



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KOROZİV ÖZOFAJİTE SEKONDER DARLIKLAR EXTRACTUM
CEPAE HEPARİN ve ALLANTOİN JEL İLE ÖNLENEBİLİR Mİ?

Dr. Mehmet Hilmi MERCAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2011



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KOROZİV ÖZOFAJİTE SEKONDER DARLIKLAR EXTRACTUM
CEPAE HEPARİN ve ALLANTOİN JEL İLE ÖNLENEBİLİR Mİ?**

Dr. Mehmet Hilmi MERCAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Arif GÜRPINAR

BURSA 2011

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce özet.....	iii
Giriş.....	1
Genel bilgiler.....	3
Hayvan modelinin oluşturulması ve deneysel çalışma.....	10
Gereç ve Yöntem.....	14
Bulgular.....	17
Tartışma ve Sonuç.....	38
Kaynaklar.....	47
Teşekkür.....	55
Özgeçmiş.....	56

ÖZET

Koroziv maddelerin içimi çocuk yaş grubunda sıkça rastlanan, önlenabilir bir travmadır. Travmanın uzun dönemde en önemli morbidite ve mortalite sebebi özofagus striktürüdür. Çalışmamızda özofagus hasarı sonrası iyileşme aşamasında olası striktürlerin önlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada deney modeli olarak Şentürk ve ark. tarafından tanımlanan koroziv özofagus modeli 30 adet Wistar albino sıçan üzerinde uygulandı. Özofagus hasarı %10 NaOH, %1 monoetanolamin karışımının %70'lik çözeltisi ile oluşturuldu. Koroziv madde uygulanan denekler 3 gruba ayrıldı. Ayrıca hasar oluşturulmayan 6 denekle sham grubu oluşturuldu. Kontrol grubundaki deneklere koroziv madde uygulanması sonrası tedavi verilmezken oral tedavi grubuna extractum cepae, heparin ve [allantoin](#) (CHA) karışımından oluşan contractubex® jel oral olarak verildi. Kateterle tedavi grubuna jel kateterle özofagus lümenine verildi. Sham grubundaki denekler günde 1 kez feeding sonda ile kateterize edildi. Sonuçlar histopatolojik veriler ve deneklerin canlı ağırlık artışları ile değerlendirildi.

Gruplar çalışma sonunda canlı ağırlık artışı yönünden karşılaştırıldığında tedavi gruplarının ağırlık artışının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı saptandı ($P<0,001$). Histolojik değerlendirmede epitelyal-müsküler atrofi, submukozal kollajen depozisyonu, submukozal ödemin eşlik ettiği mukozal kıvrımlar, submukozal kollajen depozisyonunun eşlik ettiği mukozal kıvrımlar, submukozal kollajen depozisyonunun eşlik ettiği striktürel oluşumlar ve intra müsküler kollajen depozisyonu parametreleri kullanıldı. Epitelyal ve müsküler atrofi açısından anlamlı fark saptandı ($P=0,005$). Submukozal kollajen depozitleri değerlendirildiğinde tedavi gruplarında saptanan lezyonların daha küçük boyutlu olduğu görüldü ancak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca uygulama yolları arasında da anlamlı fark saptanmadı.

CHA deneklerin canlı ağırlık artışında ve özofagus lümen açıklığının korunmasında etkilidir. Özofagus striktürlerinin önlenmesinde kullanılabilir ancak oral uygulanabilir formunun hazırlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Koroziv özofajit, deneysel model, Contractubex®

SUMMARY

Can Esophageal Strictures Secondary To Corrosive Esophagitis Prevented By Extractum Cepae Heparin and Allantoin Gel?

Corrosive esophageal burns are preventable trauma, frequently encountered in the age group of children. The most important cause of morbidity and mortality in long-term follow up in this trauma is esophageal stricture. We aimed to prevention of esophageal strictures during healing after corrosive substance intake.

In this study, the corrosive esophagus experimental model that defined by Senturk et al was used with 30 wistar albino rats. Esophageal injury created by 70% solution of 10% NaOH and 1% mono ethanol amine. The subjects divided four groups; control (n:10), oral treatment group (n:10), treatment with catheter group (n:10) and sham group (n:6). The sham group was not injured by corrosive. Contractubex® gel that contains Extractum cepa, heparin and allantoin (CHA) was given with nutrients daily for oral treatment group and given with feeding tube for catheter treatment group for 21 days. Sham group subjects catheterized daily with feeding tube. The results were evaluated with histopathologic data and the subjects' body weight increases.

The groups were compared in terms of weight gain at the end of the study. The treatment groups weight gain were significantly higher than the control group ($P < 0.001$). Histologic evaluation was performed by epithelial and muscular atrophy, mucosal folds with submucosal collagen deposition, mucosal folds with submucosal edema, structural formations with submucosal collagen deposition and intra-muscular collagen deposition. There was significant difference in epithelial and muscular atrophy between control and treatment groups ($P = 0.005$). Submucosal collagen deposition was evaluated, treated groups had smaller lesions, but there was no significant difference. There was also no significant difference between routes of administration.

The CHA is effective in the protection of esophageal lumen patency, and subjects' body weight increase. CHA can be applied in the prevention of esophageal strictures but oral form is not available and it must be prepared.

Key words: Corrosive esophagitis, experimental model, Contractubex®

GİRİŞ

Koroziv özofagus hasarı oluşumu ve sonuçlarına bakıldığında gelişmekte olan ülkelerin şartlarından kaynaklanan, önlenebilir morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Önlenebilir olmasına karşın etkilenmiş olgular ve ailelerinin hayatı üzerinde meydana getirdiği etkiler çoğu zaman yıkıcı olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde piyasada mevcut koroziv etkili kimyasalların üretim dağıtım ve satışının yeterince kontrol edilememesi; ekonomik kaygıları nedeniyle en ucuzu arayan ailelerin bu kimyasalları içecek kaplarında satın almaları ve evlerinde bulundurmaları koroziv maddeye maruziyetin temel nedenidir. Gelişmiş toplumlarda alınmış sıkı piyasa önlemleri ve oluşan kazalarda sorumlu unsurlara gerekli müeyyidelerin uygulanmasıyla koroziv maddeler ile oluşan travmalar önemli ölçüde azaltılmıştır.

Koroziv ajanlar ile ilgili bilinen ilk kanuni düzenleme 1927 yılında Amerika Federal Hükümeti tarafından yapılmış, günümüze kadar pek çok ülkede konuyla ilgili düzenlemeler yapılmıştır (1, 2). Ev içinde temizlik amacıyla ve kırsal alanlarda sabun yapımında kullanılmak üzere bulundurulmuş bu ajanlar halen ülkemiz çarşı pazarlarında serbestçe su için üretilen pet şişelerde satılabilmektedir. Yine yönetmeliklere uyularak üretildiği iddaa edilen ürünlerin büyük çoğunluğunda kilitli kapak gibi temel güvenlik önlemleri mevcut değildir.

Olgu dağılımını incelendiğinde çocuk yaş grubunda %80 1 ila 5 yaş arası ve özellikle oral dönemdeki yeni yürümeye başlamış 1-3 yaş arası çocuklar en sık rastlanan olgulardır (3, 4). Kazalar genellikle evde meydana gelirken, su sanılması, tadının merak edilmesi, kullanılmış ambalajların oynanması en sık rastlanan kaza senaryosudur. Yetişkinlerde genellikle suisit ya da iş kazası şeklinde görülmektedir. Koroziv alımlarının %20-40'ı özefagus hasarı ile sonuçlanmaktadır. Hasarın derecesi maruz kalınan ajanın alkali ya da asit olması, maruz kalınan süreye bağlı mukozal yanıktan tam kat nekroza kadar uzanmaktadır. Hidroflorik asit dışında tüm asitler koagülasyon nekrozu oluştururken, alkali ajanlar likefaksiyon nekrozuna neden olurlar.

Alkalilerin oluşturdukları hasar doku derinliklerine ulaşabilirken asit ajanların hasarları genellikle yüzeyeldir (5, 6).

Koroziv maddelerin içimi sonrasında morbiditesi en yüksek komplikasyon özofagial darlık gelişmesidir. Cerrahi kliniklerinde temel tedaviler gelişen darlığın düzeltilmesi yönündedir. 1960 yıllardan itibaren steroid ve antibiyoterapinin kullanılmaya başlanması ile darlığı önlemeye yönelik çabalar başlamış ve devam etmektedir (7, 8). Günümüz çocuk cerrahisi pratiğinde de deneysel çalışmaların büyükçe bir kısmının konusunu özofagus daralmasını önleyebilecek ajanların araştırılması oluşturmaktadır. Pek çok ajan ile ilgili etkin olduğuna dair deneysel sonuçlar alınmış ancak halen klinik uygulamaya girmiş yeni bir tedavi protokolü geliştirilememiştir. Bazı ajanların parenteral uygulanması zorunluluğu, bazı ajanların operasyon odalarında hasar görmüş dokulara direk uygulanması gereklilikleri nedeniyle pratik kullanıma sokulamamıştır. Halen temel tedaviyi dilatasyonlar ve replasman cerrahileri oluşturmaktadır.

Kronik özofagus darlığı bir çocuğun elinden büyüme, gelişme, öz güven ve beden imge beğenisi gibi pek çok unsuru almaktadır. Tedavi protokollerinin halen tartışmalı olduğu ve belirli bir standarda oturtulamamış olan korozive sekonder gelişen özefajit ve darlıklarının önlemesine yönelik yaptığımız çalışmada hem ajanın etkinliğini hem de oral olarak kullanılabilirliğini sorguladık. Çalışmanın hedefi koroziv madde almış olguların cerrahi müdahale gereksinimini azaltarak, günlük aktivitelerini ve yaşam kalitesini bozmayacak bir tedavi protokolü oluşturmaktır.

1.Genel Bilgiler

1.1 Özofagusta Korozyon Oluşumu ve Yara İyileşmesi

Yapılan çalışmalarda çocuklarda en sık koroziv özofajite neden olan maddelerin alkali olduğu görülmüştür. Alkali ajanların ev içinde temizlik amacıyla kullanılması, asidik ajanların daha çok spesifik kullanım alanlarının olması nedeniyle alkali ajanlara daha sık rastlanmaktadır. Sarioğlu-Bke ve ark. (19) tarafından 1996 yılında yayımlanan çalışmada koroziv maddeye maruz kalmış olguların ailelerinin %78'inin sosyo-ekonomik seviyesinin düşük olduğu, buna bağlı olarak %64'ünün temizlik maddelerini ucuza mal edebilmek için açıkta satılan mamulleri tercih ettiği saptanmıştır. Benzer bir çalışmada 359 olgu retrospektif olarak taranmış, olguların %97'sinin annelerinin ev hanımı olduğu ve %67'sinin ilkokul mezunu olduğu görülmüştür. Çocuklarda en sık maruziyet 5 yaş altında meydana gelir. Olguların %75-80'inde koroziv maddeye maruz kalma sonrası sadece ağız boşluğunda yanık olduğu, özofagusta yanık oluşmadığı görülmüştür. Bu olgularda ağız içindeki yaralar dışında ek tedaviye gerek yoktur (18-21).

1.1.1 Özofagus Yanığının fizyopatolojisi: Özofagus yakıcı madde ile temas ettiğinde alınan maddenin türü, miktarı ve maruz kalınan süreye bağlı olarak saniyeler içinde doku hasarı oluşmaktadır. Alkali ve asidik maddelerle oluşan hasar birbirinden farklıdır. Alkali ajanlar yapılarındaki hidroksil iyonları nedeniyle mukozadan başlayarak nötralize edilene kadar tüm özofagus duvarına penetre olurlar ve hatta perforasyona neden olabilirler. Alkali maddelerin konsantrasyon oranları ile oluşan hasar doğru orantılıdır. Yüksek konsantrasyonlarda penetrasyon derinliği artmaktadır. Oluşan hasar likefaksiyon nekrozu şeklinindedir ve olaya kuvvetli bir inflamatuvar yanıtta eşlik eder. İnflamatuvar yanıtla birlikte hasar daha fazla ilerler (22). Yaptığımız deneysel çalışmada kullanılan NaOH konsantrasyonunun % 6 oranını aşması sonrası mukoza ve submukozada yanık oluşturduğu, %10 ve üzeri konsantrasyonlarda tüm özofagus duvarına hasar verdiği saptanmıştır. Konuyla ilgili görseller ve detaylara deneyin açıklamasında yer verilecektir. Asit yapılı ajanlar ise daha çok kuagülasyon nekrozu şeklinde hasar oluştururken hasar sıklıkla mukoza seviyesinde sınırlanır. Özofagus skuamoz epiteli ve alkali pH seviyesiyle asidik maddelerin hasarından korunmuş olur.

Yakıcı madde ağıza alındığında ilk yudum sonrası yakıcı tadın fark edilmesi ile madde alımı durur. Orofarinksi yutma refleksi ile terk eden madde st 1/3 özofagusu herhangi bir engelle karşılaşmadan geçip orta 1/3

seviyesindeki ikinci darlığa kadar ilerler ve burada akışın yavaşlamasıyla asıl hasar meydana gelir. Çoğu olguda darlık bu seviyede ortaya çıkar ve alınan madde nötralize edilmiş olur. Çocukluk çağında distal özofagus yanıklarına daha az rastlanır. Yanığın derecesine bağlı olarak ortaya çıkan inflamatuvar yanıt kas tabakasına ve hatta mediastene kadar uzanabilir, perforasyon gelişebilir. İlk gün ödem, hemoraji ve tromboz oluşurken 2. gün sonunda submukozal damarlarda tromboz nedeniyle lokal nekroz ortaya çıkar. Tabloya bakteriyel kontaminasyonunda eklenmesi ile mediastinel abse gelişebilir. 3. gün ve sonrasında hasarlı dokularda rejenerasyon başlar. Darlığı oluşturacak fibroblast proliferasyonu 3. hafta sonunda ortaya çıkar. Hasarlı doku üzeri epitelize olurken kas dokuları yenilenemez ve nedbe dokusuyla onarılır. Prolifere olan fibroblastlardan salgılanan kollajenin çapraz bağlarla organize olmasıyla darlıklar ortaya çıkar. 3. ay sonunda hasarlı dokuda kollajen maksimum düzeye ulaşır ve klinik pratikte de görüldüğü gibi darlık geliyecekse ilk 3 ay içerisinde gelişir. Nedbe dokusun yeniden yapılanma süreci yaklaşık 2 yıl sürmektedir (23, 24).

1.1.2 Koroziv Özofagus Yanığının İyileşmesi

Akut nekrotik faz: Koroziv ajanın maruz kalınması sonrası yanığın oluştuğu, hücresel elemanlar ve sitokinlerin rol aldığı erken dönemdir.

Nekroz, kuagülasyon ve hemoraji bu dönemde oluşur. İlk 24 saat içinde özofagus duvarında hemoraji, tromboz ve şiddetli inflamatuvar yanıt oluşur. Yanığın derecesine göre inflamasyon kas tabakasına kadar uzanabilmekte ve hatta perforasyon gelişebilmektedir. 2. gün submukozal damarlarda meydana gelen tromboz, lokal nekroz ve gangrene neden olabilmektedir. Bu sırada kontaminasyon olursa mediastene uzanan intramural abseler gelişmektedir (26).

Subakut faz: 5-15 günlük süreyi içerir ve reparatif faz olarak da bilinir. Bu dönemde mukozal nekrozun döküldüğü, fibroblastik aktivitenin arttığı, ödemin

azaldığı ve neovaskülarizasyonun başladığı görülür. Bu süre içinde başlayan inflamatuvar yanıt trombosit agregasyonu, kapiller dilatasyon, permeabilite artışı ve önce polimorfonükleer lökositlerin daha sonra monositlerin yanık sahasında birikmesi ile karakterizedir. Monositler, makrofajlara dönüşerek ortamdaki yıkım ürünlerini ve bakterileri fagosite ederken bir yandan da

kollajen sentezinde rol oynarlar. İkinci haftanın sonuna doğru akut inflamasyonun ve ödemin gerilemesi ile neovaskülarizasyon için uygun zemin hazırlanmış olur. Neovaskülarizasyon yeni oluşan dokuya kan akımı sağlanması için gereklidir. Makrofajlardan salınan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) başta olmak üzere pek çok büyüme faktörünün neovaskülarizasyonda rol oynadığı düşünülmektedir (26,27). Fibroblastların zedelenme alanına migrasyonu ve proliferasyonu da transforme edici büyüme faktörü (TGF- β), epitelyal büyüme faktörü (EGF), trombosit büyüme faktörü (PDGF) ve FGF gibi çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler ile tetiklenir. Bu sırada fibroblast proliferasyonu iyice belirginleşmiş ve kollajen üretilip depolanmaya başlanmıştır. Dokuların stabilitesinden sorumlu olan kollajen aynı zamanda yanık yarasının iyileşmesiyle ortaya çıkan striktürün de sebebidir. Striktürün fiziksel özellikleri sentezlenen kollajenin miktarına, liflerin örgü dokusuna ve moleküller arasındaki kovalent bağların sayısına bağlıdır. İlk olarak lamina propria ve submukozada beliren kollajen lifleri sürecin ilerlemesi ile müköler mukoza ve müköler propriadaki kas liflerini kuşatır. Darlık gelişimini etkileyen bir diğer faktör de yara kontraksiyonuna neden olan miyofibroblastlardır. Miyofibroblastlar, iyileşen yarayı kontrakte eder ve biriken kollajenin pozisyonunu korumasına yardım eder. Kontraksiyon sonucu küçülen yara yüzeyi, epitelyasyonun daha hızlı gerçekleşmesini sağlar. Vücudun iyileşme için kullandığı bu fizyolojik mekanizma özofagus gibi lümenli organlarda daralmaya neden olmaktadır. Özellikle tam kat hasarın olduğu derin yanıklarda, ortaya çıkan nedbe dokusu lümeni tamamen kapatabilmektedir. Mükölaris mukozada başlayan granülasyonun adventisyaya ilerlemiş olduğu durumlarda, ileride stenoz gelişme ihtimali yüksektir (26).

Skatrizasyon fazı: Müközal reepitelyasyon ile başlayan ve genellikle 6 hafta süren onarım ve striktür formasyonunun gerçekleştiği dönemdir. Bu süre içerisinde özofagus lümenini daraltan veya tamamen oblitere eden epitelyal adezyonlar görülebilir. Kollajen birikimini sürekli artması sonucu giderek sertleşen striktür formasyonu gelişir. Aynı zamanda yeni oluşan kollajenin uzunlamasına kontraksiyonu ile özofagusun boyu da kısalır. Yaranın gücü ve skar dokusunun oluşumu primer olarak kollajen depolanması ile ilişkilidir. Kollajen yapımı lökositler tarafından salgılanan

büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından uyarılır. Zaman içinde kollajen skar dokusunun baskın proteini haline gelir. Yara dokusunda kollajen birikimi kollajenin yapımına olduğu kadar yıkımına da bağlıdır. Kollajenaz normal koşullarda kollajenin üçlü heliks yapısını bozar. Kollajeni eşit olmayan iki parçaya bölerek diğer proteazların sindirimine duyarlı hale getirir. Yara dokusunda nötrofil, makrofaj ve fibroblastlar tarafından yapılan kollajenazlar kollajenin parçalanmasında rol oynar . Kollajen lifleri başlangıçta düzensiz olarak yerleşim gösterir. Lizil oksidaz enzimi kollajendeki bazı lizil ve hidroksilizil kalıntılarını deamine ederek komşu kollajen moleküllerindeki lizil ve hidroksilizil kalıntılarıyla kovalent çapraz bağların oluşumunu sağlar. Bu çapraz bağlar gerilim kuvvetinin sağlanmasına yardımcı olur. Üç hafta içinde yara gerilme gücünün % 20'sini kazanır. Üçüncü ayın sonunda plato düzeyi olan % 70-80 düzeyine yükselir. Kollajen sentezindeki artış hızı, doku hasarını takiben 6–12 ay içinde normal düzeylere döner. Skar dokusunun remodelizasyonu ise bir yıl devam eder. Remodelizasyon hücre ve damarlanmada aşamalı olarak azalma ile seyreder. Zamanla yaradaki hiperemi azalır ve yara hacmi küçülür. Bazen skar dokusunun aşırı küçülmesi, yarada kontraktüre neden olur. Kollajen sentezi ve yıkımı yara dokusunda denge halinde olmalıdır. Skar dokusu hiperemik görüldüğü sürece remodelizasyon devam etmektedir. Özofagus kas tabakası nekroze olduktan sonra yeniden rejenerasyonu mümkün değildir. İyileşme sadece fibröz doku replasmanı ile gerçekleşir. Böyle bir durumda beklenebilecek en iyi gelişme luminal yüzeyin epitelizasyonudur (28,51).

1.2 Koroziv Özofagus Yanıklarının Klinik Takibi

Koroziv madde alımı sonrası olgular asemptomatikten kollapsa kadar uzanan geniş spektrumdaki semptomlarla başvururlar. Yaklaşık % 50 olgu asemptomatik ve sadece hikaye pozitifliği ile başvurmaktadır. Klinik gözlemlerimiz de bunu doğrulamaktadır. Literatürde yayımlanmış serilerde asemptomatik olgu oranları % 43-44 oranlarında saptanmıştır (27,28).

Geriye kalan olgularda salya akması, aşırı salivasyon, yutma güçlüğü, beslenmeyi reddetme gibi özofagus hasarını düşündüren semptomlar görülür. Daha ciddi hasar düşündüren stridor, abdominal hassasiyet, taşikardi, solunum sıkıntısı ve benzeri bulgular da görülebilir. Bunun yanında

orofarinks ve ağız çevresinde yanık plakları, kabalaşmış solunum sesleri fizik muayenede rastlanan ve koroziv madde alımı ihtimalini kuvvetlendiren bulgulardır.

Koroziv madde alımı sonrasında ortaya çıkan muayene bulgularının oluşan özofagus hasarı ile doğru orantılı olmadığı; alınan kostik ajan miktarı ile ilişkili olduğu ancak hasar ile miktar arasında her zaman paralellik olmadığı çeşitli serilerle birlikte klinik tecrübelerimizde de ortaya çıkmıştır. Orofarinkste hasar saptanmayan olguların % 10-25'in de özofagus hasarı görülürken, hasar saptanmış olguların % 60'ında özofagus hasarına rastlanmıştır (29,30,31). Olguların klinik takipleri muayene bulgularına göre genelleme yapılmaksızın olguya özel planlanmalıdır.

Uludağ Üniversitesi Çocuk Cerahisi Kliniği olarak pratik uygulamamızda başvuran olguların öncelikle hikaye aşamasında alınan maddenin cins ve miktarı öğrenilmeye çalışılır. Madde alımı sonrası ve öncesinde süregelen semptomlar varsa tespit edilir. Fizik muayenede özellikle orofarinks, ağız çevresi, boyun ve toraks olası yanık lezyonları açısından değerlendirilir. Akciğer sesleri aspirasyon ya da mediastinit bulguları açısından dinlenilir. Batın muayenesinde olası gastrik perforasyon ve peritonit bulguları aranır. Genel durumu stabil olgularda arka ön akciğer grafisi çekilip mediastinal yapılar ve akciğer parankimi değerlendirilir. Hemogram ve elektrolit değerleri ölçülür. Pozitif alım hikayesi veren tüm olgulara özofagus hasarı varmış gibi tedavi planlanır. Yatırılan olgulara en az 24 saat aç bırakılarak sıvı replasmanı ile birlikte ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavi başlanır. Özellikle salyası akan hiper salivasyonu olan olgular salya akıntısı geçene, tükürüklerini rahat yutar hale gelene kadar aç izlenmeye devam edilir. Tüm olgular ateş, takipne taşikardi gibi mediastinit bulguları açısından yakın takip edilir. Bir günlük açlık sonrası yutma sorunu olmayan vital bulguları stabil olgular oral sulu gıdayı tolere ettikleri gözlemlenirse 3 haftalık beta laktam grubu bir antibiyotik başlanarak taburcu edilip 3. hafta poliklinik kontrolüne çağrılırlar. Yatışları sırasında aileye olası striktür, perforasyon gibi komplikasyonlar ve semptomları detaylı şekilde anlatılır. Takip sürecinde semptomatik hale gelen tüm olgular tekrar yatırılıp özofagus grafileri çekilirken gereken olgulara özofagoskopi yapılır. Bu olgularda uzun segment özofagus hasarı saptanırsa öncelikli olarak beslenmenin devamını

ve özofagus lümeninin açık kalmasını sağlamak amacıyla gastrostomi ve ip stent uygulanır. Diğer olgular 3. hafta poliklinik kontrolünde beslenme güçlüğü, solunum sıkıntısı gibi semptomlar açısından sorgulanır ve süpheli olgulardan özefagus grafisi istenir. 3. hafta sonrasında asemptomatik olgular 3. ay kontrolüne çağrılırken antibiyo-terapileri kesilir. Semptomatik olgular özofagus grafilerindeki bulgular ışığında gerekirse dilatasyon programına alınır. Kronik darlık gelişen olgularda ilk hedef büyüme gelişme eğrilerini bozmayacak şekilde beslenmenin devamının sağlanması ve mümkün olduğunca olguların kendi özofaguslarının korunmasıdır. Sık dilatasyon ihtiyacı olan, özofagus grafisinde 3 cm'den uzun dar segment saptanan olgularda özofagus lümeninin devamlılığını sağlayabilmek ve dilatasyonları retrograd yaparken klavuz olarak kullanmak üzere ip stent uygulamasına gidilir. Özofagoskopi ile lümenin görülebildiği, balon dilatasyon kateterinin mideye ulaştırılabildiği tüm olgularda skopi eşliğinde balon dilatasyon uygulaması yapılır. Lümenin tamamen oklüze olduğu, ip stendi mevcut olgularda ise ip stendi klavuz olarak kullandığımız retrograd buji dilatasyonu uygulanmaktadır. Tekrarlayan dilatasyon tedavilerine dirençli, artık büyüme gelişme eğrileri bozulmuş olgularda son çare olarak eskarektomi, özofagus replasman operasyonları uygulanmaktadır. Kliniğimizde tercih edilen replasman yöntemi gastrik pull-up uygulamasıdır.

Daha önceki yıllarda klinik rutinimizde akut dönemde özofagoskopi yapılırken olgulara ek bir fayda sağlamadığı, tam tersine hasarı artırarak ek komplikasyon riskini artırdığı görülmüş ve rutin özofagoskopi uygulamasından vazgeçilmiştir. Literatürde aynı nedenlerle pek çok yazar tarafından akut dönemde özofagoskopi önerilmemektedir (29). Özofagoskopi sırasında özofagusta yanık varlığının kanıtlanması ve Di Costanzo ve ark. tarafından tanımlanan mukozal hasar derecelendirme sistemi ile yanığın derecelendirilmesi amaçlanmaktadır. Ancak gerek özofagoskopinin perforasyon; genel anestezinin aspirasyon gibi komplikasyonları ve bu sınıflandırmanın her zaman klinik bulgularla paralel seyretmemesi nedeniyle artık kliniğimizde akut dönemde tanısal özofagoskopi uygulaması yapılmamaktadır.

1.3 Çalışmada Kullanılan Formül Jelin Etki Mekanizması

Oluşturduğumuz deney düzeneğinde “Contractubex® Jel” ticari ismi ile mevcut jel kullanılmıştır. Temel etken madde olarak Extractum Cepae'nin (100 mg/gr) yer aldığı jelin muhtevasında etken maddenin penetrasyon ve etkisini artırmak üzere allantoin (10 mg/gr) ve heparin (50 İÜ/gr) eklenmiştir. Jelin kullanım endikasyonu yara iyileşmesinde hipertrofik skar ve keloid oluşumunun engellenmesidir. Jel etkisini fibroblastların kollejen sentezini azaltarak göstermektedir. Klinik uygulamamızda insizyon hattında keloid oluşumunu engellemek üzere kullanılan ve henüz literatürde invivo mukozal yüzeylerde çalışılmamış olan formülün özofagusta koroziv yanıkları sonrası oluşan skar dokusuna azaltıcı etki edeceği düşüncesiyle bu çalışma planlanmıştır.

Extractum Cepae: Extractum Cepae soğandan elde edilen bir ekstredir ve asıl etken madde flavonoid bir molekül olan “quercetin”dir. Quercetin'in etki mekanizması mutagenез inhibisyonu, enzim aktivitesinin düzenlenmesi, DNA oluşumunun inhibisyonu, serbest radikal oluşumunun engellenmesi ve tümöral proliferasyonun engellenmesidir. Skar oluşumunda temel rol oynayan fibroblastlar üzerinde quercetin proliferasyonun azaltılması ile eki gösterir. Yapılan doku çalışmalarında quercetin uygulamaları sonrası dokularda fibroblast aktivitesinin sınırlandırıldığı ve normal doku fibroblastları seviyesinde olduğu görülmüştür. Ayrıca oluşan yara dokuları incelendiğinde quercetin sonrası oluşan kolljen liflerinin belirgin bir şekilde daha düzenli olduğu görülmüştür.

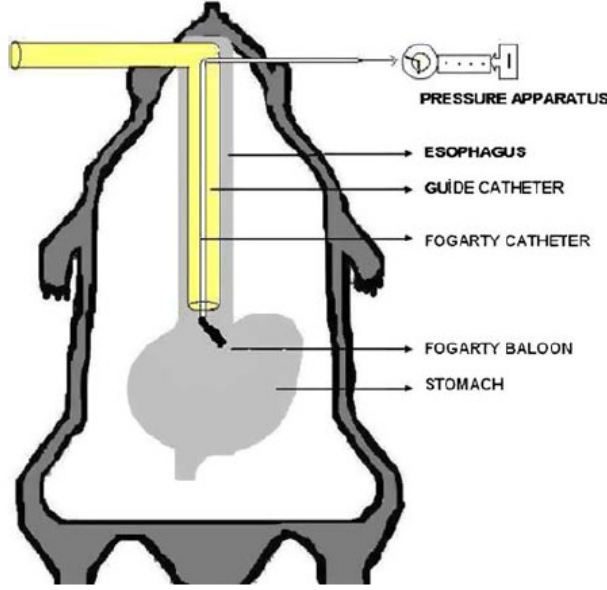
Diğer bir etkisi ise sitokrom p450 2E1 inhibisyonudur. Bu kaskat yoluyla p53 mutasyon ve ekspresyonunu inhibe ederek fibroblast proliferasyonunu inhibe etmektedir. (30,31)

1.4 Hayvan Modelinin Oluşturulması Ve Deneysel Çalışma

Kullanılacak Deneysel Modelinin Seçilmesi: Çalışmanın temel hedefini koroziv maddeye maruziyet sonrası oluşacak striktürlerin non invaziv, oral uygulanan bir ajanla engellenmesi olarak saptadıktan sonra kullanılacak hayvan modelinin daha önceki çalışmalar doğrultusunda sıçan (Wistar albino) olması gerektiği görüldü. Sonrasında sıkça kullanılan laparotomi ile özofagusun son 1 cm'lik kısmının ligasyonu ile yapılan model invaziv bir

metod olası nedeniyle tercih edilmedi. Ayrıca bu yöntemde ligasyon sonrası lümeneye verilen koroziv madde sınırlı bir alana etki ederken diğer özofagus kısımları korunmuş ve hasarın sınırlanmış olması nedeniyle klinikte karşılaşılan koroziv madde kazaları ile modelin tam örtüşmediği görüldü. Çalışmanın hazırlık döneminde literatür taramalarında görülen Şentürk ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan model non- invaziv olması ve beklenen denek sağ kalımının daha yüksek olması nedeniyle tercih edildi (32). Modelin diğer önemli üstünlüğü tüm özofagus boyunca koroziv ajana maruziyet oluşmakta ve bu da klasik kaza senaryosuna daha çok uymaktaydı. Çalışma orijinaldi ve henüz başka merkezlerce uygulanmamıştı. Bu nedenle öncelikle modelin sağlamlasının yapılması ve çalışmada kullanılacak modelin standardize edilmesi planlandı.

Orijinal modelde sedatize edilen sıçanın özofagusu kataterize edilip kateter içinden ilerletilen fogarty kateteri mideye ulaştırılıp şişiriliyor ve özofagus alt girişi (özofago-kardiak bileşke) kapatılıyordu. Bu sırada fogarty kateterinin balon basıncı bir manometre ile takip edilmekteydi. Özofagus lümeni kapatıldıktan sonra kateterden %40 konsantrasyonda NaOH 3 dzm miktarında lümeneye verilir ve 60. saniyede verilen sıvı aspire ediliyor ve sonrasında kateter ve lümen distile su ile irrigasyon yapılır. Yaptığımız ilk denemede koroziv madde verilmesi ve aspirasyonu sonrası uygulanan irrigasyonun deneklerin oro-farinkslerinden regurjite olduğu ve deneklerde aspirasyon semptomları görüldü. Bunun üzerine distile su ile irrigasyon uygulanmasının yapılmamasına karar verildi. Ayrıca modelde kullanılan iki lümenli kateter yerine 6 fr feeding sonda ile fogarty kateter kullanımının aynı işlemi yaptığı ve daha ekonomik olduğu görüldü.



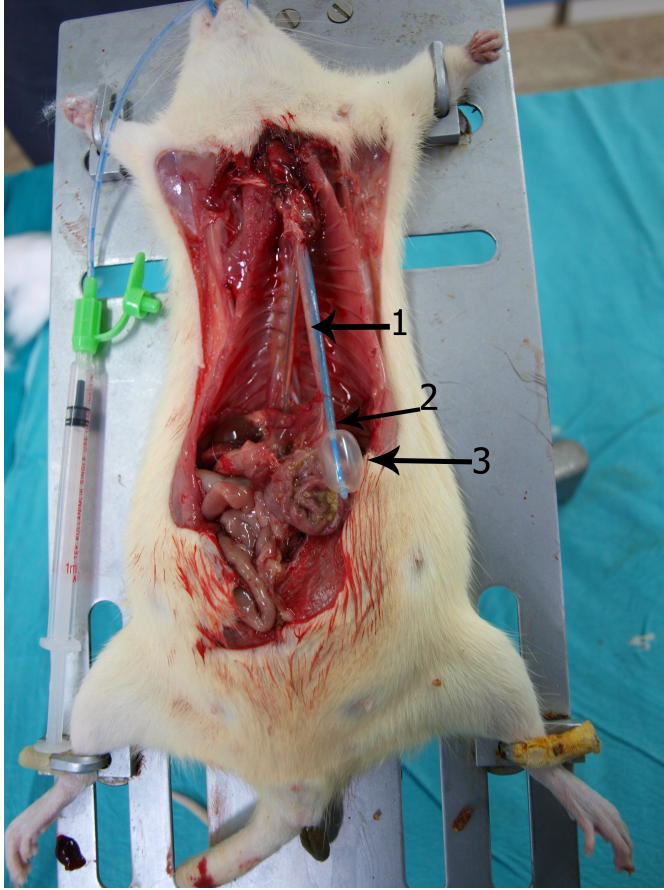
Şekil-1: Şentürk ve ark. tarafından önerilen koroziv özofajit modeli (32).

Deneklerin ağız kenarından itibaren özofagus uzunluklarının ortalama 10 cm olduğu görüldü. Kullanılacak fogarty ve feeding kateterleri üzerine 11. cm'ye denk gelen işaretler konuldu. Denekler eter jarda sedatize edilip müdahale masasında sabitlendikten sonra baş kısmı 45 derece yüksekte olacak şekilde pozisyona alındı. Önce oral yoldan feeding sonda sonrasında da fogarty kateteri işaretli noktalarının daha ilerisine ilerletilerek mideye ulaşmaları sağlandı. Feeding sonda 9. cm kadar çekilip özofagus içinde kalması sağlandı. Fogarty kateteri şişirilip palpasyonla hissedildikten sonra traksiyona alınarak özofago-kardiak bileşkeye oturtuldu. Sonrasında Lümen içine koroziv madde 2,5 dzm verildi. Planlanan süre sonunda önce feeding sonda aspire edildi ve fogarty kateteri balonu indirilip iki kateter birlikte denekten çıkartıldı.

Farklı konsantrasyonlar ve farklı sürelerde oluşan yanıklar ve deneklerin işlem sonrası sağ kalımları, beslenebilirlikleri değerlendirildi. Şentürk ve ark. tarafından kullanılan %40 NaOH solüsyonu hazırlanıp 30, 45, 60 saniye sürelerle üçer sıçana uygulandı. 60 saniye boyunca korozyana maruz kalan deneklerin 2 tanesinin ilk 2 günde eks olmaları, 30 ve 45 saniye boyunca koroziv maddeye maruz kalan deneklerin ise 3. gün yapılan histolojik değerlendirmelerinde yanık oluşmadığının, tüm özofagus yüzeylerinin normal olduğu görülmesi üzerine NaOH kullanılmasından

vazgeçildi. Klinik pratiğinde sıkça karşılaşılan ve koroziv madde kazalarının önemli bir kısmında içilen maddelerin jenerik adı olarak kabul gören “Yağçöz” (Levent Kimya AŞ Antalya) isimli temizlik maddesinin kullanımının modelin klinik uygulamalara bir noktada daha yakın olacağı düşüncesi ile karar verildi. Aktif bileşimi %10 NaOH ve %1 monoetanolamin olan Yağçöz solüsyonundan %100 kullanılarak yapılan deneyde 3 deneğin 2 tanesi ilk 2 günde eks olurken 3. deneğin beslenemediği görüldü. Postmortem yapılan özofagus makroskopik değerlendirmelerinde tam kat nekroz ve mediastinit bulguları görüldü. Hazırlanan %70 konsantrasyonundaki Yağçöz ile 60 saniye süre ile yapılan denemede deneklerin 24. saatten itibaren sıvı gıda alabildikleri ve 3 gün boyunca sağ kaldıkları görüldü. Yapılan histolojik değerlendirmede 3 denekte de özofagus duvarında mukozal, submukozal ve musküler katlarda hasar oluştuğu görüldü. Çalışmada kullanılacak koroziv özofajit modeli ve işlem bu şekilde standardize edilmiş oldu.

Diğer taraftan haricen kullanılan Contractubex® jelin oral olarak denekler tarafından tüketilip tüketilmediği denendiğinde deneklerin jelin içerdiği parfüm kokusu nedeniyle jelden uzak durdukları görüldü. Jelin havalandırılması ile kokunun uzaklaşmadığı anlaşılması üzerine parfüm kokusunun algılanmasını engellemek amacıyla jel tavuk etinden mamül parçalanmış salam içine karıştırıldı. Çalışma süresince kullanılacak miktarda salam aynı üretici ve aynı tarihte üretilmiş olmalarına dikkat edilerek stoklandı. Deneklerin jel-salam karışımını sorunsuz ve istekle tükettikleri görüldü. İkinci bir uygulama yolu olarak feeding sonda ile özofagus lümenine doğrudan jelin verilmesi tercih edildi. Denek özofaguslarının 1 gr jel ile tamamen kaplandığı ölçüldü. Böylece deneyde terapötik ajanın denek başına günde 1 gr / 1 cc olarak kullanılmasına karar verildi.



Şekil-2: Çalışmamızda kullandığımız koroziv özofajit modeli. **1:** Özofagus içinde fogarty kateteri ile birlikte 6 fr feeding sonda, **2:** Fogarty kateteri balonunun özofago-kardiak bileşkeye oturtulması, **3:** Özofagus distal girişini tamamen kapatan balonun mide açılarak demonstrasyonu

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu onayı ile Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezinde gerçekleştirildi. Tüm aşamalarda mümkün olan en az sayıda denek kullanılmasına özen gösterilerek ve 1986'da kabul edilen Strazburg Hayvan Hakları Evrensel Beyannamesi gözetilerek yürütüldü. Çalışma öncesi istatistiksel analizlerde değerlendirme yapılabilecek minimum denek sayısı 6 olarak hesaplandı ve 4 grupta denekler en az 6 sağ kalım planlanarak denek sayısı belirlendi. Literatür taramaları doğrultusunda, ulaşılması ve bakım şartları uygun olması nedeniyle Wistar albino sıçan denek olarak kabul edildi.

Çalışmada, kullanılacak terapötik ajanın 2 yöntemle uygulanmasına, bu yöntemlerin kendi arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırılmasına dayanan deney düzeneği oluşturuldu. Kontrol grubunda 10 denek, contractubex jelin oral kullanıldığı grupta 10 denek, contractubex jelin kateter ile uygulandığı grupta 10 denek ve sham grubunda 6 denek olmak üzere 36 denek çalışmaya dahil edildi.

30 denek yukarda bahsettiğimiz deney modeli uyarınca gruplara ayrılmaksızın 2,5 dzm %70 yağçöz ile 60 saniye muamele edilerek koroziv özofajit oluşturuldu. Denekler tarafsız, çalışmada gruplara ne yapılacağı konusunda bilgisi olmayan bir personel tarafından 1,2 ve 3 numara şeklinde gruplara ayrıldı. Kura çekilerek kontrol, kateterle tedavi grubu ve oral tedavi grubu belirlendi. Diğer 6 denek sham grubu olarak ayrıldı. Bu deneklere feeding sonda ile fogarty kateteri modele uygun olarak yerleştirildi ancak yağçöz solüsyonu yerine serum fizyolojik verildi. Grupların her birindeki deneklerin vücut ağırlıkları ölçülerek kaydedildi. Tüm denekler aynı oda içinde ancak farklı kafeslerde muhafaza edildi.

İlk gün 24 saat tüm denekler aç izlendi. 24. saatten itibaren su başlandı. 2. gün sonunda süt verildi. Tümünün oral beslenmeyi tolere ettikleri gözlemlendi. Grupların tedavilerine model gereği yetmiş ikinci saatte başlandı.

Kontrol grubundaki deneklere 72. saatten itibaren normal sıçan yemi ve su verilerek beslenmelerine devam edildi. Günlük verilen yem miktarında

değişiklik yapılmadı. Verilen yem ve gün sonunda kafesler üzerinde kalan yem ile birlikte tükettikleri su miktarları da kontrol edildi.

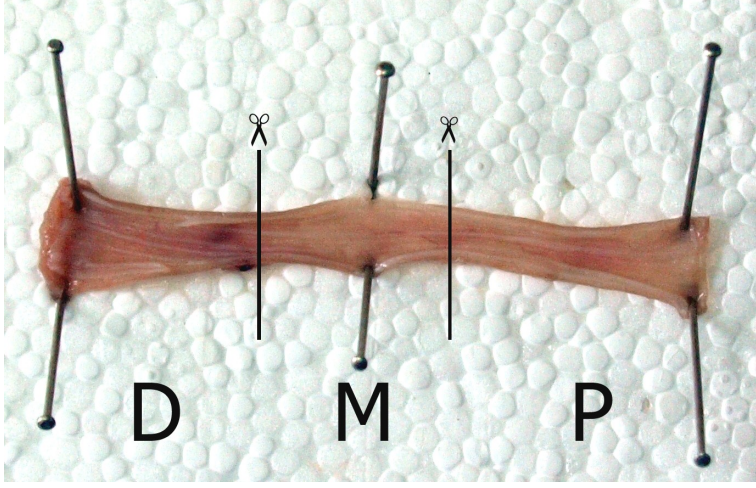
Contractubex® jelin oral olarak uygulandığı 2. grupta deneklere 72. saatten itibaren sabah saatlerinde denek başına 10 gr salam ve 1 gr Contractubex® jel karışımı kafeslerine konularak beslendiler. İlaç uygulaması sırasında 6 saat boyunca su alımları kesildi. Yapılan gözlemde deneklerin verilen salam-contractubex® karışımını 120 dakika içinde tükettikleri, deneyin ilerleyen günlerinde salam kokusuna daha duyarlı hale geldikleri ve tüketim süresinin 60 dakikaya kadar indiği saptandı.

Kateter ile Contractubex® jel uygulanan gruba 3. günden itibaren sabah saatlerinde yem ve suları uzaklaştırılarak önce feeding sonda mideye kadar ilerletilip 10. cm'ye kadar geri çekildi. Sonrasında 1gr jel son 3 cm de bitecek şekilde tüm özofagusu verilerek kateter çekilmeye devam edildi. İşlem sonrası denekler 6 saat aç izlendi. Ayrıca bu deneklere beslenme açısından fark oluşturmaması için salam da verildi.

Sham grubundaki denekler ilk 3 gün diğer gruplarla aynı şekilde izlenip 72. saatten itibaren normal yem ve su ile beslendiler ancak bu deneklere her sabah feeding sonda herhangi bir şey verilmeksizin mideye kadar ilerletildi. Sonrasında aç izlenmediler, normal beslenmelerine izin verildi.

Çalışma 21. gün sonlandırılarak denekler eter jarda sedatize edildikten sonra sakrifiye edildi. Laparotomi ile mideye ulaşıldı. Mide traksiyona alınarak torakotomi yapıldı. Traksiyondaki özofagus dokunulmadan farinkse kadar özofagus trakea ve çevre dokularından arındırıldı. Sonrasında özefagokardiak bileşke ve faringoözofagial bileşkeden divize edilerek ayrıldı. Tübüler haldeki özofagus uzun eksenini boyunca açılarak şerit haline getirildi ve fiske edildi. Hazırlanan %10 formaldehit içine alındı. Histolojik değerlendirme aşamasında kullanılan korozyon metodu nedeniyle hasarın özofagus lümeninin herhangi bir noktasında oluşmuş olabileceğinden dolayı 3 segment haline getirilen her bir özofagus 3 ayrı kasette işleme alındı (Şekil-3).

Çalışma verilerinin analizinde istatistiksel yöntem olarak histolojik veriler Fisher exact test, canlı ağırlık artışlarının değerlendirilmesinde ise Duncan çoklu karşılaştırma metodu uygulanmıştır.

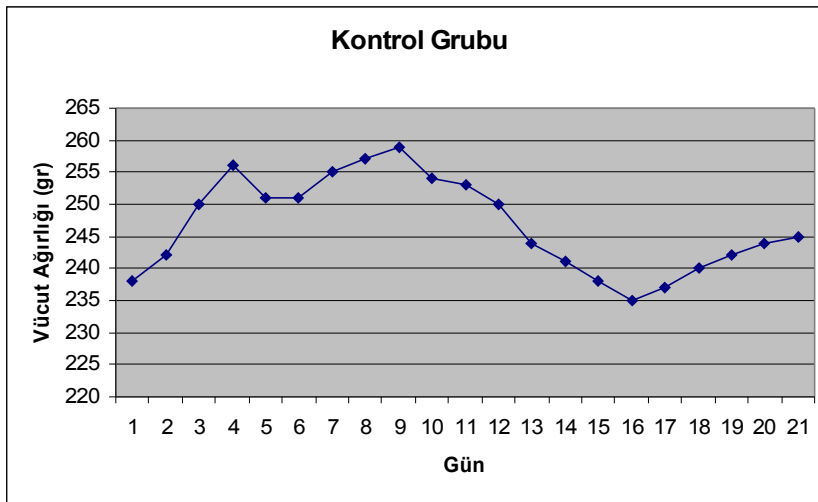


Şekil-3: Özofagus spesmeni 3 segment halinde hazırlandı.
D: distal, **M:** median, **P:** proksimal

3. BULGULAR

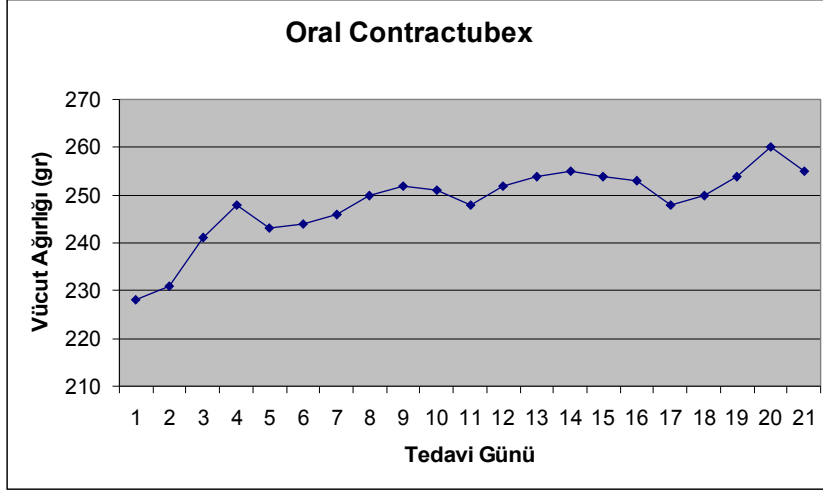
Tüm grupların günlük aktiviteleri subjektif olarak gözlemlendi. Sham grubunda herhangi bir anormal davranışa rastlanmadı. Kontrol grubunda ki deneklerde minimal aktivite azalması görüldü. Aktiviteleri 2. haftadan itibaren normale döndü. Oral olarak salam Contractubex® jel karışımı verilen olguların birinci hafta sonundan itibaren aktivitelerinde önemli ölçüde artma olduğu; özellikle salam verilmesi aşamasında oldukça hareketli ve iştahlı oldukları görüldü. Kateter ile tedavi uygulanan grupta sabah saatlerinde kateter uygulaması sonrasında hareketlerinde azalma olduğu ve kafes arka kesimlerinde hareketsiz kaldıkları gözlemlendi.

Deneyin tüm aşamalarında beslenme öncesi vücut ağırlığı ölçümleri yapılan deneklerin grup ortalamaları alınarak hazırlanan grafiklerde korozyona maruz kalınması sonrası deneklerde beklenildiği gibi inflamasyonun bulgusu olarak ilk 4 gün kilo alımlarının arttığı, sonrasında ödemin gerilemeye başlaması ve beslenmenin hasarın akut olmasına bağlı güçleşmesi nedeniyle kilo kaybı olduğu görüldü. Tedavi uygulanan olgularda oral tedavi grubunda daha belirgin olmak üzere kilo alım eğiliminin normale döndüğü görüldü.



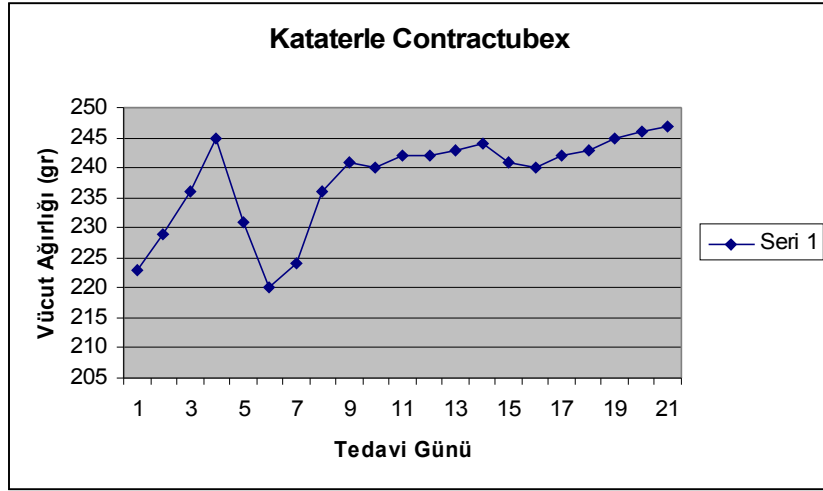
Şekil-4: Kontrol grubu deneklerinin ortalama vücut ağırlıkları.

İlk 4 gün ödeme bağı kilo artışı oluşurken 2. hafta sonunda hasarın insinirik mekanizmalar ile onarılması sonucu normal kilo alımı başlamış.



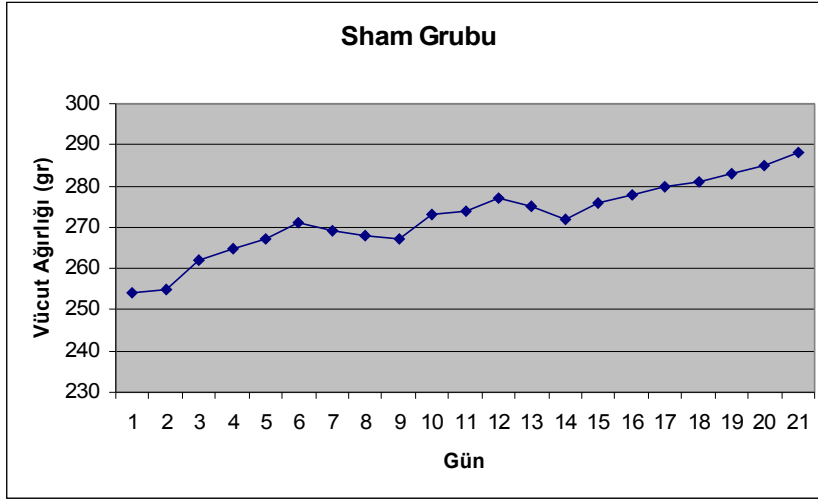
Şekil-5: Oral Contractubex® ile tedavi edilen grubun ortalama vücut ağırlıkları.

4. gün sonrasında normal (sham grubu ile paralel) kilo alım paterninin oluştuğu görüldü.



Şekil-6: Katater ile Contractubex® verilen grubun ortalama vücut ağırlıkları

Diğer korozyona maruz kalan gruplar gibi ilk 4 gün kilo alımı oluşmuş ancak sonrasında kateter uygulamasının hasarı artırıcı etkisi nedeniyle önce kilo kaybı görülürken, hasarın azalması ve epitelizeasyonun tamamlanması ile normal kilo alım çizgisinin oluştuğu görüldü.

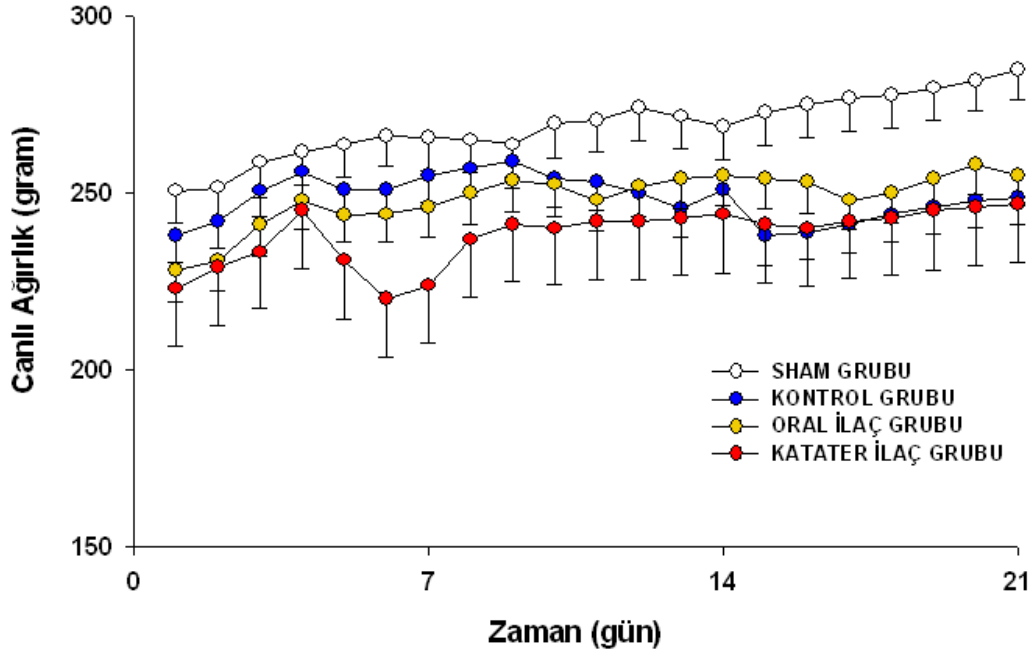


Şekil-7: Sham grubundaki deneklerin ortalama vücut ağırlıkları

Sham grubundaki deneklerde kilo alımı ya da kaybına dair grafiksel görüntü oluşmadı. Normal kilo alımlarının devam ettiği görüldü. Deneklerin kateter uygulamasından beslenmelerinin etkilenmediği düşünüldü.

Canlı Ağırlık Artışının Değerlendirilmesi

Yapılan çift yönlü tekrarlamalı varyans analizi sonucunda istatistik olarak önemli çıkan özelliklere ait ortalamaların karşılaştırısında Duncan çoklu karşılaştırma metodu uygulanmıştır. Kontrol, oral ilaç ve kataterle ilaç gruplarında sham grubuna nazaran sırasıyla %31.5, %79.4 ve %70.6 canlı ağırlık artışı izlenmiştir.



Şekil-8: Çalışma süresince grupların canlı ağırlık artışının izlenmesi

Tablo-1: Gruplar içinde deney başlangıcından sonuna kadar 7 günlük aralıklarla canlı ağırlık artışının izlenmesi

	I. GRUP SHAM n=6		II. GRUP KONTROL n=6		III. GRUP ORAL İLAÇ n=7		IV. GRUP KATATER İLAÇ n=7	
	ortalama canlı ağırlık artışı	standart hata	ortalama canlı ağırlık artışı	standart hata	ortalama canlı ağırlık artışı	standart hata	ortalama canlı ağırlık artışı	standart hata
1. GÜN	250,7	9,3	238,0	7,7	228,0	8,6	223,0	16,3
7. GÜN	265,7	9,3	255,0	7,7	246,0	8,6	223,9	16,3
14. GÜN	268,7	9,3	251,0	7,7	255,0	8,7	244,0	16,6
21. GÜN	284,7	8,5	248,7	7,6	255,0	8,4	247,0	16,7

Tablo-2: Gruplar arasında canlı ağırlık artışının deney sonunda deney başlangıcına göre kıyaslanması

	I. GRUP SHAM n=6	II. GRUP KONTROL n=6	III. GRUP ORAL İLAÇ n=7	IV. GRUP KATATER İLAÇ n=7
Deney sonu toplam canlı ağırlık artışı (g)	34	10,7	27	24
Deney sonu toplam canlı ağırlık artışı (%)	100	31,5 ^a	79,4 ^b	70,6 ^b

"a" kontrol grubunun sham grubuna göre canlı ağırlık artışındaki farklılığı göstermektedir. "b" oral ve kateter ilaç uygulamalarının kontrol grubuna göre canlı ağırlık artışındaki farklılığı göstermektedir. a ve b (P < 0,001) istatistiksel olarak anlamlıdır.

Grafikten de anlaşılacağı üzere beslenmesi etkilenmeyen sham grubunun ağırlık artışı referans alınarak yapılan karşılaştırmada oral Contractubex® ile tedavi edilen gruptaki kilo artışının %79,4'e; kateterle Contractubex® verilen grupta ise %70,6'ya ulaştığı görüldü. Tedavi verilmeyen grupta ise canlı ağırlık artışı %31,5'te kaldı. Oral ve kateter ile ilaç uygulanmasının canlı ağırlık artışını anlamlı şekilde artırdığı görüldü (P<0,001).

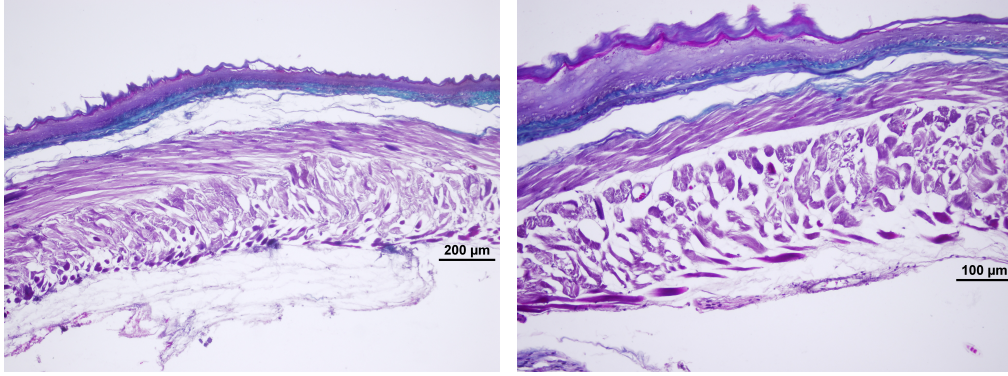
Histolojik Bulgular

Histo-patolojik değerlendirme 6 parametre göz önüne alınarak gerçekleştirildi. Bu parametreler klinik anlamlılıklarına göre tercih edildi. Klasik koroziv madde modelinde ve yayınlarda sıkça kullanılan striktür indeksi değerlendirilmeye alınmadı. Lümen ölçülerine dayalı bir metot olması ve post mortem lümen çap değerlerinin değişken olması nedeniyle striktür indeksi objektif bir kriter olarak kabul edilmedi. Bunun yerine strüktürel yapılarıdaki değişiklikler ölçüldü. Kullanılan parametreler:

- 1) Epiteyal ve musküler atrofi
- 2) Submukozal kollajen depozisyonu
- 3) Submukozal ödemin eşlik ettiği mukozal kıvrımlar
- 4) Submukozal kollejen depozisyonunun eşlik ettiği mukozal kıvrımlar
- 5) Submukozal kollajen depozisyonunun eşlik ettiği striktürel oluşumlar
- 6) İntra müsküler kollajen depozisyonu

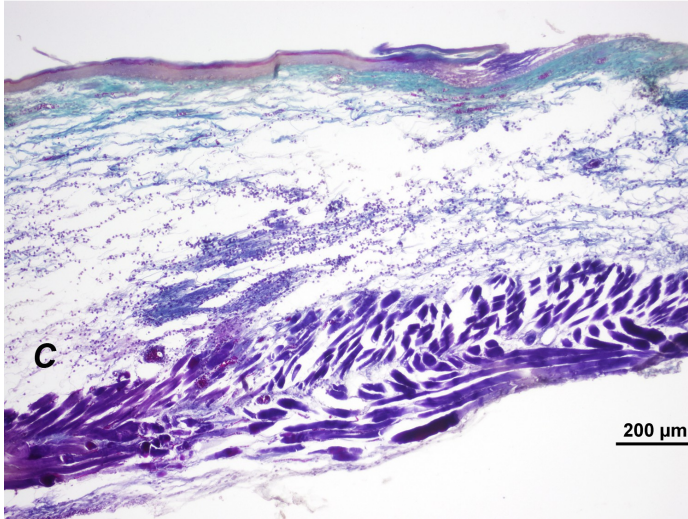
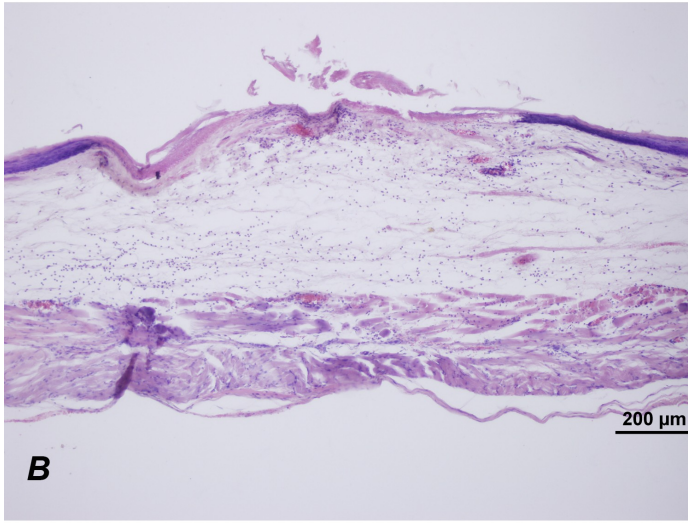
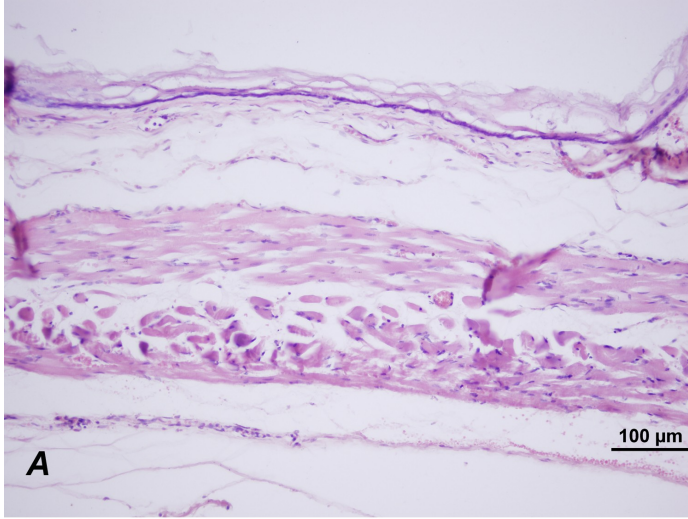
Çalışma kapsamındaki her deneğe ait özofagusların proksimal, medial ve distal segmentlerine ait hematoksilen-eozin ve Masson trikromu ile boyanmış

kesitleri belirlenen kriterlere göre incelendi. Saptanan değişiklikler, normal sıçan özefagusu (Şekil-9 A,B) göz önüne alınarak değerlendirildi.



Şekil-9 A,B: Normal sıçan özofagus kesitleri

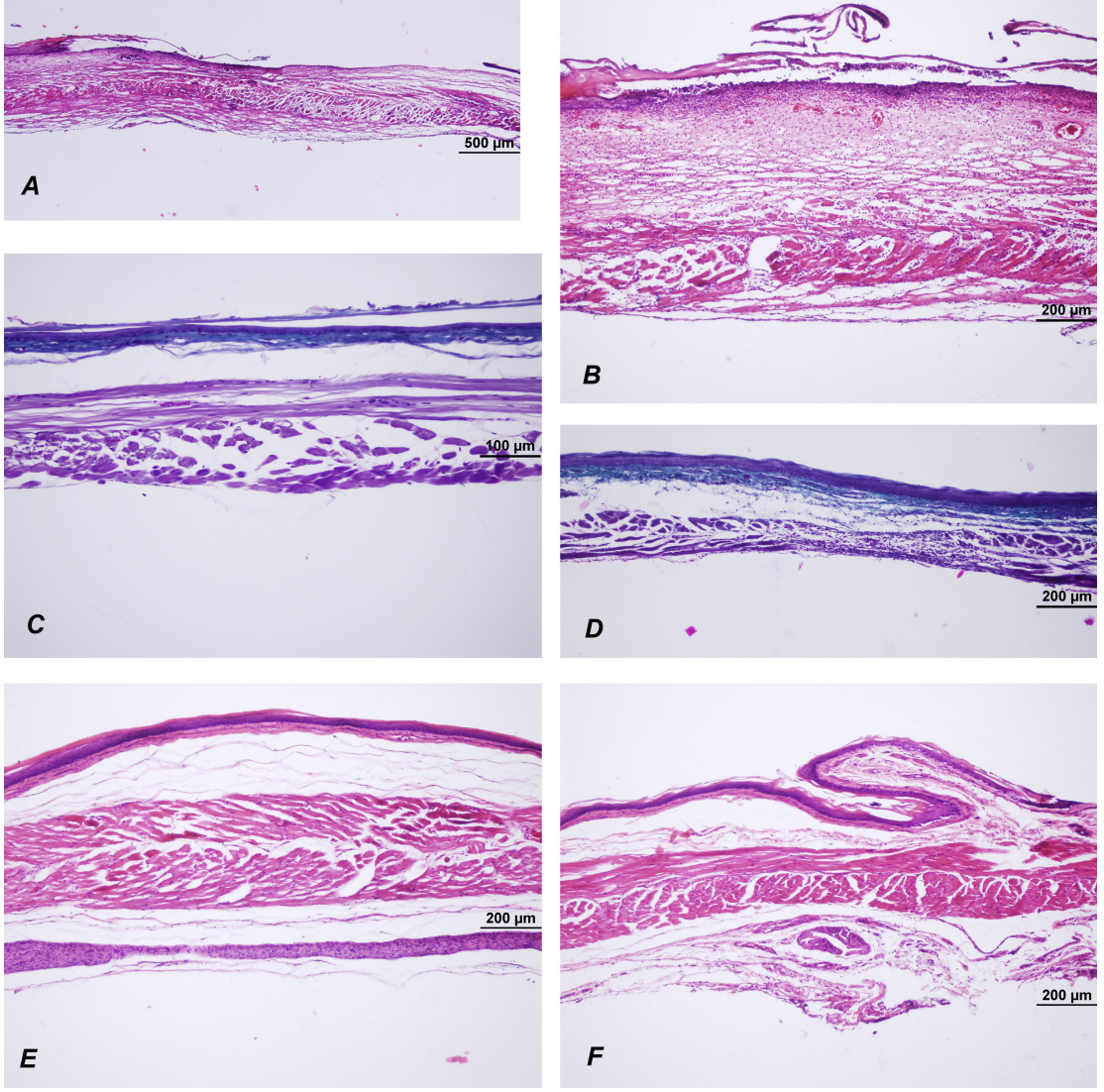
Bu çalışmada oluşturulan yanık modelinin histopatolojik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla öncelikle akut evreden başlamak üzere 72 saate kadar olan özofagus preparatları değerlendirmeye alındı. Yanık oluşumundan hemen sonraki akut evrede, geniş yer tutan nekrotik epitel alanlarının (Şekil-10A) yanı sıra epitelin tamamen kayba uğradığı alanlar, yaygın submukozal ödem, yoğun akut inflamatuvar hücre infiltrasyonu (Şekil-10B) ve tunika muskulariste kas dejenerasyonu izlendi (Şekil-10C).



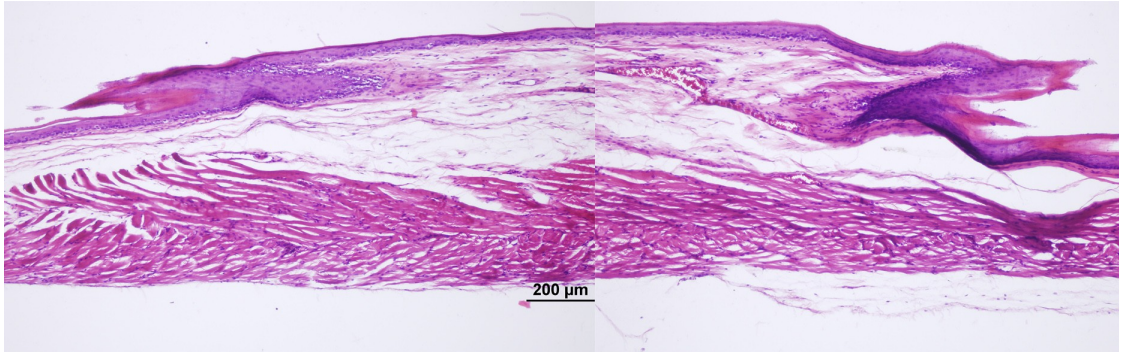
Şekil-10: **A;** Nekrotik epitel alanları, **B;** Epitelin tamamen kayba uğradığı alanlar, yaygın submukozal ödem, yoğun akut inflamatuvar hücre infiltrasyonu, **C;** Tunika muskulariste kas dejenerasyonu

Yanık oluşumundan sonraki 24. saatte, kayba uğrayan epitel tabakasının henüz rejenere olmadığı geniş deepitelize alanların ve artmış inflamasyonun varlığını sürdürdüğü, bu alanlarda damarlanmanın arttığı ve kas hasarının devam ettiği (Şekil-11A), kollajen yapımının başladığı (Şekil-11B) görüldü. Epitelin bulunduğu diğer alanlarda (özellikle medial segmentte daha fazla) ise ileri derecede epitelyal ve müsküler atrofi dikkati çekmekteydi (Şekil-11C). 48 saat sonraki iyileşmenin değerlendirildiği preparatlarda, epitel tabakasının rejenere olmaya başladığı ancak iltihabi hücre infiltrasyonunun devam ettiği (Şekil-11D), bazı alanlarda hafif derecede submukozal ödem geliştiği (Şekil-11E), submukozal kollajen depozisyon alanlarında mukozal kıvrım (Şekil-11F) ve striktürel oluşumların (Şekil-12) şekillendiği gözlemlendi.

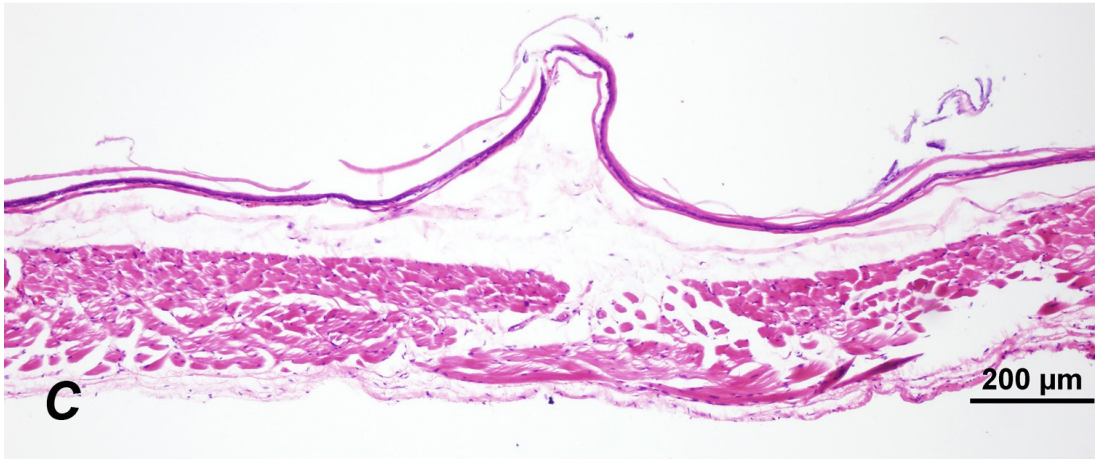
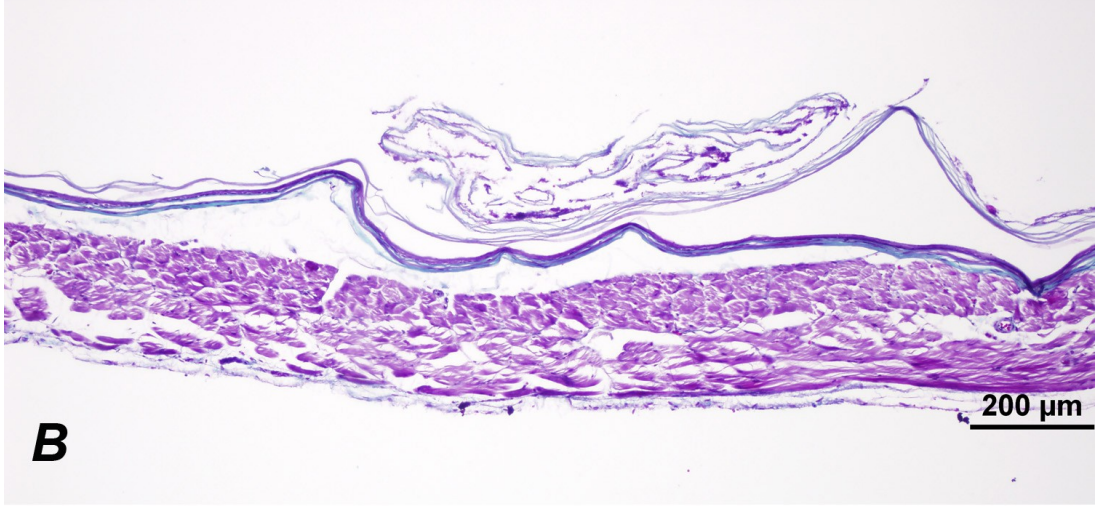
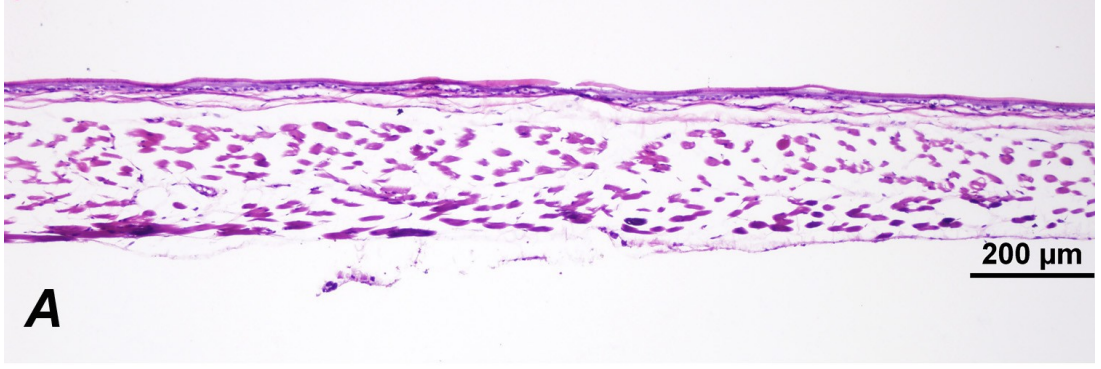
Yanığı izleyen 72. saate ait görüntülerde ise çoğunlukla medial segmentte erken evrelerde saptanan epitelyal ve müsküler atrofinin devam ettiği (Şekil-13A), epitel iyileşme alanlarında krut yapılarının geliştiği (Şekil-13B), iltihabi hücrelerin kaybolduğu, submukozal ödemin daha da artarak lümenine doğru uzanan mukozal kıvrımlar (Şekil-13C) oluşturduğu görüldü.



Şekil-11: A: artmış damarlanma ve kas hasarı, **B:** Kollajen sentezi başlamış, **C:** Epitelyal ve müsküler atrofi, **D:** 72. saatte rejenere olmaya başlayan epitel ve iltihabi hücre infiltrasyonu, **E:** Submukozal ödem, **F:** Mukozal kıvrımlar



Şekil-12: Submukozal kollajen birikimi ile birlikte striktürel oluşum



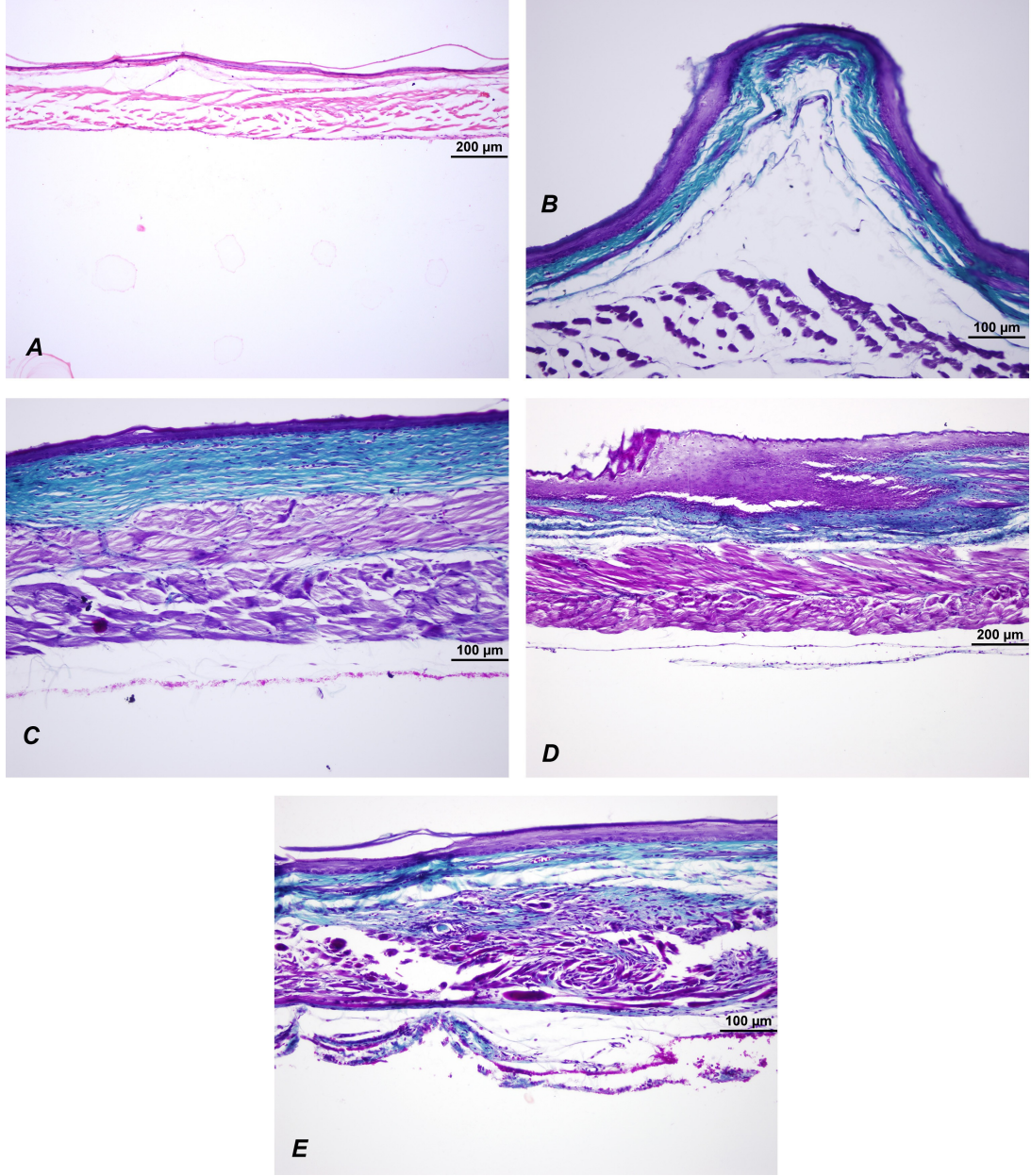
Şekil-13: 72. saat bulguları. **A:** Epitelal ve msküler atrofi, **B:** Krut yapıları, **C:** Lümene doğru uzanan mukozal kıvrımlar

Yanık oluşumundan sonraki 21. günün değerlendirildiği kontrol grubunda, 72 saate kadar olan periyotlarda daha çok medial segmentte belirlenen epitelyal ve msküler atrofının bu gruptaki tüm sıçanlarda da devam ettiği (Şekil-14A), ancak proksimal ve distal segmentlerde bulunmadığı görüldü. Submukozal ödemin eşlik ettiği mukozal kıvrımlar

proksimal, medial ve distal segmentlerin üçünde de tespit edildi (Şekil-14B). Proksimal ve medial segmentlerde gözlenen submukozal kollajen depozisyonu belirgin olarak izlenmekteydi. Ayrıca submukozal kollajen birikiminin eşlik ettiği mukozal kıvrımlar her üç özefagus segmentinde görülürken (Şekil-14C), submukozal kollajen ile birlikte şekillenen striktürel yapılar sadece proksimal segmentte saptandı (Şekil-14D). Medial segmentte rastlanan bir diğer bulgu ise tunika muskularisteki dejeneratif alanlarda izlenen intramüsküler kollajen depozisyonuydu (Şekil-14E). Bu gruba ait belirlenen histolojik kriterlerin görülme oranları Tablo-3'te verilmektedir.

Tablo-3: Kontrol grubu histopatolojik bulguları

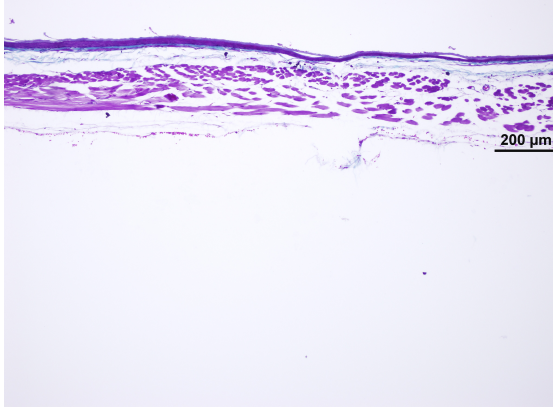
Kontrol grubu (n=6)	Proksimal segment	Medial segment	Distal segment
Epitelyal ve müsküler atrofi	–	6	–
Submukozal ödemin eşlik ettiği mukozal kıvrımlar	3	3	2
Submukozal kollajen depozisyonu	1	1	–
Submukozal kollajen depozisyonunun eşlik ettiği mukozal kıvrımlar	1	1	1
Submukozal kollajen depozisyonunun eşlik ettiği striktürel oluşumlar	2	–	–
İntramüsküler kollajen depozisyonu	–	1	–



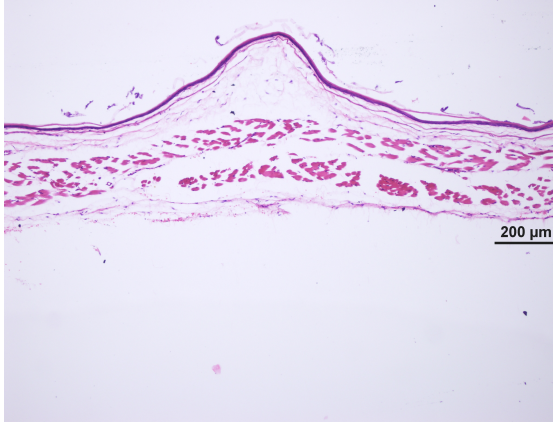
Şekil-14: Kontrol grubu 21. gün histolojik bulguları. **A:** Epitelyal ve müsküler atrofi, **B:** submukozal demnin eşlik ettiği mukozal kıvrımlar, **C:** Submukozal kollajen birikiminin eşlik ettiği mukozal kıvrımlar, **D:** Submukozal kollajen ile birlikte Şekillenen striktürel yapılar, **E:** İntramüsküler kollajen depozisyonu

Yanık oluşturulmadan sadece kateterizasyon uygulanan **sham grubuna** ait histolojik incelemelerde özefagusun proksimal ve medial segmentlerinde hafif derecede epitelyal ve müsküler atrofi görüldü (Şekil-15). Medial segmentte izlenen diğer değişiklik ise submukozal ödemle birlikte mukozal kıvrım varlığıydı (Şekil-16), bu grupta başka herhangi bir histolojik

bulgu saptanmadı. Bu gruba ait belirlenen histolojik kriterlerin görülme oranları Tablo-4'de verilmektedir.



Şekil-15: Sham grubuna ait histolojik incelemelerde hafif derecede epitelyal ve müsküler atrofi

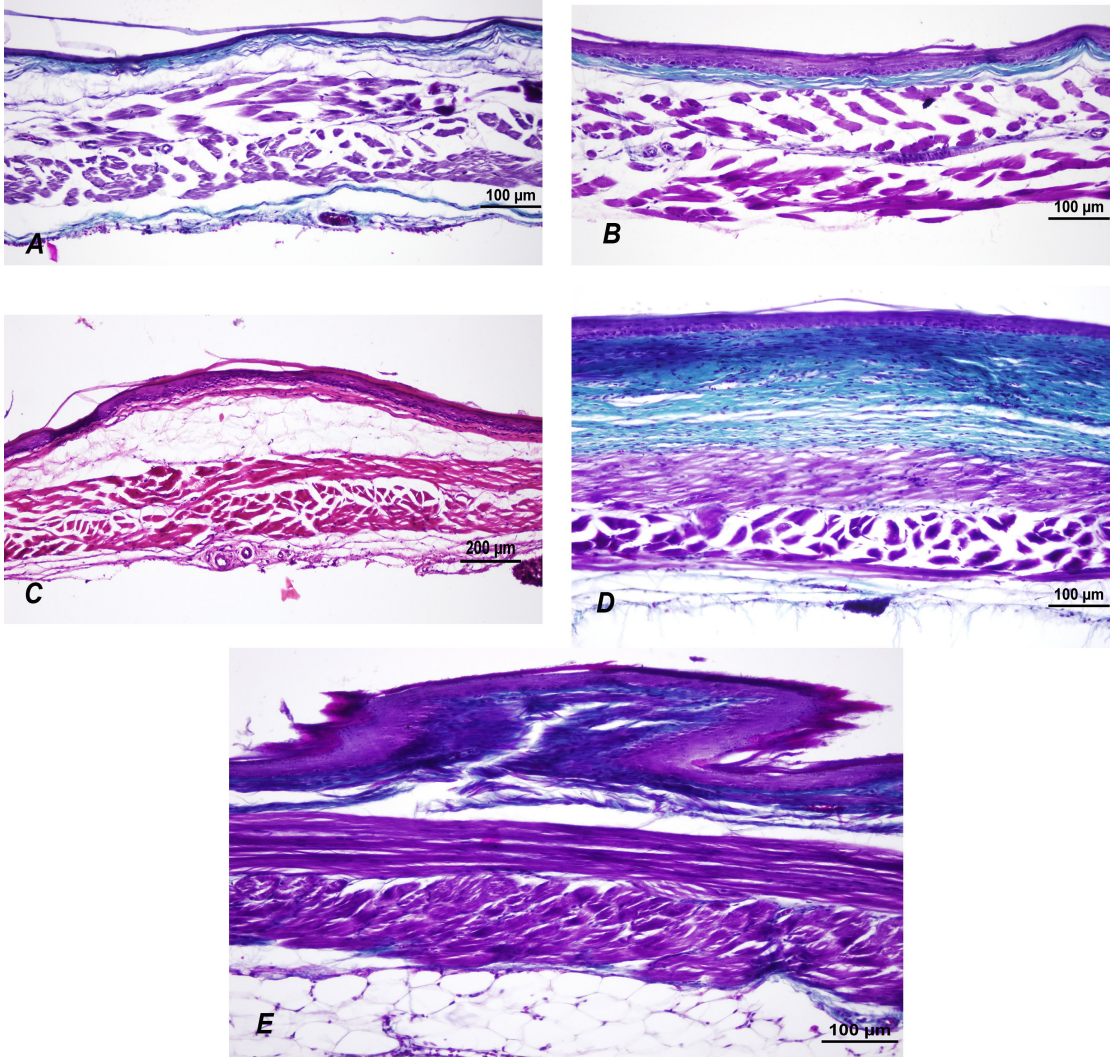


Şekil-16: Submukozal ödemle birlikte mukozal kıvrım

Tablo-4: Sham grubu histo-patolojik bulguları

Sham grubu (n=3)	Proksimal segment	Medial segment	Distal segment
Epitelyal ve müsküler atrofi	1	3	–
Submukozal ödemin eşlik ettiği mukozal kıvrımlar	–	1	–
Submukozal kollajen depozisyonu	–	–	–
Submukozal kollajen depozisyonunun eşlik ettiği mukozal kıvrımlar	–	–	–
Submukozal kollajen depozisyonunun eşlik ettiği striktürel oluşumlar	–	–	–
İntramüsküler kollajen depozisyonu	–	–	–

Yanık oluşumundan 72 saat sonra kateterle tedavi uygulanmasına başlanan Kateterle tedavi grubunda; medial özefagus segmentinde gözlenen epitelyal ve müsküler atrofının (şekil-17A), proksimal segmentte sadece müsküler tabakayla sınırlı olduğu, epitelyal katmanın bu segmentte normale yakın görünümde olduğu izlendi (şekil-17B). Submukozal ödemin katıldığı mukozal kıvrım yapısı minimal düzeyde olup sadece proksimal segmentte görüldü (şekil-17C). Submukozal kollajen depozisyonuna ise medial segmentte rastlandı (şekil-17D). Grupta saptanan son bulgu, distal segmentte gözlenen submukozal kollajen birikiminin eşlik ettiği striktürel oluşumdu (şekil-17E). Submukozal fibrozisin katıldığı mukozal kıvrımlara ve intramüsküler fibrozise rastlanmadı. Bu gruba ait belirlenen histolojik kriterlerin görülme oranları Tablo-5'te verilmektedir.



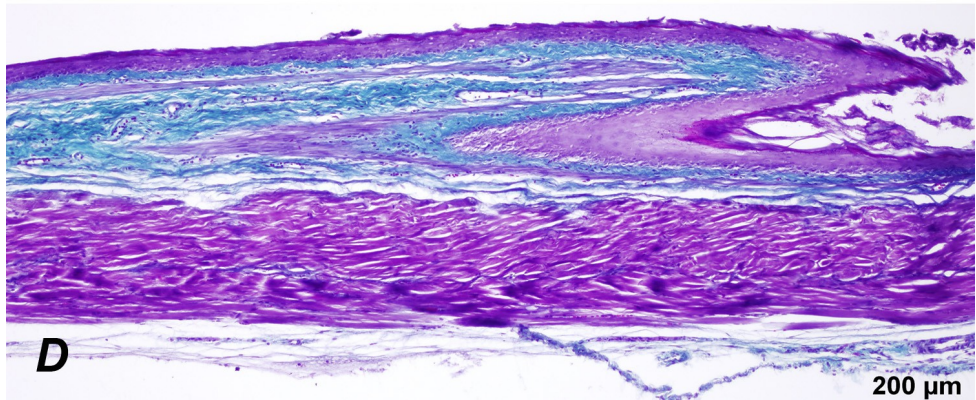
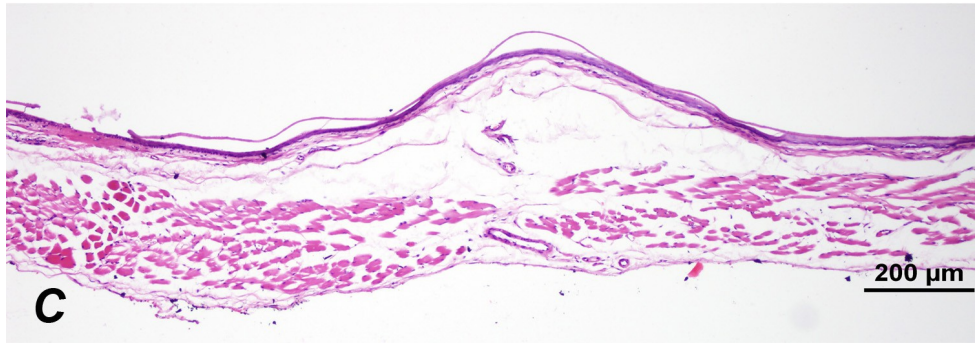
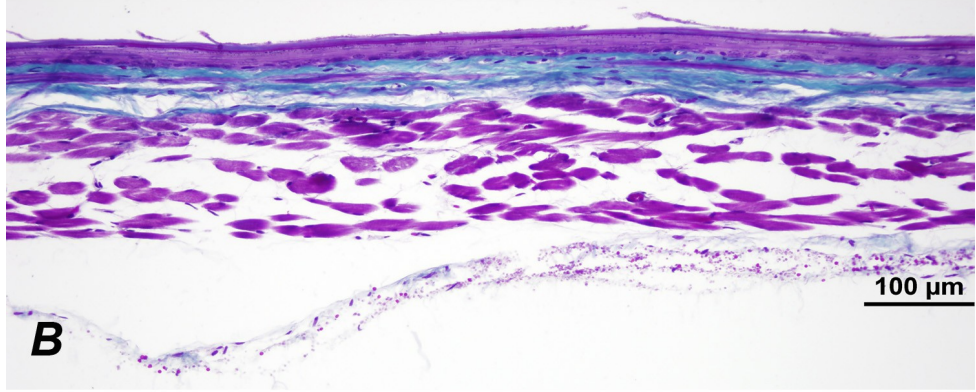
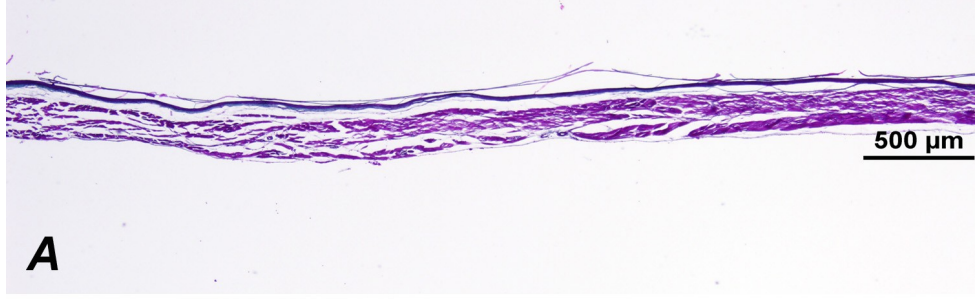
Şekil-17: Kateterle tedavi grubu 21. gün histolojik bulguları. **A:** Epitelyal ve müsküler atrofi, **B:** İzole müsküler atrofi, **C:** Minimal mukozal kıvrım, **D:** Submukozal kollajen depozisyonu, **E:** Submukozal kollajen birikiminin eşlik ettiği striktürel oluşum

Tablo-5: Katater yolu ile Contractubex® uygulanan grubun histo-patolojik bulguları

Katater yoluyla Contractubex® uygulanan grup (n=7)	Proksimal segment	Medial segment	Distal segment
Epitelyal ve müsküler atrofi	1	1	–
Submukozal ödemin eşlik ettiği mukozal kıvrımlar	1	–	–
Submukozal kollajen depozisyonu	–	2	–
Submukozal kollajen depozisyonunun eşlik ettiği mukozal kıvrımlar	–	–	–
Submukozal kollajen depozisyonunun eşlik ettiği striktürel oluşumlar	–	–	3
İntramüsküler kollajen depozisyonu	–	–	–

Yanık oluşumundan 72 saat sonra oral yolla tedavi uygulanmasına başlanan oral Contractubex® verilen grupta; epitel ve müsküler tabakalardaki atrofi, proksimal ve medial özefagus bölümlerinde (şekil-18A) izlenmekle birlikte proksimal segmente göre medial segmentteki epitelin normale yakın olduğu görülmekteydi (şekil-18B). Distal segmentte ise bu bulguya rastlanmadı.

Submukozal ödemin katıldığı mukozal kıvrımlara medial ve distal segmentlerde rastlandı (şekil-18C). Submukozal kollajen birikiminin eşlik ettiği mukozal kıvrımlar ise sadece distal segmentte izlendi (şekil-18D). Bu bulguların dışında başka herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Bu gruba ait belirlenen histolojik kriterlerin görülme oranları Tablo-6'da verilmektedir.



Şekil-18: Oral tedavi grubu 21. gün histolojik bulguları. **A:** Epitelyal ve müsküler atrofi, **B:** Normal epitel, **C:** Submukozal ödemin katıldığı mukozal kıvrımlar, **D:** Submukozal kollajen depozisyonu

Tablo-6: Oral yolla Contractubex® uygulanan grubun histo-patolojik bulguları

Oral yolla Contractubex® uygulanan grup (n=7)	Proksimal segment	Medial segment	Distal segment
Epitelyal ve müsküler atrofi	2	1	–
Submukozal ödemin eşlik ettiği mukozal kıvrımlar	–	5	2
Submukozal kollajen depozisyonu	–	–	–
Submukozal kollajen depozisyonunun eşlik ettiği mukozal kıvrımlar	–	–	1
Submukozal kollajen depozisyonunun eşlik ettiği striktürel oluşumlar	–	–	–
İntramüsküler kollajen depozisyonu	–	–	–

Histo-patolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Tüm gruplara ait veriler “Epitelyal ve müsküler atrofi” parametresi yönünden değerlendirildiğinde kontrol grubundaki tüm olgularda atrofi oluştuğu ancak tedavi edilen olgularda atrofi bulguları daha az oranda saptandı. Yapılan istatiki değerlendirmede tedavi uygulanan her iki grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde tedavi olduğu görüldü.

Tablo-7: Epitelyal ve müsküler atrofi bulguları

	Görülme insidansı [±]			Görülme derecesi*		
	Proksimal segment	Medial segment	Distal segment	Proksimal segment	Medial segment	Distal segment
72. saatte	1/1	1/1	1/1	++	+++	++
Kontrol grubu	–	6/6	–	–	+++	–
Sham grubu	1/6	3/6	–	+	+	–
Kateterle ilaç grubu	1/7	1/7	–	++	+++	–
Oral yolla ilaç grubu	2/7	1/7	–	+	++	–

Kontrol Grubu - Kateterle Tedavi Grubu: p= 0,005

Kontrol Grubu - Oral Tedavi Grubu: p= 0,021

Sham grubu - Kateterle Tedavi Grubu: p=0,266

Sham grubu - Oral Tedavi Grubu: p=0,592

Tüm gruplara ait veriler ‘‘Submukozal ödemin eşlik ettiği mukozal kıvrım bulguları’’ açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında bulguların benzer olduğu, yapılan ölçümlerde kontrol grubunda saptanan mukozal kıvrım ve ödem boyutunun sham grubu ve tedavi edilen gruplara göre daha fazla olduğu görüldü. Verilerin pozitif saptandığı denek sayısının yetersizliği nedeniyle istatistiksel analizi mümkün olmadı. Bu noktada tedavi verilen deneklerdeki mukozal kıvrımlar ve ödemin yanık oluŐturulmamıŐ sham grubuyla benzer boyutlarda olması dikkate alındığında tedavinin etkin olduğu görülmüştür.

Tablo-8: Submukozal ödemin eşlik ettiği mukozal kıvrım bulguları

	Görülme insidansı			Ölçüm değerleri (µm) ortanca		
	Proksimal segment	Medial segment	Distal segment	Proksimal segment	Medial Segment	Distal segment
72. saatte	–	–	1/1	–	–	356,58
Kontrol grubu	3/6	3/6	2/6	443,48	351,13	415,22
Sham grubu	–	1/6	–	-	275,11	–
Kateterle ilaç grubu	1/7	–	–	221,78	–	–
Oral yolla ilaç grubu	–	5/7	2/7	–	247,83	168,53

Kontrol Grubu - Kateterle Tedavi Grubu: $p= 0,266$

Kontrol Grubu - Oral Tedavi Grubu : $p= 0,592$

Sham grubu - Kateterle Tedavi Grubu: $p > 0,05$

Sham grubu - Oral Tedavi Grubu: $p= 0,103$

Yine tüm gruplara ait verilerin “Kollajen artışının eşlik ettiği striktürel oluşumlar” parametresi göz önüne alınarak yapılan değerlendirmesinde oral tedavi verilen grupta kollajen depozisyonu oluşmadığı; kateter ile tedavi verilen grupta ise oluşan kollajen depozisyonlarının kontrol grubuna göre daha kısa ve ince olduğu görüldü. Özofagus lümen açıklığı kateterle tedavi edilen grupta kontrol grubuna göre yaklaşık 2 kat olduğu matematiksel olarak hesaplandı (şerit şeklindeki özofafusun kenar uzunluğu kullanılarak çap bulundu ve çapa göre lezyonun protrüzyon boyutu değerlendirildi). Bu noktada Contractubex® jelin deneklerin canlı ağırlık artışı da göz önüne alındığında klinik olarak anlamlı derecede etkin olduğu görüldü. Oral tedavi verilen grupta lezyon saptanan denek olmadığı için istatistiki değerlendirme teknik nedenlerden yapılamadı.

Tablo-9: Tüm gruplarda submukozal kollajen depozisyonu görülme insidansları

	Görülme insidansı [±]			Ölçüm değerleri* (µm) (ortanca)					
	Proksimal segment	Medial segment	Distal segment	Proksimal segment		Medial segment		Distal segment	
				h	l	h	l	H	l
72. saatte	–	–	–						
Kontrol grubu	2/6	–	–	405,44	4298,28				
Sham grubu	–	–	–						
Kateterle ilaç grubu	–	–	3/7					243,30	3513,78
Oral yolla ilaç grubu	–	–	–						

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çocuk yaş grubunda koroziv ajanlara maruziyet sonrası oluşan özofagus hasarı ve mide çıkış obstruksiyonları önceleri sabun imalatında kullanılan kostik (NaOH) nedeniyle sıklıkla kırsal bölgelerde görülürken gelişen sosyo-ekonomik düzey ile birlikte evlerde sıkça bulundurulmaya başlanan alkali ve asidik kimyasal temizleyiciler nedeniyle artık hemen her evde ortaya çıkabilmektedir (33). Piyasada serbestçe satışı yapılan koroziv özelliğe sahip bu ürünlerin hemen hiçbirinde emniyetli kapak benzeri önlem unsuru ne yazık ki yoktur. Tarafımızca bir marketin temizlik maddeleri reyonunda yapılan gözlemlerde koroziv etkisi olduğu bilinen 13 ürünün sadece 2 tanesinde emniyet kapağı olduğu görüldü. Ülkemizde 2005 yılından itibaren uygulamaya konulan yönetmelikler ile piyasaya sunulmaları düzenlenen temizlik maddelerinin halen üretim aşamasında tetkik edilebildiği, merdiven altı tabir edilen, kaçak üretilmiş, içeriğini kimsenin bilmediği maddelerin ise rahatlıkla satışı devam etmektedir. İlgili mevzuat gereği bu maddelerin toplatılabilmesi için il sağlık müdürlüklerine şikayet edilmesi gerekirken 2011 yılı itibari ile Bursa Sağlık Müdürlüğü'ne iletilmiş şikayet bulunmamaktadır (34). Sağlık Bakanlığınca hazırlanan bir sunuda 2007 yılında 229 iş yerinin açık temizlik maddesi satışı nedeniyle uyarıldığı belirtilmekte ancak kapatma gibi herhangi bir cezai uygulamanın yapılamamış olduğu görülmektedir.

Ülkemizde sağlık verilerinin merkezi bir sistemde toplanamaması nedeniyle kesin insidans bilinmemekle birlikte kliniğimize yıllık koroziv madde içme şikayeti ile başvuran olgu sayısı 80 civarındadır. Kayıtlar incelendiğinde yıllar içinde sayının arttığı, içilen koroziv ajanın %95 oranında temizlik maddesi olduğu, başvuruların mevsimsel dağılımında farklılık olduğu görüldü. Özellikle geleneksel temizlik dönemlerinde (bayram öncesi, ilkbahar) başvuru sıklığının arttığı tesbit edildi. Diğer bir klinik gözlemimiz ise kazaların daha çok olgunun misafireten bulunduğu evlerde meydana geldiği ve hemen hepsinin pet şişe içinde muhafaza edilen temizlik maddeleri ile oluştuğudur.

Ege Bölgesinden gelen hastalardan oluşan serisinde Mutaf ve ark. (24)1975-1992 yılları arasında 932 özofagus yanığı olgusunun başvurduğu bildirilmiştir. Bu serideki olguların 241'inde özofagustaki yanığın derin ve çepeçevre olduğu belirtilmiştir. Ceylan (18) çalışmasında hastaların % 73,3'ünde endoskopide patoloji saptamaz iken, % 26,7'sinde endoskopik olarak patoloji saptamıştır. Di Castanzo ve ark. (35) özofagus yanığı ile başvuran 70 hastaya endoskopi yapmışlar ve bunların yedisinde tüm özofagusta derin yanık ve masif hemoraji, altısında ülserasyon, fokal nekroz ve on dokuzunda da basit inflamasyon olduğunu belirlemişlerdir. Genel olarak bakıldığında, yakıcı madde içen çocukların % 35-85'inde özofagusta çeşitli derecelerde yanıkların olduğu bildirilmektedir. Yanığa bağlı hasarın derecesi, içilen maddenin cinsi, konsantrasyonu, temas süresi ve eklenecek olan sekonder enfeksiyonlar ile ilişkili olmaktadır. Yakıcı madde içimi sonrası özofagusta yanık saptanmış olgularda akut dönemde sadece destek tedavisi uygulanır ve gelişecek komplikasyonlar açısından izlem yapılır. Bu dönemde çoğunlukla kabul gören tedavi yaklaşımı, intravenöz sıvı tedavisi, ağızdan beslenmenin kesilmesi ve antibiyoterapi uygulanmasıdır (36). Yakıcı madde alımına bağlı özofajitte akut dönemi atlatan hastalarda karşımıza çıkabilecek başlıca komplikasyon özofagus darlığı olmaktadır. Özofagus yanıklarında darlık gelişimiyle ilgili olarak klinikler arasında farklılıklar mevcuttur. Karnak ve ark. 1976-1995 yılları arasında 282 hastada yaptıkları değerlendirme sonucunda, hastaların % 67'sinde alkali madde alımına bağlı 88 darlık geliştiğini görmüşlerdir (37). Anderson ve ark. (38) darlık oranlarının % 38 olduğunu, Tiryaki ve ark. (39) %37 olduğunu söylemişlerdir. Çin'de yayımlanan literatürde % 60-85'lere ulaşan darlık oranlarından söz edilmektedir (40). Bu klinik veriler, özofagus yanığı sonrası morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli değişkenin özofagus darlığı olduğunu göstermektedir. Özofagus yanığı sonrası gelişen özofagus darlığının önlenmesi veya tedavisine yönelik çalışmalar da bu nedenle büyük önem taşımaktadır.

Darlığın engellenmesine yönelik olarak geçmişte kortikosteroid tedavisi büyük umutlar ile kullanılmıştır. Ancak bu tedavinin darlığın önlenmesinde belirgin etkisinin sadece mega dozlarla sağlanabildiği, bu dozlarda uygulama ile perforasyon, enfeksiyon gibi diğer komplikasyonlar

nedeni ile morbidite ve mortalitenin arttığı kanıtlanmıştır (38,41). Uzun dönemde yapılan klinik ve deneysel çalışmaların sonucunda kortikosteroidin sadece lokal injeksiyonunun darlık oluştuktan sonra uygulanacak standart tedavi yöntemi olabileceği, darlığın önlenmesinde ise yeri olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (42).

Darlığın klasik tedavi protokolünün başında periyodik özofagus dilatasyonları gelmektedir (15,33). Dilatasyon tedavisinin mantığı, aşırı kollajen birikimi sonucunda darlığı oluşturan ve lümeni tıkayan kollajen moleküllerinin, lümen merkezinden periferine doğru 360 derece sıkıştırmak ve lümen merkezine dik duran molekülleri periferine doğru baskı ile yatırmaktır. Dilatasyon seansı sonunda lümene dik pozisyondaki kollajen molekülleri paralel bir pozisyon alarak pasaja izin verebilmektedir. Günümüzde yakıcı maddelere bağlı özofagus darlıklarında klasik tedavi yöntemi olarak görülen dilatasyon tedavisinin başarısı için düzenli aralıklarla tekrarlanması ve genel anestezi altında yapılması gerekmektedir. Tekrarlanan dilatasyonlar ile ancak hastaların % 33 ile 48'inin uzun vadede yarar gördüğü belirtilmektedir (3, 15-17, 25, 33). Ayrıca dilatasyon tedavisinde kanama, bakteriyemi, sepsis, perforasyon ve nadiren beyin apsesi gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (49). Dilatasyon tedavisine alternatif bir yöntem kalıp tedavisidir. Kalıp tedavisi için henüz ideal bir kalıp üretilmediğinden bu tedavi yöntemi ile elde edilen sonuçlar henüz yüz güldürücü değildir (15). Klinikte uygulanan son çare tedavisi ise özofagus yerine başka bir luminal organ ile gastrointestinal devamlılığın sağlanmasıdır. Kolon, mide ve jejunum kullanılarak uygulanan özofagus replasman tedavisi yüksek morbidite ve hatta mortaliteye sahiptir (3, 16, 33). Yukarıdaki klinik verilerden de anlaşıldığı üzere, özofagus yanıklarına bağlı gelişen komplikasyonların tedavisi hem uzun zaman almakta hem de hasta için yüksek morbidite ve mortalite riski getirmektedir. Yakıcı madde içimi sonrası özofagustaki yanık yarasının iyileşmesinin en optimal duruma getirilmesi, bu komplikasyonun engellenmesinde büyük önem taşıdığından bu yöndeki araştırmalar çok değerli ve popülerdir.

Korozive sekonder özofagus hasarı ve tedavisine yönelik deneysel çalışmalarda en sık kullanılan hayvan modeli Gehanno ve Guedon tarafından tarif edilen ve Liu tarafından modifiye edilen yöntemdir. Bu yöntemde

laparotomiye ihtiyaç duyulması denek mortalitesini artırmaktadır. Diğer yandan hasarın sadece abdominal özofagusta sınırlandırılması, koroziv maddenin basınçla mukozaya temas ettirilmesi klinik pratikte karşımıza çıkan koroziv özofajit tablosunu tam olarak canlandıramamaktadır. Yine tarihte önerilmiş ancak kabul görmemiş diğer bir model de Knox ve Davis tarafından önerilen torakotomi ile özofagusa ulaşılarak kateterize edilip korozyon oluşturulmasıdır. Yüksek mortalite ve gereksiz invaziv girişim nedeniyle kullanılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda Şentürk ve ark. (32) tarafından önerilen metodun kullanılmasına karar verildi. Yöntem cerrahi müdahaleye gerek kalmadan uygulanabilmesi nedeniyle daha etik ve koroziv maddenin tüm özofagus lümenine basınca maruz kalmadan temas etmesi ve hasarın tüm lümeninde herhangi bir noktada oluşturulabilmesi nedeniyle klinik senaryoya daha yakın bulundu. Yazar tarafından da iletilen koroziv maddenin aspirasyonu sorunu verilen koroziv madde miktarının 2,5 dzm ile sınırlanması ile çözümlendi. Orijinal tarifinde kullanılan guide kateter kullanılmadan sadece fogarty kateteri ve feeding sondanın birlikte kullanıldığında modelin çalıştığına görülmesi üzerine model bu yönde modifiye edildi. Denemeler sırasında önce metilen mavisi ile verilecek koroziv madde miktarı saptandı. 2,5 dzm sıvı verildiğinde deneklerin hiçbirinde orofarinks boyanması olmadı. Orijinal modelde koroziv maddenin aspirasyonu sonrası özofagus lümeninin yıkanması denendiğinde deneklerin orofarinksinde boyanma olduğu görüldü. Yıkama yapılmadan koroziv maddenin sadece aspire edilmesine karar verildi. Böylece oluşturulan modelimizde verilen koroziv madde süre sonunda aspire edilebiliyor ancak özofagus lümeni dışında hiçbir yere temas etmemesi sağlanmış oluyordu. Çalışmamızda diğer modellerden farklı olarak özofagusundan kesit alınmasının aşamasında klasik transvers kesitlerin modelimize uygun olmadığı; hasarın lokalizasyonu belirli olmadığı için özofagus duvarının tamamının taranması gerektiği görüldü. Bu nedenle özofagus lümeni bir şerit gibi açılıp vertikal düzlemde kesitler alındı. Her bir denek özofagusundan asgari 300 kesit elde edilerek tüm özofagus duvarı olası hasarlı bölde açısından değerlendirildi. Bu şekilde kesitlemenin diğer bir olumlu yönü ise saptanan lezyonların lümeneye doğru ne kadar protruze olduğunu saptamak oldu. Yine diğer çalışmalarda kullanılan striktür indeksi tarafımızdan özofagus morfolojisinin değişken olması ve elde edilen ölçüm

değerlerinin güvenilir olmaması nedeniyle striktür indeksinin parametre olarak kullanılması uygun görülmedi. Bunun yerine lezyonların boyları ve lümene doğru uzanan yükseklikleri değerlendirildi ve kesin değerler elde edildi (42, 51, 55, 60).

DeneySEL koroziv özofajit modelleri ve kullanılan tedavi yöntemleri literatürde retrospektif olarak tarandığında pek çok ajanın denendiği, önemli bir kısmının etkin olduğu görülür. Ancak halen klinik kullanıma girmiş yeni ve temel bir medikasyon oluşturulamamıştır. En sık karşılaşılan zorlular kullanılan ilaçların ticari formlarının üretim aşamasına gelememesi, bazı ajanlar için uygulama yollarının invaziv olması ve yine bazı ajanların neden olduğu yan etkiler sayılabilir. Yapılan literatür taramasında saptanan ajanlar ve değerlendirmeleri Tablo-9'da özetlenmiştir.

Tablo-9: Literatürde saptanan ajanlar

Ajan	Etkinlik	Handikap
N-asetil sistein	Etkin	Aşırı bronşial sekresyon
Penisilamin	Etkin	Serum bakır düzeyinde düşme, lökopeni
Östradiol	Etkin	Rebound hormon salgısında artış
Progesteron	Etkin	Rebound hormon salgısında artış
Heparin	Etkin	Kanama zamanında uzama
Penisilin + steroid	Etkin	Sıvı retansiyonu ve hipertansiyon
Beta amino propinitril	Etkin	Aşırı duyarlılık ve toksisite
Dexpanthenol	Etkin	İnvaziv uygulama yolu (parenteral)
Vitamin E ve C	Etkin	İleri çalışma yok
Epidermal büyüme faktörü	Etkin	Parenteral uygulama
İFN-γ	Etkin	Parenteral uygulama
Vitamin A	Etkin değil	
Pantoteik asit	Etkin değil	
Kitozan	Etkin	Araştırma safhasında
Resveratrol	Etkin	Araştırma safhasında
İbuprofen	etkin	Araştırma safhasında
Dimetil sulfoksit	etkin	Araştırma safhasında
Ebselen	etkin	İleri çalışma yok
İndometazin	etkin	Araştırma safhasında

(44-48, 50-56, 60-63)

Çalışmamızda Contractubex® jel seçilme nedeni jelin yıllardır pratikte kullanılıyor olması ve üretimi olan, kolay bulunan ham madde içermesi nedeniyle farmosetik olarak hazırlanabileme olanağıdır. İçerdiği ekstraktum

(allium) cepae soğandan elde edilir. Eski Mısır medeniyetinden beri iyileştirici olarak kullanılmaya gelmiştir (43). Allium cepae'nın içerdiği quarcetin molekülünün anti inflamatuvar ve antiproliferatif etkileri malignan ve normal hücrelerde ortaya çıkar. Anti inflamatuvar etkisi mast hücre stabilizasyonu ile meydana gelir. Hasar sonrası oluşan histamin deşarjı fibroblastlardan kollajen sentezini artıran etkenlerden biridir. Keloid ve skar dokularında histamin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Ancak quarcetin keloid ve skar tedavisindeki asıl etki şekli bu değildir. Hasar onarımı sırasında aktive olan fibroblastların quarcetin uygulaması sonrası proliferasyon özellikleri normal dokulara benzer bulunmuştur. Aktivitesi baskılanan fibroblastlardan daha az kollajen sentezlenmesi ile birlikte skar doku miktarında azalma meydana gelir. Böylece daha yumuşak ve az yer kaplayan bir nedbe dokusu ortaya çıkar. Koroziv özefajit sonrası oluşan darlıklarında bu mekanizma ile oluştuğu düşüncesiyle Contractubex® jelin etkin olması beklenmektedir (31). Diğer yandan özofagus duvarında oluşan skar dokusunda kollajen fibrillerinin yerleşimi de olgunun kliniğini önemli ölçüde etkilemektedir. Dilatasyon tedavisi özellikle lümeneye dik yerleşimli kollajen fibrillerinin basınçla yatırılması ve sirküler düzlemdeki liflerinde çap genişletilmesiyle kırılmalarını amaçlar. Doğramacı ve ark. tarafından yayınlanmış çalışmada contractubex® uygulaması sonrası histolojik değerlendirmelerde kollajen fibrillerinin daha düzenli olduğu görülmüştür (30). Buradan dilatasyon ihtiyacı olacak olgularda contractubex® jel uygulamasının dilatasyon sırasında uygulanması gereken basıncı ve süreyi azaltacağı ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda tedavi verilen gruplarda kontrol grubu ile karşılaştırılınca yarı yarıya azalmış bir skar dokusu bulunmuştur. Kontrol grubunda skar dokuları ortanca boyutları 405 X 4298 µm saptanırken kateterle tedavi verilen grupta saptanan lezyonların ortanca boyutları 243 X 3513 µm olarak saptandı. Bu noktada ilacın skar dokusunu belirgin küçülttüğü ve deneklerin özofagus lümen açıklıklarının arttığı saptandı. Canlı vücut ağırlık artışları ile korele edilebildi.

Deneklerde yine tedavi verilen gruplarda submukozal ödem ve mukozal kıvrımlar açısından yapılan değerlendirmede lezyon boyutlarının kontrol grubuna göre %50 küçük ve sayıca azalmış olduğu saptandı. Alınan kesitlerde -dikkat çekici bir bulgu olarak- mukozada ortaya çıkan kollajen

birikimi içeren flep benzeri uzantılar saptandı. Bu yapıların lümenine doğru protrüze oldukları ve lümen çapını daralttıkları görüldü. Kontrol grubundaki 6 deneğin 3'ünde saptanan oluşumlar tedavi edilen gruplarda 14 deneğin 6'sında saptandı. Lezyon boyutlarına bakıldığında kontrol grubunda saptanan ölçüm değerlerinin tedavi grubuna kıyasla daha büyük olduğu görüldü. Denek sayısının yetersizliği nedeniyle lezyon boyutları açısından istatistiksel çalışma yapılamadı.

Kontrol grubunda görülen mukozal ve müköler atrofi bulgularının tedavi gruplarına göre anlamlı derecede fazla olduğu görülürken ($p= 0,005$), tedavi verilmiş olgularda saptanan lezyonların yine kantitatif olarak daha düşük derecede olduğu, yara iyileşmesinde formülün olumlu etkisi görüldü.

Deneklerde bakılan diğer bir parametre ise submukozal kolejen depozisyonu idi. Klinikte karşımıza büyümüş nedbe dokusu ve striktür olarak çıkan kollajen birikimi açısından oral ilaç uygulanan grupta patolojik birikime rastlanmadı. Kateterle ilaç uygulanan grupta ise kontrol grubuna yakın oranda lezyon bulundu ancak saptanan lezyonlardaki kollajen depozit boyutlarının kontrol grubuna göre daha küçük boyutlarda olduğu görüldü. Buradan tedavi edilen deneklerde beklenen yutma güçlüğü komplikasyonun önlenebileceği sonucuna ulaşıldı.

Tüm grupların canlı ağırlık artışına göre yapılan değerlendirmede sham grubu baz alınarak kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde oral tedavi verilen ve kateterle tedavi verilen grup anlamlı şekilde ağırlık artışı olduğu görüldü. Bu noktada ilacın beslenme üzerinde de olumlu etkisi olduğu görüldü ($P < 0,001$).

Formülün total olarak etkileri bu şekilde özetlenebilir. Çalışmada değerlendirilmeye çalışılan diğer bir konu ise ilacın oral yoldan verilerek etkinliğinin sınanmasıydı. Tüm parametreler göz önüne alındığında ilacın oral uygulamasının kateterle uygulanmasından daha olumlu sonuç verdiği görüldü. Özellikle canlı ağırlık artışı ve submukozal kollajen birikimi yönünden yapılan karşılaştırmalarda oral tedavi edilen deneklerde istatistiksel olarak anlamlı değerlerde ağırlık artışı olduğu ve submukozal kollajen birikimine rastlanmaması dikkat çekicidir. Sonuç olarak formülün oral uygulama formunun hazırlanması ve ileri evre farmakolojik değerlendirmelere ihtiyaç vardır. Haricen kullanılmak üzere tasarlanmış olan contractubex® jel

beslenme sırasında özofagus ile sınırlı süre ile temas etmiş ancak yine de etkili olmuştur. Jelin formülü oral kullanım için hazırlanabildiğinde etkinliğinin daha da artacağı açıktır. Hazırlanması gereken farmosetik yavaş salımlı ve yüksek vizkoziteye sahip bir sirop formu ya da çocukların daha kolay uyum sağlayacağı yine yavaş salımlı bir şekerleme ya da draje formu olabilir. Bu noktada ileri farmakolojik çalışmaya ihtiyaç vardır. Sonuç olarak;

1) Şentürk ve ark. tarafından önerilen koroziv özofajit modeli efektif olarak kullanılabilir. Elde ettiğimiz sonuçlara bakıldığında klinik bulgulara daha yakın lezyonlar oluşturulmuştur. Bu sayede değişik özofagus kısımları ile ilgili değerlendirme yapılabilmektedir. İnvaziv bir girişime ihtiyaç duyulmaması ise deney hayvanlarına amacın dışında zarar verilmesini önlemektedir.

2) Contractubex® jel oluşturulmuş kostik özofagus yanıklarını olumlu etkilemiştir. Deneklerde canlı ağırlık artışının tedavi verilmeyen gruplara göre anlamlı oranda fazla olması ve saptanan lezyonlarda boyut ve sayıca azalma etkinliği kanıtlamıştır.

3) Oral yoldan ilaç uygulanan deneklerle kateter ile ilaç uygulanan denekler arasında sonuçlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak subjektif değerlendirmede saptanan skar dokularının sayı ve boyutları göz önüne alındığında oral uygulamanın daha etkin olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Riffat F, Cheng A. Pediatric caustic ingestion: 50 consecutive cases and a review of the literature. *Dis Esophagus*. 2009; 22:89-94.
2. Kapisız A. Korozif özofagus yanıklarında gelişecek striktürü engellemek için striktür oluşmadan özofagusa stent yerleştirmenin, striktür oluştuktan sonra balon dilatasyon ve kesici balon dilatasyon yapmanın striktür tedavisinde ve kilo üzerine etkilerinin araştırılması (Uzmanlık Tezi). Ankara: Gazi Üniversitesi, 2010
3. Miller AJW, 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 edition, Philadelphia, Mosby Company, 2006. 1082-1092
4. Jones A.B. Caustic ingestions. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. 2002:Vol 4, 196-200
5. Berthet B, Costanzo J, Arnaud C, Choux R, Assadourian R. Influence of epidermal growth factor and interferon g on healing of oesophageal burns in the rat. *British J Surg* 1994. 81:395-8,
6. Hugh T.B, Kelly M.D. Corrosive Ingestion and the surgeon. *J Am Coll Surg* 1999.189(5):508-22,
7. Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG. A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med*. 1990;323:637-640.
8. Mutaf O, Ozok G, Avanoglu A. Oesophagoplasty in the treatment of caustic oesophageal strictures in children. *Br J Surg*. 1995;82:644-646.
- 9.

9. Başaklar C. Konjenital özofagus atrezisi ve trakeoözofagial fistül. Basaklar C. (editör) Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. 1.baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, 2006: 311-352
10. Başaklar C (Çeviri editörü) Langman Medikal Embriyoloji, Ankara, Palme Yayıncılık, 2005. 268
11. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Surgical Anatomy and Technique. 2nd edition, New York: Springer-Verlog Inc. 2000; 233-256.
12. Orringer MB, Zuidema GD. The Esophagus. In: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 4th edition. Philadelphia: WB Saunders, 1996; 3-38
13. Yıldırım M. Topografik anatomi. Özofagus (1. baskı). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000:204-208.
14. Odar V. Anatomi ders kitabı. Ankara, Salmanlar Ofset, 1984:68-73.
15. Maish M. Esophagus. In: Textbook of surgery. Townsend C.M, Beauchamp R.D, Evers B.M. Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice,17. edition, Philedelphia, Saunders 2005: Chapter 41 1025-52
16. Ashcraft KW. The esophagus. In:Pediatric surgery..Ashcraft K. W, Holder T. M. (eds) Philadelphia Saunders Company, 2000: 325-47
17. Gerçek A, Ay B, Dogan V et al; Esophageal balloon dilation in children: prospective analysis of hemodynamic changes and complications during general anesthesia. Journal of Clinical Anesthesia 2007:19, 286–289
18. Ceylan O. Korozif Madde içen Süt Çocuklarında Sosyal, Demografik ve Endoskopik Bulgularının Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği, 2008.

19. Sarioglu-Buke A, Çorduk N, Atesci F, Karabul M, Koltuksuz. U. A different aspect of corrosive ingestion in children: Socio-demographic characteristics and effect of family functioning. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2006; 70:1791-8.
20. Millar AJW, Numanoğlu A. Caustic strictures of the esophagus. In: *Pediatric Surgery Grosfeld J.R, O'neill J. A, Coran A. G, Fonkalsrud E. W* (eds) 6th edition, Philadelphia, Mosby-Year Book, 2006:1082-93
21. Mutaf O. Çocuklarda kostik özofagus yanıkları. *Pediatric Cerrahi Dergisi*.1988; 2:69-85
22. Kasap E. Pet şişedeki Tehlike: Koroziif özofajit. *Güncel Gastroenteroloji* 2006; 29-35.
23. Liu C, Crawford J M. Esophagus. In: Robbins S, Cotan RS, Kumar V. (eds) *Pathologic basis of disease*. Tokyo Igaku-Shoin/Saunders 1984; 797-806.
24. Mutaf O. Çocuklarda kostik özofagus yaralanmaları: Başaklar C. (editör) *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları*. Ankara, Palme yayıncılık 2006; 395-409.
25. Contini S, Garatti M, Swarray-Deen A et al; Corrosive oesophageal strictures in children: Outcomes after timely or delayed dilatation. *Digestive and Liver Disease* 41 2009: 263–268
26. Ergün O. Yara iyileşmesi. *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları*. Basaklar C. (editör) 1.baskı, Palme Yayıncılık, Ankara, Turkey, 2006. 129-136
27. Martin P. Wound Healing-Aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 276:75-81

28. Kikendall JW. Caustic ingestion injuries. *Gastroenterology Clin North Am* 1991; 20: 847-857
29. Roy CC, Silverman A, Alagille D. Esophageal burns and foreign bodies. In: *Pediatric Clinical Gastroenterology*. St Louis, Mosby-Year Book Inc, 1995: 153-8
30. Dogramaci Y, Kalacı A, Atik E. Effects of a single application of extractum cepae on the peritendinous adhesion an experimental study in rabbits. *Annals of Plastic Surgery*, March 2010: Volume 64, Number 3,
31. Saulis A. S, Mogford J. H, Mustoe T. A,. Effect of mederma on hypertrophic scarring in the rabbit ear model. From the Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Northwestern University Medical School. Received for publication June 15, 2001; revised November 2, 2001.
32. Senturk E, Sen S, Pabucu E, Unsal C, Meteoglu I. New experimental corrosive esophagitis model in rats *Pediatr Surg Int* 2010: 26:257–261
33. Contini S, Garatti M, Swarray-Deen A, Depetris at al. Corrosive oesophageal strictures in children: Outcomes after timely or delayed dilatation. *Digestive and Liver Disease* 2009: 263–8
34. Sağlık Bakanlığı Deterjanlar Ve Deterjanlarda Kullanılan Yüzey Aktif Maddeler Hakkında Tebliğ Sayı : 27794
35. Di Castanzo J, Noirclerc M, Jouglard J, Escoffier JM, Cano N. New therapeutic approach to corrosive burns of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 1980; 21: 370-5
36. Dillon A. P. Esophagus. In: Oldham K.T, Colombani P. M, Foglia R. P, Skinner M. A. (eds) *Principles and practise of pediatric surgery* Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1023-39

37. Karnak I, Tanyel FC, Buyukpamukcu N, Hicsonmez A. Combined use of steroid, antibiotics and early bougienage against stricture formation following caustic esophageal burns. *J Cardiovasc Surg.* 1999; 40: 307-10.
38. Anderson KD, Acosta JM, Meyer SM, Sherman NJ. Application of the principles of myotomy and strictureplasty for treatment of esophageal strictures. *Jour. Of Pediatric Surg.* 2002; 37: 403-6.
39. Tiryaki T, Livanelioglu Z, Atayurt H. Early bougienage for relief of stricture formation following caustic esophageal burns. *Pediatr Surg Int.* 2005; 21:78-80.
40. Han Y, Cheng QS, Li XF, Wang XP. Surgical management of esophageal strictures after caustic burns: 30 years of experience. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2846-49
41. Mamade RC, De Mello Filho FV. Ingestion of caustic substances and its complications. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med.* 2001; 119:10-15.
42. Gunaydın M, Yıldız L, Rızalar R. Deneysel korozif özofagus yanıklarında intralezyonel uzun etkili kortikosteroid uygulamasının etkisi. *Çocuk Cerrahisi* 1997; 11:15-19.
43. Gurib-Fakim A. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow *Molecular Aspects of Medicine* 2006; 27:1–93
44. Gehanno P, Guedon C. Inhibition of experimental esophageal lye strictures by penicillamine. *Arch Otolaryngol.* 1981;107:145-49.
45. Lui AJ, Richardson MA. Effects of n-acetylcysteine on experimentally induced esophageal lye injury. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1985;94:477-82.

46. 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;29:1425-8.
47. Bingöl-Kologlu M, Tanyel FC, Müftüoğlu S et al. The preventive effect of heparin on stricture formation after caustic esophageal burns. *J Ped Surg.* 1999;34:291-4.
48. [Yukselen V](#), [Vardar E](#), [Yukselen O](#) et al. Infliximab in experimental alkali burns of the oesophagus in the rat. [Acta Gastroenterol Belg.](#) 2008; 71:21-6.
49. Hiradfar M, Khorram B. Multiple streptococcus milleri cerebral abscesses after repeated esophageal caustic stricture dilation. *j.jpedsurg.*2008.01.020
50. Madden J. W, Davis W. M, Butler C, Peacock E. E. Experimental esophageal lye burns. Correcting established strictures with betaaminopropionitrile and bougienage. *Ann Surg.* 1973;178:277-284.
51. Yapıcı S. Deneysel kimyasal özofagus yanık modelinde dekspantenol ve bir rho-kinaz enzim inhibitörü olan y-27632 ile tedavinin yara iyileşmesi üzerindeki etkileri (Uzmanlık Tezi). Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi 2008
52. Gunel E, Caglayan F, Caglayan O, Canbilen A, Tosun M. Effect of antioxidant therapy on collagen synthesis in corrosive esophageal burns. *Pediatr Surg Int* 2002; 18:24-7
53. Arnaud C, Choux R, Assadourian R. Influence of epidermal growth factor and interferon g on healing of oesophageal burns in the rat. *British J Surg* 1994; 81:395-398,
54. Bingöl-Kologlu M, Tanyel CF, Müftüoğlu RN. The preventive effect of heparin on stricture formation after caustic esophageal burns. *J Pediatr Surg* 1999; 34 :291-94,

55. Kılıçaslan H. Koroziv özofagus yanıklarında "dimethyl sulfoxide (dmso)" in histopatolojik bulgular üzerine etkisi. (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2005

56) Pul N, Yilmaz N, Deger O, Gurses N. Indomethacin for prevention of stricture formation due to alkali induced corrosive esophageal burns in the rat. *Pediatr Surg Int* 1990; 5:416-417.

57) Hugh T.B, Kelly M.D: Corrosive Ingestion and the Surgeon, *J Am Coll Surg* 1999;189: 508-22,

58) Howell JM, Dalsey WC, Hartsell FW, Butzin CA. Steroids for the treatment of corrosive esophageal injury: a statistical analysis of past studies. *Am J Emerg Med* 1992; 10:421-5,

59) Oakes DD. Reconsidering the diagnosis and treatment of patients following ingestion of liquid lye. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21 :85-6

60) Tatlı D. Deneysel koroziv özofagus yanıklarında keratinosit büyüme faktörünün (palifermin) etkinliği (Uzmanlık Tezi). Zonguldak: Zonguldak Kara Elmas Üniversitesi; 2009

61) Karabul M. Deneysel özofagus yanığında ibuprofenin etkileri (Uzmanlık Tezi). Denizli: Pamukkale üniversitesi, 2008

62) Hoşver E. Özofagus yanığına bağlı darlığın önlenmesinde kitozanın etkinliğinin epidermal büyüme faktörü (egf) ile karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). Adana: Çukurova Üniversitesi; 2010

63) İrşi C. Koroziv Özofagus yanıklarında resveratrolün inflamasyon ve striktür oluşumu üzerine etkilerinin deneysel olarak araştırılması. (Uzmanlık Tezi) Malatya: İnönü Üniversitesi; 2007

64) Aysan E, Bektas H, Ersoz F et al. Effects of contractubex on the prevention of postoperative peritoneal adhesion Journal of Surgical Research. 2010;164: 193–7

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bir insanın hayata nasıl bakması gerektiğini kendisinden öğrendiğim değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hasan DOĞRUYOL'a

Çalışmanın her noktasında önerileri ile bana yön veren tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Arif Gürpınar'a

Çocuk cerrahisi pratiğinde akademik düşünce, operasyon teknikleri ve hasta takibi konularında sabırla beni eğiten hocalarım Sayın Prof. Dr. Emin BALKAN, Prof. Dr. İrfan KIRIŐTIOĐLU ve Prof. Dr. Nizamettin KILIÇ'a

Titizlik ve özveri ile çalışmanın histolojik değerlendirmesini yapan Sayın Dr. Aysun YERMEZLER ve Prof. Dr. Semiha ERSOY'a

Mesai saatlerimde bana her zaman destek olan Çocuk Cerrahisi Kliniği ve Ameliyathanesi hemőire ve personeli arkadaşlarıma

Çalışmanın yapılması sırasında desteklerini esirgemeyen Vet. Faruk KÜÇÜKYILDIZ, Dr. Deniz BAĐDAŐ ve Deney Hayvanları Yetiőtirme Merkezi çalıőanlarına

Manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim ailem ve biriciğim anneannem Sultan ERTÜRK'e

Hayatı yaşanır kılan, yegane dayanağım; eőim Hacer Özlem MERCAN'a

Sonsuz őükranlarımı sunuyorum.

Dr. Mehmet Hilmi Mercan

ÖZGEÇMİŞ

Mehmet Hilmi MERCAN

1976 yılında Afyonkocatepe'de doğdu

1987 yılında Afyon Kadınana İlkokulu

1994 yılında Afyon Kocatepe Anadolu Lisesi

2001 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu.

2001-2005 yılları arasında Rize Fındıklı Verem Savaş Dispanseri'nde pratisyen hekim olarak çalıştı.

2002-2003 yıllarında Tunceli 4. Komando Tugayı 2. Komando Taburu'nda tabur tabibi olarak askerlik görevini tamamladı.

2006 yılında Uludağ Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak atandı.