğüs cerrahisi eğitimini almaya başladığım ilk günden itibaren tüm bilgi ve tecrübelerini paylaşan hocalarım; Prof.Dr.Sami Ceran, Prof.Dr.Olgun Kadir Arıbaş, Doç.Dr.Güven Sadi Sunam, Doç.Dr.Tamer Altınok başta olmak üzere,

Asistanlık eğitimimde ve tez çalışmamada değerli zamanlarını ve bilgilerini benimle paylaşan Prof.Dr.Kemal Ödev, Prof.Dr.Lema Tavlı, Prof.Dr.Aydan Canbilen, Prof.Dr.Mehmet Gürbilek, Prof.Dr.Tahir Kemal Şahin, Doç.Dr.Cemile Öztin ÖĞÜN, Yrd.Doç.Dr.Hasan Esen ve Uzm.Cemile Topçu'ya

Göğüs Cerrahisi kliniğine geldiğim ilk günden itibaren beraber çalıştığım kıdemlilerim Op.Dr.Mustafa Çalık, Op.Dr.Burhan Apilioğulları, Op.Dr.Bayram Altuntaş, Op.Dr.Hasan Tartar, Op.Dr.İsa Döngel ve asistan arkadaşlarım Dr.Bayram Metin, Dr.Gönül Tosun, Dr.Ahmet Dumanlı, Dr.Atilla Can, Dr.Eşref Erdem'e, asistanlık sürem boyunca çalıştığım tüm göğüs cerrahisi klinik hemşiresi ve personeline, Kombassan Araştırma Merkezinden Vet.Mehmet Öz ve tüm çalışanlarına,

Bu günlere gelmemde her türlü fedakarlıktan sakınmayan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anne ve babam'a

Beraber çıktığımız bu yolda tüm zamanlarda desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan, hayat arkadaşım eşim Uzm. Burcu GÜLTEKİN hanıma ve,

Hayata geldiği ilk günden itibaren dünyamızı şenlendiren, neşesiyle ve tüm sevgisiyle yanımızda olan, her şeyimiz, biricik kızım Dilay'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.