



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KOROZİV ÖZOFAJİTE SEKONDER GELİŞEN ÖZOFAGUS DARLIKLARI
ORAL EXTRACTUM CEPAE SÜSPANSİYON İLE ÖNLENEBİLİR Mİ?**

Dr. Yusuf ÇALIŞKAN

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2013



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KOROZİV ÖZOFAJİTE SEKONDER GELİŞEN ÖZOFAGUS DARLIKLARI
ORAL EXTRACTUM CEPAE SÜSPANSİYON İLE ÖNLENEBİLİR Mİ?**

Dr. Yusuf ÇALIŞKAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Arif GÜRPINAR

Bursa–2013

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Extractum Cepae.....	20
Gereç ve Yöntem.....	22
Bulgular.....	27
Tartışma ve Sonuç.....	38
Kaynaklar.....	47
Teşekkür.....	51
Özgeçmiş.....	52

ÖZET

Koroziv madde içimi çocuk yaş grubunda sıkça rastlanan, önlenebilir bir travmadır. Travmanın uzun dönemde en önemli morbidite ve mortalite sebebi özofagus striktürüdür. Çalışmamızın amacı, extractum cepae'nin özofagus hasarı sonrası iyileşme döneminde olası striktürlerin önlenmesindeki etkinliğinin araştırılmasıdır.

Çalışmada deney modeli olarak, Gehanno ve Guedon tarafından tarif edilen yöntem, 30 adet Wistar albino sıçan üzerinde uygulandı. Özofagus hasarı %10 NaOH ve %1 monoetanolamin karışımının %80'lik çözeltisi ile oluşturuldu. Denekler; kontrol (n:10), tedavi (n:10) ve sham (n:10) olarak 3 gruba ayrıldı. Sham grubunda koroziv özofagus hasarı oluşturulmadı. Kontrol grubundaki deneklere koroziv madde uygulanması sonrası tedavi verilmezken, tedavi grubuna hazırlanan extractum cepae suspansiyon oral olarak verildi. Sonuçlar, histopatolojik veriler ve deneklerin canlı ağırlık artışları ile değerlendirildi.

Gruplar çalışma sonunda canlı ağırlık artışı yönünden karşılaştırıldığında tedavi grubundaki ağırlık artışının, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptandı. Histopatolojik değerlendirmede; submukozal ödem, submukozal kollajen birikimi, muskularis mukoza hasarı, muskuler atrofi, intramuskuler kollajen birikimi ve mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu parametreleri kullanıldı. Gruplar arasında; submukozal ödem, submukozal kollajen birikimi, muskularis mukoza hasarı ve muskuler atrofi açısından anlamlı fark saptandı.

Extractum cepae, özofagus yanığı sonrasında deneklerin canlı ağırlık artışının sağlanmasında ve yanık bölgesinde oluşacak olan aşırı kollajen birikimini önlemede etkilidir. Extractum cepae, tedavideki etkinliği, düşük yan etki, düşük maliyet ve kullanım kolaylığı nedeniyle, koroziv özofagus yanığındaki tedavi basamaklarında birinci seçenek olmaya adaydır.

Anahtar Kelimeler: Koroziv özofajit, extractum cepae, çocuk.

SUMMARY

Can Esophageal Strictures Secondary To Corrosive Esophagitis Prevent By Oral Extractum Cepae Suspension?

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

In this study, the corrosive esophagus experimental model that defined by Gehanno and Guedon et al was used with 30 wistar albino rats. Esophageal injury created by 80% solution of 10% NaOH and 1% monoethanolamine. The subjects divided three groups; control (n:10), treatment group (n:10) and sham group (n:10). The sham group was not injured by corrosive. Extractum cepae suspension was given with nutrients daily for treatment group for 21 days. In control group, was not. 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. Histopathologic evaluation was performed for submucosal edema, submucosal collagen deposition, muscularis mucosa injury, muscular atrophy, intramuscular collagen deposition and mononuclear cell infiltration. There was significant difference in submucosal edema, submucosal collagen deposition, muscularis mucosa injury and muscular atrophy between control and treatment groups.

The extractum cepae is effective on weight gain of subjects' body and prevent collagen deposition in injured area. The extractum cepae is a

candidate of first step treatment of corrosive esophageal injury because of it's success on therapy, low side effects, low costs and ease of use.

Key words: Corrosive esophagitis, extractum cepae, child.

GİRİŞ

Asit ve alkali maddelerin içilmesi ile özofagusta oluşan yanıklara koroziv özofagus yanığı ve bunun önemli komplikasyonlarından biri olan darlığa da koroziv özofagus darlığı adı verilir.

Koroziv özofagus hasarı, oluşumu ve sonuçlarına bakıldığında gelişmekte olan ülkelerin şartlarından kaynaklanan, önlenabilir 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 veya açıkta satılan ve içeriği tam belli olmayan bu kimyasalların, ekonomik kaygıları nedeniyle en ucuzu arayan ailelerin pet şişelerde satın almaları ve evlerinde bulundurmaları koroziv maddeye maruziyetin temel hazırlayıcı nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl binlerce çocuk özofagus yanıkları ve komplikasyonlarının etkisi altındadır. Gelişmiş ülkelerde ailelere yazılı ve görsel eğitim programlarının uygulanması, paketleme ve saklamada koruyucu önlemlerin alınması ve güçlü koroziv maddelerin serbestçe satılmasına çeşitli yasal kısıtlamaların getirilmesi ile koroziv özofagus yanığı sıklığının %75 oranında azaldığı bildirilmektedir (1-3). Koroziv ajanlar ile ilgili bilinen ilk kanuni düzenleme 1927 yılında Amerika Federal Hükümeti tarafından yapılmıştır (4).

Koroziv madde alımı % 80 oranında 5 yaşın altında görülmekte ve bunların %55-60'ını erkek çocuklar oluşturmaktadır. Hareketli ve meraklı yapıları ile her şeyi tatma eğiliminde olan çocuklarda, bu durum genellikle kaza sonucu ortaya çıkmaktadır (1-5). Adölesan ve erişkinlerde ise intihar amacı ile koroziv madde alımı olmakta ve bu duruma kızlarda daha sık rastlanılmaktadır (1).

Koroziv alımlarının %20-40'ı özofagus hasarı ile sonuçlanmaktadır (6, 7). Hasarın derecesi maruz kalınan ajanın alkali ya da asit olması, maruz

kalınan süreye bağlı mukozal yanıktan tam kat nekroza kadar uzanmaktadır. Hidroklorik asit dışında tüm asitler koagülasyon nekrozu oluştururken, alkali ajanlar likefaksiyon nekrozuna neden olurlar. Alkalilerin oluşturdukları hasar, doku derinliklerine ulaşabilirken asit ajanların hasarları genellikle yüzeyledir (8, 9).

Koroziv özofagus yanığı nedeniyle oluşan darlıkların tedavisi 1700'lü yıllarda başlamıştır. O yıllarda antegrad özofagus dilatasyonu amacıyla yağlanmış balina kemiği gibi ilkel enstrumanlar kullanıldığına dair bilgiler bulunmaktadır. 1837 yılında kauçuğun sertleştirilmesi ile ilk kauçuk dilatatörler üretilmiştir. 1895 yılında bizmut macununun bulunması ile kontrastlı radyolojik çalışmalar yapılabilmiş ve 1902 yılında Chevalier Jackson'un distalden aydınlatmalı özofagoskobyu icat etmesi ile koroziv özofagus yanıklarında yeni bir dönem başlamıştır. Böylece özofagus yaralanması ile başvuran hastalarda erken dönemde tanı konulabilmiş ve tedavilerinde yeni yöntemler uygulanabilir olmuştur. Antibiyotiklerin 1940'larda, steroidlerin de 1950'lerde tedaviye eklenmesi ve yaralanmanın erken dönemlerinde profilaktik dilatasyon yapılmaya başlanması ile darlık olgularının insidansında belirgin azalma gözlenmiştir (10-12).

Koroziv maddelerin içimi sonrasında morbiditesi en yüksek komplikasyon özofageal darlık gelişmesidir. Cerrahi kliniklerinde temel tedaviler gelişen darlığın düzeltilmesi yönündedir. 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. Halen temel tedaviyi dilatasyonlar ve replasman cerrahileri oluşturmaktadır.

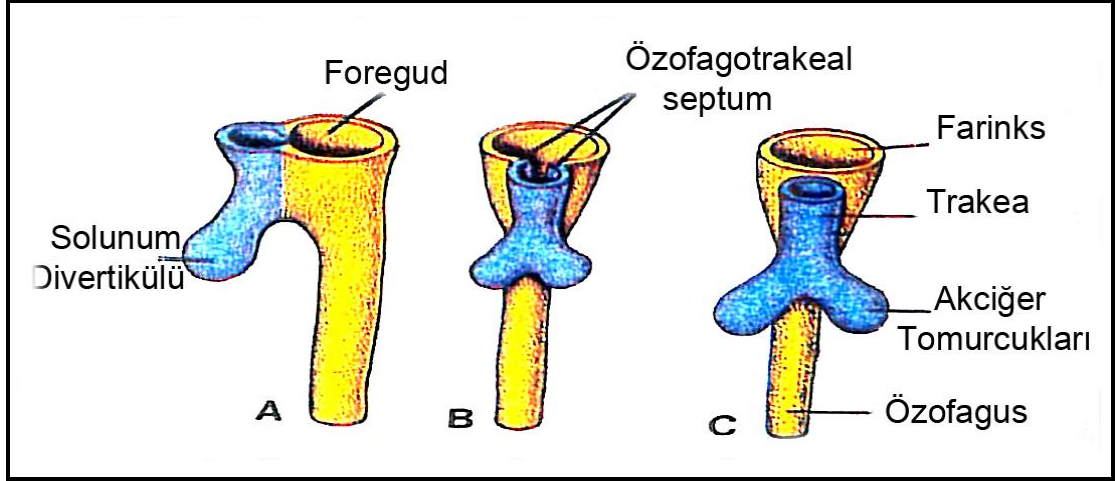
Tedavi protokollerinin halen tartışmalı olduğu ve belirli bir standarta oturtulamamış olan korozive sekonder gelişen özofagus darlıklarının önlemesine yönelik yaptığımız çalışmada, "özofagusta yanığa sekonder oluşacak olan skar ve darlığın henüz oluşmadan engellenebilmesi mümkün müdür?" sorusunun cevabını aradık. Kliğimizde daha önceden bu soruna

yönelik yapılmış olan başka bir çalışmada, Contractubex® jel isimli preparat kullanılmış ve sıçanlarda koroziv özofajite sekonder gelişen skar ve darlık oranında azalma olduğu gösterilmiştir (13). Contractubex® jel isimli preparatın etken maddesi olan "Extractum Cepae"nin oral formunun oluşturulması ve koroziv özofajite sekonder oluşacak olan skar ve darlığın engellenmesindeki etkinliğini araştırmayı amaçladık. Nihai hedefimiz koroziv madde içimine maruz kalmış olguların cerrahi müdahale gereksinimini azaltarak, günlük aktivitelerini ve yaşam kalitesini bozmayacak bir tedavi protokolü oluşturmaktır.

1.Genel Bilgiler

1.1 Özofagus Embriyolojisi

Embriyo 3 haftalık iken faringeal barsak ile ön barsağın birleşim yerinin ventral duvarında trakeobronşial divertikül belirir. Bu sırada embriyo 3 mm boyutundadır ve 10 adet somit görülebilmektedir. Özofagotrakeal septum özofagusun dorsal kesiminde endodermal hücrelerin birleşmesi ile oluşur. Böylece ön barsağın proksimal kısmının ventralinden primordial hava yolları ile dorsalinden özofagus gelişmeye başlar (Şekil-1). İki ayrı kanal haline gelen ancak hala birbiriyle devamlılık gösteren tek bir tüp halindeki özofagus ve trakea bir yandan boyca uzarken bir yandan da birbirlerinden ayrılır. Ayrılma süreci gestasyonun 36. gününde tamamlanır.



Şekil-1: Özofagusun embriyolojik gelişimi (14).

Özofagus ve trakea'nın birbirinden ayrılarak bağımsız organlar haline gelebilmeleri büyüme hızlarındaki fark, hücresel farklılaşma ve doğru zamanlı bir apoptozis ile mümkün olmaktadır ve bunların da "sonic hedgehog-gli" sinyalizasyon yolu üzerinden notokord tarafından belirlendiği sanılmaktadır (15). Özofagus epitel ve bezleri endodermden gelişirken strüktürel yapısı foregut mezeneşimal dokusundan gelişmektedir. Epitel hızla proliferasyon olurken 4. hafta sonrasında lümen tamamen kapanmakta ancak 8. hafta sonunda içi boş organ haline almaktadır (14).

1.2 Özofagus Histolojisi

Özofagusun yapısı diğer gastrointestinal yapılardan serozasının olmaması ile ayrılır. Bunun dışında duvar yapısı ve yapıyı oluşturan katmanların düzeni diğer lümenli organlardan farklıdır. Mukoza tabakası, submukoza, kas tabaka ve adventisya tabakası olmak üzere 4 tabakadan oluşmuştur (14, 16).

Tunica Mucosa: Özofagusun lümeni mukozayla ve bu mukoza, çok katlı ve non-keratinize yassı epitel ile döşelidir. Mukozada özofagokardiak bez olarak adlandırılan alveolar seröz bezlere cartilago cricoidea ile 5. trakeal halka arasında rastlanır. Hipofarinks ve özofagus arasındaki geçiş kolayca fark edilmez. Özofagusun proksimal kısmında lümeni kaplayan mukoza

makroskopik olarak kırmızımsı bir renkte görülür. Özofagusun alt üçte birlik kısmına inildikçe mukozanın rengi giderek soluklaşır. Özofagus mukozasının düzgün yüzeyi, daha koyu renkli ve kabarık mide mukozasından rahatlıkla ayrılabilir. Özofagusun yassı epiteliyle midenin kolumnar epiteli arasındaki geçiş, objektif olarak tanınabilen referans noktasıdır ki buraya Z hattı denir (16). Normalde bireylerde Z hattı alt özofagus sfinkterinin bulunduğu seviyededir. Mukoza tabakası; lamina propria, lamina muscularis ve tela submucosadan oluşur.

Lamina Propria: Midenin lamina propriasına benzer şekilde, özofagus mukozasının lamina propriası da gözenekli, elastik ve kollajen lif ağından oluşan esnekliği az, hücreden fakir gevşek bağ dokusundan meydana gelir. Farinkste ince bir tabaka halinde olan lamina propria özofagusta daha hacimlidir ve küçük kan damarlarını, terminal lenfatikleri, folikülleri, müköz tip özofageal bezleri ve terminal özofagusta da kardiya bezlerini andıran bezleri içerir.

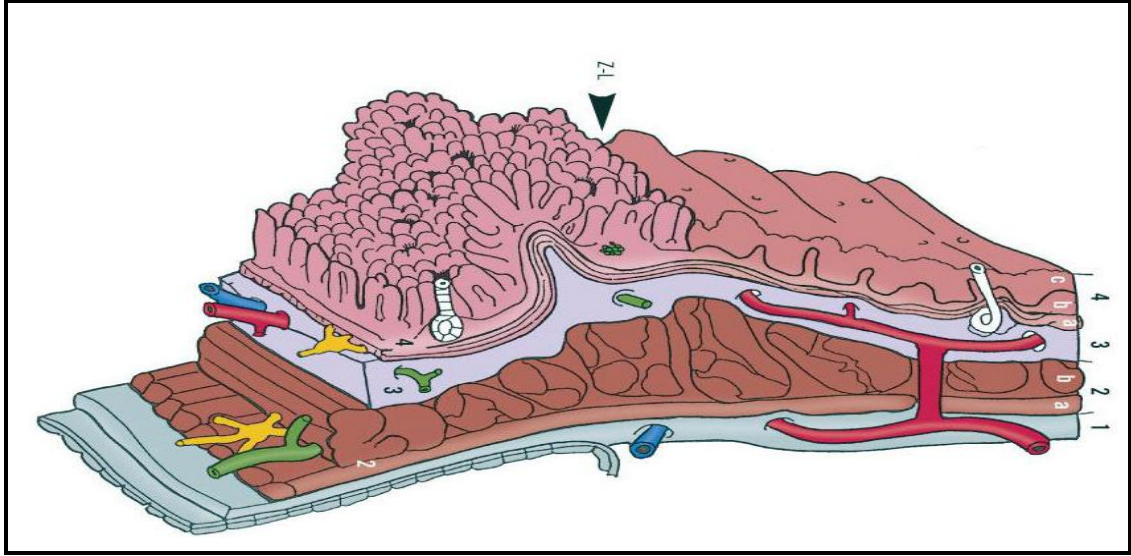
Lamina Muscularis: Özofagusun 1/3 üst bölümünde bulunmaz. Mukozanın lamina muscularis tabakası kısa düz kas liflerinden oluşmuş ince bir tabakadır ve pharyngoesophageal bileşkenin 6-8 mm aşağısından başlar. Bu kas demetleri özofagus duvarı boyunca transvers doğrultuda yerleşmişlerdir. Mukozal katlantılar hipofarinkste oblik bir düzende bulunur. Pharyngoesophageal bileşkenin hemen altında bu düzende bir değişiklik meydana gelir ve lamina muscularis mukozal katlantıları lümeneye doğru 3 ya da 4 adet geniş, longitudinal katlantı oluşturur. Özofagusun alt ucunda da yapısal değişiklikler meydana gelir. Burada büyük boyutlara ulaşan lamina muscularis, kasıldığında dalga şeklini alan çok sayıda küçük transvers katlantı oluşturur. Endoskopi sırasında özofagus lümenine hava verildiğinde duvar genişler ve bu katlantılar gözden kaçır (16, 17).

Tela Submucoza: Tela submucosa tabakası, mukozayla kas tabakası arasında yer alır. Farenksteki tela submucosa, aponevroz işlevi gören sağlam bir kılıftır ve mide ile özofagus duvarındaki daha gevşek yapıdaki tabakadan farklıdır. Bu yerleşimdeki tela submucosanın yapısını elastik ve

kollajen lifler içeren bağ dokusu, kapiller damarlar, lenfatik kanal ağı, submukozal sinir ağı ve derin müköz bezler oluşturur (16, 17).

Tunica Muscularis: Kalın kas tabakası, gıdanın mideye ilerletilmesinde önemli rol oynar. Baş aşağı durumdayken bile yutma işlemi, musküler tabaka kontraksiyonlarıyla yer çekimine karşı gerçekleşebilir. Özofagus duvarında içte sirküler, dışta longitudinal olmak üzere iki farklı kas tabakası bulunur. Longitudinal kas tabakası cartilago cricoideanın üst kenarından ve m. arytenoideayı örten sağlam bir submukozal doku olan tendo cricoesophageusdan kaynaklanır. Longitudinal kaslar, özofagus duvarını kesintisiz olarak saran çok sayıda, yassı, ince kas demetlerinden oluşmuştur. Kas lifleri özofagustan aşağıya doğru mide girişine kadar uzun bir mesafe kat eder. Bu kas lifleri midenin ön ve arka duvarlarında kısmen transvers şekilde seyrederek. Longitudinal kaslar özofagogastrik bileşmeden sonra mide duvarındaki kaslarla devam eder. Sirküler kaslar, farenks kaslarının en aşağıdaki parçası ve yutmanın istemli kontrolünün en alt noktası olan m. cricopharyngeusun devamıdır. Cartilago cricoidea seviyesinden başlar ve özofagusu tümüyle sararak aşağı doğru devam eder. Bu kaslar özofagusun hiçbir yerinde kapalı halka şeklinde değildir ve uçları üst üste binmiş halkalar halindedir. Özofagusun alt ucuna doğru sirküler tabakanın iç yüzünde, mukoza ve submukoza kaldırıldıktan sonra bunların altında görülebilecek olan biraz daha farklı, iplik benzeri kas lifleri vardır. Bunlar; kısa, ince, seyrek ve düzensizce dağılmış, X veya Y şeklinde sonlanan liflerdir. Fakat bu lifler hiçbir zaman devamlılık gösteren bir tabaka ve fasiküler bir ağ oluşturmaz (16, 17).

Tunica Adventisya: Gevşek bağ dokusundan oluşan bu katman özofagusu en dıştan örterek çevre dokulara bağlar. Abdominal özofagusu ise periton sarar. Serozası olmayan özofagusun perforasyon olması diğer seroza ile kaplanmış organlara göre daha kolaydır ve perforasyonlar ile mediastinit gelişme ihtimali yüksektir.



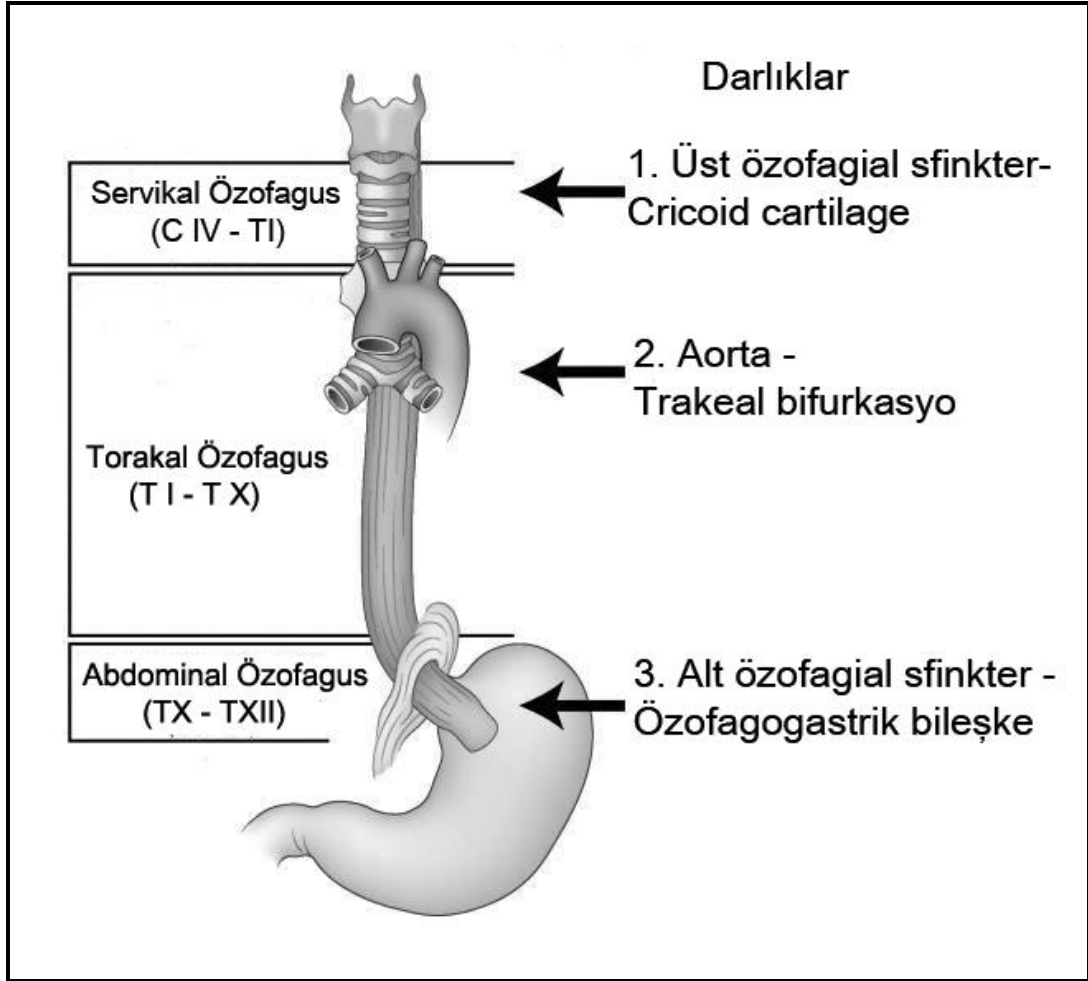
Şekil-2: Özofagusun katmanları ve Z çizgisi: 1- Tunica adventisia; 2- Tunica muskularis; (a) longitudinal ve (b) sirküler kaslar 3- Tela submukoza 4- Tunica mukoza (a) muskularis mukoza, (b) lamina propria mukoza, (c) epitel. Ok: Z çizgisi (17).

1.3 Özofagusun Anatomisi

Özofagus sindirim sisteminin farenksten sonra gelen mediasten ve diyaframı geçtikten sonra kardiya bölgesinde mideyle birleşen dinamik, musküler ve tübüler bir organdır. Serozası olmayan dar bir musküler tüp olan özofagusun üst sınırı krikoid kıkırdağın alt sınırından geçen yatay düzlemden başlar. Bu plan altıncı servikal vertebra hizasına uymaktadır. Özofagusun alt sınırı mide ile birleştiği yerdir. (11. torakal vertebra hizası) Özofagusun uzunluğu yenidoğanda 9-10 cm'dir. Çocuklarda özofagus boyutları ilk yıl ikiye katlanıp yaş ile birlikte artmaktadır. Özofagus; servikal, torakal ve abdominal olmak üzere üç kısma ayrılır. Olası replasman cerrahileri öncesi özofagus boyutları ilgili segmente uyan omur yükseklikleri kullanılarak hesaplanır (16-18).

Özofagusun üç yerinde darlık vardır (Şekil-3). Bu bölgelerde gıdalar bir süre bekler. Bu yüzden, koroziv maddeler özellikle bu bölgelerde daha fazla yanığa neden olurlar. Üst kısımdaki darlık krikofarengel kas tarafından oluşturulur. Ortalama lümen çapı 1.5 cm'dir ve özofagusun en dar yeridir. İkinci darlık, sol ana bronşun aortik arkı çaprazladığı bölgeye komşu

özofagus kısmındadır. Ortalama lümen çapı 1.6 cm'dir. En alttaki darlık, diyafram hiatusundadır ve alt özofagus sfinkter mekanizması tarafından oluşturulur. Burada özofagusun lümen çapı değişkendir ve 1.6-1.9 cm arasında ölçülmüştür. Normal kasılmalarla yavaş geçiş sağlandığından, yiyeceklerin yutulması sırasında bu bölgelerde bekleme olabilir.



Şekil-3: Özofagusun fizyolojik darlıkları ve vertebralara göre seviyeleri (22).

Servikal Özofagus: Altıncı servikal vertebra hizasından ikinci torakal vertebra hizasına kadar uzanan kısımdır ve 0,5 cm sola deviyeye halde seyreder. Komşulukları önde trakea, arkada fasya prevertebralis, yanlarda nervi laryngeus recurrens, carotis kılıfları ve sol yanda tiroid bezinin sol

lobudur. Trakea ile yakın komşuluk nedeniyle özofagus perforasyonu durumlarında trakeoözofageal fistüller görülebilir (16, 18).

Torakal Özofagus: Üst sınırı sternumun incisura jugularisinden geçirilen yatay bir plan, alt sınırı ise diyaframın hiatus esophageusundan geçirilen yatay bir plan ile gösterilebilen, 2. ve 10. torakal vertebralar arasında uzanır. Posterior, aynı zamanda superior mediastende yer alır. Bu kısım arkada; 5. torakal vertebra düzeyine kadar direkt olarak göğüs omurlarının önünde bulunur, daha aşağıda aorta thoracica, ductus thoracicus, vena azygos, vena hemiazygos, sağ yanda arteria intercostales, sempatik sistemin pars thoracica'sı, sol yanda arteria subclavia sinistra, arteria carotis communis sinistra ile komşuluk yapar. Aort ile yakın komşuluğu nedeniyle koroziv maddelere veya diğer nedenlere bağlı özofagus perforasyonu durumlarında aorta-özofageal fistüller görülebilir (16, 18).

Abdominal Özofagus: Özofagus diyaframın arka kısmında 10. torasik vertebra hizasındaki hiatus esophageus adı verilen delikten geçerek karın boşluğuna girer. Bu parçanın üst sınırı hiatus esophageus'tan geçirilen yatay bir plan, alt sınırı ise 11. torasik vertebra hizasından geçirilen yatay plandır. Abdominal özofagus, arkada aorta abdominalis ve turuncus vagalis posterior, sağda karaciğerin lobus caudatusu, solda midenin fundusu, önde karaciğerin lobus hepatis sinisterin arka yüzü ve turuncus vagalis anterior ile komşuluk yapar. Abdominal özofagusun ön ve yan tarafları periton ile kaplıdır (16,18).

Özofagusun Damar ve Sinirleri

Özofagusun kendine özgü arter, ven ve lenfatikleri yoktur. Damarları çevre organların arter, ven ve lenfatiklerinden kaynaklanır. Özofagusun servikal kısmı, a. thyroidea inferior, torakal kısmı aort ve bronş arterlerinin özofagusu ait dallarından, abdominal kısmı ise a. gastrica sinistra ve a. phrenica abdominalis sinistra'dan beslenir.

Özofagusun venleri submukoza ve özofagusun dışında olmak üzere iki yerde ağ yapar. Bu ağlardan gelen venöz kan v. thyroidea inferior, v.

azygos ve v. hemiazygos aracılığı ile v. cava superior'a, özofagusun en alt kısmına ait venöz kan ise v. gastrica sinistra aracılığı ile v. porta'ya dökülür.

Özofagusun lenfatikleri kas tabakasını delip özofagus duvarı içerisinde uzunlamasına bir seyir gösterir. 1/3 üst kısmın lenfatikleri derin servikal, 1/3 orta kısmın lenfatikleri mediastinal, 1/3 alt kısmın lenfatikleri ise çölyak lenf düğümlerine akar.

Özofagusun sınırları hem iki vagustan hem de sempatik zincirden gelir. N. laryngeus recurrens'ler özofagusun 1/3 üst bölümündeki çizgili kasların innervasyonundan sorumludur. Bu üst bölüm aynı zamanda 9, 10, 11. kafa çiftlerinden ve sempatik zincirden dallar alır. Parasempatikleri n. vagus'tan gelir ve özofagusta peristaltizmi ve bezlerin salgılarını artırıcı etki yapar. Sempatikleri ise truncus sympaticus'un pars thoracica'sından gelir. Sempatik uyarı gastrointestinal sistemde sekresyon ve motor aktivitede inhibisyona, sfinkterlerde ve kan damarlarında kontraksiyona neden olur.

1.4. Özofagusun Fizyolojisi

Özofagus, besinleri ağız boşluğundan mideye ulaştırmakla görevli tübüler bir organdır. Bu işlevi koordineli peristaltik kasılmalar sayesinde yerine getirir. Yutma fonksiyonu ile ilgili temel veriler özofagusun manometrik incelemeleri ile elde edilmiştir. Yutma işlemi orofarinkste başlatılıp pons ve medulla oblongata tarafından yönetilen özofagusun peristaltik kasılmaları ile başlar.

Ağız içindeki besin fasial sinir, glossofarengial sinir ve vagus sinirinin uyarılmasıyla ağız gerisine istemli olarak itilir. Böylece farengial kaslarda besini özofagusa itecek istemsiz kasılma hareketi başlar. Kasılma başlamasıyla solunum inhibe olur ve glottis kapanır. Üst özofageal sfinkter gevşer ve besin özofagusa geçer. Sfinkterin alt bölgesinde besinler 3-5cm/sn hızla mideye doğru ilerler. Bu iletiyi sağlayan peristaltik kasılmalar ve yerçekimidir. Primer peristaltik hareket yutma merkezinden kaynaklanan vagal lifler tarafından kontrol edilir.

İstirahat halinde 10-20 mmHg basınçla kapalı halde bulunan alt özofageal sfinkter peristaltik dalga ile açılır. Sfinkterin gevşemesinde vagal

liflerin innerve ettiği internöronlardan salınan adenozin trifosfat, nitrik oksit ve vazoaktif intestinal polipeptit rol oynar. Primer peristaltik hareketlerle besinlerin tamamı mideye ulaştırılmazsa lümen içi gerginlik tarafından uyarılan özofagus duysal liflerinden kaynaklanan sekonder peristaltik dalgalar başlar. Bu hareketler özofagusun intrinsek nöronları ile kontrol edilir. Bu dalgalar, besinler mideye ulaşınca kadar devam etmektedir. Ayrıca bu dalgalar reflü ile özofagusa gelen mide içeriğinin temizlenmesini de sağlamaktadır. Tersiyer peristaltik dalgalar, lokalize, segmental ve nonperistaltik dalgalardır.

Özofagogastrik bileşke besinlerin mideye geçişine izin veren ancak tekrar özofagus içine dönmesini engelleyen bir yapıdadır. Peristaltizm belli bir noktaya geldiğinde alt özofageal sfinkter gevşemekte, böylece besinler bir engelle karşılaşmadan mideye ulaşmaktadır (19-21).

1.5. Özofagusta Korozyon Oluşumu ve Yara İyileşmesi

Güçlü asit ve alkali maddelerin yanlılıkla veya intihar amaçlı içilmesi ile özofagusta oluşan yanıklara koroziv özofagus yanığı ve bunun önemli komplikasyonlarından biri olan darlığa, koroziv özofagus darlığı adı verilir. Ciddi özofagus yanıklarının en önemli sebebi hem sıvı hem de granüler formda satılan alkali maddelerdir. Evlerde kullanılan çamaşır suyu, bulaşık deterjanları ve çeşitli temizleyici maddeler orta derecede alkali olan ve sıklıkla içilen koroziv maddelerdir. Genellikle bu maddeler ile olan yaralanmalar özofageal mukoza ile sınırlıdır, ciddi nekroz ve darlık oluşturmazlar (23,24). Koroziv özofajit tablosunun % 75-90'ından KOH, NaOH ve sodyum hipoklorit gibi kuvvetli alkaliler, % 15'inden asitler sorumludur. 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 (11, 31, 32).

Koroziv madde alımlarının yaklaşık %20-40'ı özofagus hasarı ile sonuçlanmaktadır ve bunların da %12-35'inde striktür meydana gelmektedir.

Ciddi yanığı olan hastalarda striktür oranının % 50'nin üzerine çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur (6-8, 25, 26).

Çocuklarda koroziv madde içiminin yaklaşık %15'inden asitler sorumludur. Bu maddeler; pil, endüstriyel temizlik maddesi ve metal levha yapımında kullanılan sülfürik asit, tuvalet temizleyicisi olarak kullanılan hidroklorik asit, fosforik asit, boya inceltmede kullanılan oksalik asittir. Asit madde içimi sonrası % 6-20 oranında yanık oluşmaktadır. Alkali maddelerle karşılaştırıldığında, bu düşük oranın nedeni özofagusun hafif alkaleen pH'ı ve bu maddelerin hızlı geçiş zamanına sahip olmalarıdır.

Beyazlatıcılar koroziv özofajit oluşturan diğer bir grup ajanlardır. İçlerinde sodyum hipoklorit, hidrojen peroksit, kalsiyum hipoklorit, sodyum hidroksit vardır. Piyasada yaygın olarak bulunup kullanılmalarına rağmen düşük konsantrasyonları nedeniyle asit ve diğer alkalilere göre daha az mortalite ve morbidite oranına sahiptir. Termal olarak aktif maddeler ise (sıcak ve soğuk gıdalar) karına seviyesinde dar bir alanda yanık oluştururlar (27-30).

Tablo-1: Sık karşılaşılan koroziv maddeler.

Koroziv ajan	Tip	Ticari Formu
Alkaliler	Sodyum Hidroksit	Lavabo açıcı Piller
	Potasyum Hidroksit	Yağ çözücü
	Sodyum Karbonat	Sabun Yapımı
Asitler	Sülfürik asit	Piller Metal kaplamalar
	Oksalik asit	Tiner
	Hidroklorik asit	Çözücüler Metal kaplamalar
	Fosforik asit	Tuvalet temizleyiciler
Amonyak	Amonyum Hidroksit	Ev temizleyiciler
Deterjanlar	Sodyum hipoklorid	Ev temizleyiciler Ağartıcılar
Kristaller	Potasyum permanganat	Saç boyası

1.5.1 Özofagus Yanığının Fizyopatolojisi

Gastrointestinal sistemdeki hasarın derecesi içilen maddenin konsantrasyonuna, miktarına, fiziksel şekline ve mukozayla temas süresine bağlıdır. Kristal haldeki koroziv maddeler muköz membranlara yapışmaya meyillidir ve genellikle orofarinks ve üst özofagusta yanıklara neden olurlar (23). Asit solüsyonlar, acı tatlarından ve temas sonrası yakıcı etkilerinden dolayı, intihar girişimleri dışında, hemen çıkarılmaya çalışılırlar. Asitlerin aksine alkali solüsyonlar, tatsız ve kokusuz oldukları için koruyucu refleks uyarılmadan yutulurlar. Özofagusun faringeal ve servikal parçalarının güçlü kas yapıları nedeniyle yutulan sıvı buradan hızla geçer ve genelde ilk derin yanık torakal özofagusun başında sternal çentik hizasında görülür. İkinci derin yanık bronkoartik darlıktan geçerken oluşabilir. Ancak çocuklarda bu olay genelde kaza olduğundan dolayı yutulan miktar sınırlıdır ve özofagus dokusu ile birleşerek orta özofagus seviyesinde tükenir (33-35).

Asit ve alkali ajanların yaptığı hasar oluşum ve sonuç bakımından birbirinden farklıdır. Asitler; özofagusun skuamoz epitelinin aside dirençli olması, visköz alkali solüsyonlarla kıyaslandığında asitlerin özofagustan hızla geçmesi ve özofagusta tükürük ile seyreltilmesi nedeniyle daha az özofagus hasarına sebep olurlar. Asit maddelerin midede oluşturduğu lezyon daha çok prepilorik bölgede yer alır. Mide dolu ise gastrik içerik ile karışarak diffüz hasara neden olur (36, 37). Jelenko ve ark.'nın (38) çalışmalarına göre, güçlü asitler yüzey epitelinde ve submukozal dokularda koagülasyon nekrozuna neden olarak etki gösterir. Özofagusun yüzeyinde oluşan koagulum olayın daha derinlere penetre olmasını engeller. Her ne kadar asitler daha çok mideye zarar verirse de olguların %6 ile %20'sinde özofagusta da belirgin yanıklar oluşabilir (39).

Alkali maddelerin vücut dokularına hızla yayılabilme özelliği, içerdiği hidroksil radikalinin nükleik asit, protein ve fosfolipid gibi esansiyel intrasellüler partiküllerde bulunan serbest hidrojen iyonuna hızla bağlanmasından kaynaklanır. Asitlerde toksik etkiyi hidrojen iyonu, bazlarda ise hidroksil iyonu gösterir. Hücre membranının ayrılması ve koroziv madde

ile emülsiyon oluşturmasını takiben hücre ölümü olur (40). Hidroksil iyonu kollajenle reaksiyona girerek, kollajenin şişmesine ve kısılmasına sebep olur. Alkali madde, alımından hemen sonra, saniyeler içinde muskularis mukozaya kadar diffüze olarak yağları ve proteinleri denatüre eder. Küçük damarlarda hemoraji ve tromboza neden olur. Doku hasarı, ödem, lökosit infiltrasyonu ve şiddetli inflamatuvar reaksiyon ilk 24 saat içinde gelişir. Küçük damarların trombozu alkali hasarın karakteristik özelliğidir ve nekrotizan etkiyi artırır. Hidroksil konsantrasyonu fazla ise, transmural penetrasyon hızla ilerleyerek özofagus kas duvarında da nekroza ve perforasyona neden olabilir (41, 42). Çeşitli hayvan deneyleri NaOH konsantrasyonu ile lezyonun derinliği arasında ilişki olduğunu göstermiştir. % 3,8'lik NaOH solüsyonu özofagusu 10 sn temas ederse mukoza ve submukozayı, % 10,7'lik NaOH solüsyonu musküler tabakayı, % 22,5'lük solüsyonun ise tüm özofagus duvarını zedelediği ve özofagusu komşu dokulara ilerlediği belirtilmiştir (48, 49).

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 geliştikse ilk 3 ay içerisinde gelişir. Nedbe dokusun yeniden yapılanma süreci yaklaşık 2 yıl sürmektedir (35, 43).

1.5.2 Koroziv Özofagus Yanığının İyileşmesi

Akut Nekrotik Faz: Koroziv ajana maruz kalınması sonrası yanığın oluştuğu, hücresel elemanlar ve sitokinlerin rol aldığı erken dönemdir. Nekroz, koagülasyon 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 bakteriyel kontaminasyon olursa mediastene uzanan intramural abseler gelişmektedir (44).

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 (45,46). 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 muskularis mukoza ve muskularis 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, epitelizeasyonun 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. Muskülaris mukozada başlayan granülasyonun adventisyaya ilerlemiş olduğu durumlarda, ileride stenoz gelişme ihtimali yüksektir (44).

Skatrizasyon Fazı: Mukozal reepitelizasyon 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 birikiminin sürekli artması sonucu giderek sertleşen strüktür 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 (46).

1.6 Koroziv Özofagus Yanıklarının Klinik Takibi

Koroziv madde içen çocuklarda, erken dönemde, hiç belirti olmayabileceği gibi, ağız içinde veya dudak çevresinde yanık plakları ve tükürüğünü yutamama şikayetleri olabilir. Ağız ve hipofarinkste ağrı, retrosternal ve epigastrik ağrı, karın ağrısı, bulantı, kusma akut dönemde görülebilecek diğer semptomlar arasındadır. Koroziv maddenin epiglot ile teması sonucu stridor, burun kanadı solunumu ve interkostal çekilme gibi solunum güçlüğü bulguları ön plana çıkabilir. 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 (45, 46).

Disfaji, koroziv madde içilmesinden sonra sık olarak ortaya çıkan bir semptom olup, özofagus hasarına bağlı olarak peristaltik hareketlerdeki değişim sonucunda gelişir. Disfaji ağır özofagus hasarı olmadan da görülebilir. Gaudreault ve ark. (50) koroziv madde içilmesi sonrasında disfaji ile başvuran 106 hastanın % 75'inde çok hafif düzeyde hasar veya hiç özofagus hasarı olmadığını göstermişlerdir. Akut fazda yapılan çalışmalarda koroziv madde içimi sonrasında özofagus motilitesinin azaldığı ve pasajının yavaşladığı gösterilmiştir. Ağır yanıklardan sonra bu durum haftalarca sürebilir. Disfaji eğer akut dönemden sonra da devam ederse derin kas tabakalarında gelişen fibrozis ile ilgilidir.

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'inde özofagus hasarı görülürken, hasar saptanmış olguların % 60'ında özofagus hasarına rastlanmıştır (51-53). Olguların klinik takipleri muayene bulgularına göre genelleme yapılmaksızın olguya özel planlanmalıdır.

Uludağ Üniversitesi Çocuk Cerrahisi 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 dinlenir. Batın muayenesinde olası gastrik perforasyon ve peritonit bulguları aranır. Genel durumu stabil olgularda akciğer grafisi çekilip mediastinal yapılar ve akciğer parankimi değerlendirilir. Hemogram ve elektrolit değerleri görülür. Pozitif alım hikayesi veren tüm olgulara özofagus hasarı varmış gibi tedavi planlanır.

Yatırılan olguların en az 24 saat beslenmeleri kesilir, sıvı replasmanı ve beraberinde ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanır. Özellikle salyası akan hipersalivasyonu 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 mide pasaj grafileri çekilirken gerekli 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 şüpheli olgulardan özofagus mide pasaj grafisi istenir. 3. hafta sonrasında asemptomatik olgular 3. ay kontrolüne çağrılırken antibiyoterapileri 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 stend 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 tekniğidir.

Daha önceki yıllarda klinik rutinimizde akut dönemde özofagoskopi yapılması varken, olgulara ek bir fayda sağlamadığı, tam tersine hasarı arttırarak ek komplikasyon riski doğurduğu görülmüş ve rutin özofagoskopi uygulamasından vazgeçilmiştir. Literatürde aynı nedenlerle pek çok yazar tarafından akut dönemde özofagoskopi önerilmemektedir (51). Özofagoskopi sırasında özofagusta yanık varlığının kanıtlanması ve Di Costanzo ve ark. (54) tarafından tanımlanan mukozal hasar derecelendirme sistemi ile yanığın derecelendirilmesi amaçlanmaktadır. (Tablo-2). 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.

Tablo-2: Di Costanzo Derecelendirme Sistemi.

Grade 0	Normal
Grade I	Mukozal ödem ve hiperemi
Grade IIa	Hemoraji, erozyon, yüzeysel ülserler, eksudatif membranlar
Grade IIb	Grade IIa bulguları + derin ve yuvarlak ülserler
Grade IIIa	Siyah–gri renkli yanık alanları, yer yer nekrotik alanlar
Grade IIIb	Geniş nekrotik alanlar

1.7 Etken Maddemiz: Extractum Cepae

Extractum Cepae soğan zarından elde edilen bir ekstredir ve asıl etken madde flavonoid grubu bir molekül olan “quercetin”dir (57). Quercetin, enflamatuar mediatörler ve enzim inhibisyonu sayesinde antienflamatuar etki, antihistaminik etki, serbest radikal oluşumunun engellenmesi ve tümöral proliferasyonun engellenmesini sağlar. Quercetin, yara iyileşmesinin proliferasyon fazında TGF- β antagonisti olarak görev almakta ve bu etki mekanizmasıyla skar oluşumunda temel rol oynayan fibroblastların proliferasyonunu ve kollajen sentezinin azaltılması yönünde etki göstermektedir (57). Yapılan doku çalışmalarında quercetin uygulamaları sonrası dokularda fibroblast aktivitesinin sınırlandığı ve normal bir dokudaki fibroblastların seviyesinde olduğu görülmüştür. 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. Ayrıca oluşan yara dokuları incelendiğinde

quercetin sonrası oluşan kollajen 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 de fibroblast proliferasyonunu inhibe etmektedir (52,53).

Kliniğimizde, 2011 yılında yapılan deneysel bir çalışmada, koroziv özofagus yanıklarında kullanılan ve içerisinde "Extractum Cepae" ihtiva eden Contractubex® Jel'in özofagusta koroziv yanıkları sonrası oluşan skar dokusunda azaltıcı etki gösterdiği deneysel olarak gösterilmiştir (13). Fakat burada kullanılan preparatın haricen kullanıma göre hazırlanmış olması ve asıl etkiyi etken maddesinin yaptığı da düşünülerek öncelikle Extractum Cepae'nin oral kullanılabilir suspansiyon formunda hazırlanması amaçlanmıştır. Etkinliğinin gösterilebilmesi halinde koroziv içimine maruz kalan çocuklarda özofagus yanığına sekonder gelişebilecek ve özofagusta darlığa neden olacak olan skar dokusunun engellenmesi veya daha makul ve kolay dilate edilebilecek olan düzeyde bir darlığın oluşması sağlanmış olacaktır. Bu sayede, hastalarımız için oral kullanılabilir olan, ucuz ve etkili bir tedavi seçeneğinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulunun 17.01.2012 tarih ve 2012-01/01 karar nolu onayı ile Uludağ Üniversitesi Deneysel Hayvanları Merkezinde gerçekleştirildi. Tüm aşamalarda mümkün olan en az sayıda denek kullanılmasına özen gösterilerek ve 1986'da kabul edilen Strasbourg Hayvan Hakları Evrensel Beyannamesi gözetilerek yürütüldü. Çalışma için; sham, kontrol ve tedavi grupları olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Ağırlıkları 150-200 gr arasında değişen ve her grupta 10'ar denek olmak üzere toplam 30 Wistar albino cinsi rat çalışmaya dahil edildi. Deneysel hayvanlarının ağırlık takipleri Uludağ Üniversitesi Deneysel Hayvanları Merkezi Laboratuvarı'nda, histopatolojik incelemeleri ise Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

2.1 Extractum Cepae' nin Süspansiyon Olarak Hazırlanışı

Extractum cepae, soğan (*Allium cepa*) zarı ekstresidir. Öncelikle soğan zarları soğandan manuel olarak ayrıldı. Elde edilen zarlar parçalayıcı ile parçalandı ve ağırlığın 10 katı %50'lik etil alkol ve su karışımına yatırıldı. Alkol, su ve soğan zarı karışımı karıştırıcıya koyularak 24 saat kadar karıştırıldı. Takiben süzüldü ve alkolün uçurulması için evaporatöre (buharlaştırıcı) verildi. İşlem sonunda elimize geçen akışkan içerik, HPLC (yüksek basınçlı sıvı kromatografisi) cihazına yerleştirildi. Aynı anda extractum cepae etken maddemizi içeren Contractubex® Jel isimli preparattan alınan örnek ile ortaya çıkan akışkan sıvı içerik cihazda karşılaştırıldı ve etken madde pikleri teyit edilmiş oldu. Sonuçta etken maddemizi içerdiği kanıtlanmış olan ekstrakte, aynı miktarda gliserin süspansiyon ilave edildi. Gliserin tatlandırıcı ve içerisinde bulunduğu sıvının etkisini koruyucu olması dolayısıyla kullanıldı. Hazırlanmış olan süspansiyon ile Contractubex® Jel isimli preparattan alınan örnek tekrar HPLC cihazında işleme alındı ve süspansiyonumuzdaki etken maddemizin miktarı belirlendi.

Sonuçta yarı akışkan sıvı kıvamında ve 1 ml'sinde 33.6 mg extractum cepae içeren süspansiyon hazırlanmış oldu.

2.2 Koroziv Özofagus Yanığı Modeli

Özofagus yanığı oluşturmak üzere, kliniğimizde daha önceden yapılan bir çalışmada kullanılan, klinik pratiğinde sıkça karşılaşılan ve koroziv madde kazalarının önemli bir kısmında içilen maddelerin jenerik adı olarak kabul gören, aktif bileşimi %10 NaOH ve %1 monoetanolamin olan "Yağçöz" (Levent Kimya AŞ, Antalya) isimli temizlik maddesinin kullanılmasına karar verildi (13). Bu nedenle öncelikle koroziv madde ve oranının sağlamlasının yapılması ve çalışmada kullanılacak modelde standardize edilmesi planlandı. İlgili çalışmada, yağçöz solüsyonunun %70'lik konsantrasyonun özofagus ile 60 sn teması ile yanık oluşturulduğu tespit edilmişti (13). Aynı oranda ve sürede kullanımın yaklaşık 2 cm'lik abdominal özofagusta sadece mukoza ve submukozada yanık oluşturduğu görüldü. Konsantrasyonu % 80'e çıkarılan yağçöz solüsyonunun 60 sn özofagus ile temasında da muskuler tabakada etkilenme olduğu fakat yeterince yanık oluşmadığı görüldü. %90 yağçöz solüsyonu 60 sn özofagus ile temas edildiğinde ise deneklerin beslenemediği ve ilk 2 günde ex oldukları görüldü. Bu deneklerin postmortem yapılan özofagus makroskopik değerlendirmelerinde tam kat nekroz ve mediastinit bulguları görüldü. Hazırlanan %80 konsantrasyonundaki yağçöz ile 90 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 olduğu görüldü. Çalışmada kullanılacak koroziv özofajit oluşturacak etken modeli, %80 konsantrasyonundaki yağçöz'ün 90 sn özofagus ile teması şeklinde standardize edilmiş oldu.

Çalışmada, ratlarda koroziv özofagus yanığı oluşturmak için Gehanno ve Guedon tarafından tarif edilen ve Liu tarafından modifiye edilen yöntem uygulandı (55,56). Deneye başlamadan önce ratlar 12 saat aç bırakıldı ve işlem öncesi tartıldı. Ratlara 40 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür

(Ketalar®; Pfizer, USA) ve 10 mg/kg dozunda ksilazin hidroklorür (Rompun®; Bayer, Germany) intramuskuler olarak uygulanarak anestezi sağlandı. Ardından, aspirasyonu önlemek amacıyla, 45 derece eğimli olacak şekilde hazırlanan zemine sırt üstü yatırılarak dört ekstremiteden sabitlendi. Karın cildi, % 10 povidon iyot ile temizlendi. Ksifoidin altından başlayan yaklaşık 3 cm'lik orta hat kesi ile laparotomi yapıldı. Abdominal özofagus bulunarak çevresindeki bantlardan serbestleştirildi. Abdominal özofagusun yaklaşık 2 santimetrelilik segmenti, distalden buldog damar klembi ve proksimalden 2/0 ipek suture ile askıya alınarak hazırlandı. Oral yoldan 6 french (F) beslenme kateteri, buldog ile klempe edilmiş özofagogastrik bileşkeye kadar ilerletildi. Verilecek olan yağçöz solüsyonunun proksimal özofagusa geçişini engellemek için, yerleştirilen kateter tam ortada kalacak şekilde proksimaldeki askı suture bağlandı (Şekil-4). Ardından beslenme kateteri yoluyla 0.2 ml yağçöz verilerek 90 saniye beklendi. Sürenin bitiminde yağçöz beslenme kateterinden geri aspire edildi. Yanık segment deiyonize su ile irrije edildikten sonra kateter çekildi, klempe ve askı suture açıldı. Batın 3/0 ipek ile tam kat primer suture edildi.



Şekil-4: Yanık oluşturulan özofagus segmenti.

Sham grubu için 10 rat ayrıldı. Bu deneklere aynı cerrahi işlem uygulandı ancak yağçöz solüsyonu yerine serum fizyolojik verildi.

Kontrol ve tedavi grubunu içerecek olan 20 denekte yukarıda bahsettiğimiz deney modeli uyarınca, gruplara ayrılmaksızın 0.2 ml %80 yağçöz ile 90 saniye muamele edilerek koroziv özofajit oluşturuldu.

Denekler, tarafsız ve çalışmada gruplara ne yapılacağı konusunda bilgisi olmayan bir personel tarafından 1 ve 2 numara şeklinde gruplara ayrıldı. Kura çekilerek kontrol ve tedavi grubu belirlendi. Deneklerin hepsi tekli kafeslerde muhafaza edildi.

Tüm denekler, işlem sonrası ilk 24 saat aç izlendi. 24. saatten itibaren su başlandı. 2. gün sonunda süt verildi. Tümünün oral beslenmeyi tolere ettikleri gözlemlendi. Tedavi grubunda, medikal tedaviye 3. gün başlandı.

Sham ve 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.

Tedavi grubuna 3. günden itibaren normal sıçan yemi ile birlikte, hazırlanan extractum cepae süspansiyonundan 3 ml (100 mg extractum cepae) çekilerek, suluklarına koyulan 40 ml içme suyu içerisine ilave edildi. Sıçanların günde yaklaşık 30-40 ml su tükettiği öğrenildi. Deneklerin, su ve extractum cepae karışımının, ilk gün yaklaşık %80'ini ve ikinci günden itibaren de tamamını içtikleri görüldü. Deneye başlamadan önce hazırlanan süspansiyonun ne şekilde verileceği test edilirken, deneklerin hazırlanan su ve extractum cepae karışımını oral alımlarının gayet iyi olması dolayısıyla bu şekilde verilmesine karar verilmişti.

Çalışma 21. gün sonlandırılarak denekler sedatize edildikten sonra sakrifiye edildi. Eski insizyon hattından batına girildi. Deneklerin tamamına yakınında eski insizyon hattının neredeyse anlaşılacak kadar iyi iyileştiği görüldü. Özofagusun, özellikle kontrol ve tedavi grubundaki ratlarda çevre dokulara ciddi derecede yapışık olduğu izlendi. Yaklaşık 2-3 cm'lik abdominal özofagus segmenti çıkarıldı. Tübüler haldeki özofagus uzun

ekseni boyunca açılarak şerit haline getirildi ve fiske edildi. Hazırlanan %10 formaldehit içine alındı. Özofagus doku örnekleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarları'nda incelendi. Rutin doku takibinden geçirilerek parafin blokları hazırlanan dokulardan, 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen Eozin (H&E) ve bağ dokusu boyası olan Masson Trikrom (M&T) ile boyanarak materyallerin hangi gruba ait olduğu bilinmeksizin bir patolog tarafından değerlendirildi.

Histopatolojik değerlendirme 6 parametre göz önüne alınarak gerçekleştirildi. Preparatlarda; submukozal ödem, submukozal kollajen birikimi, muskularis mukoza hasarı, muskuler atrofi, intramuskuler kollajen birikimi ve mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu bulguları arandı. Submukozal bölgenin kalınlığı kadar ödem oluşması hafif düzeyde ödem ve submukozal alanın 2 katından fazla ödem oluşması da orta-ağır düzeyde submukozal ödem olarak değerlendirildi. Muskularis mukozanın kalınlığı kadar olan kollajen birikimi hafif düzeyde ve muskularis mukozanın 2 katından fazla miktarda kollajen birikimi de submukozal orta-ağır düzeyde kollajen birikimi olarak değerlendirildi.

Çalışmada histopatolojik verilerin analizinde istatistiksel yöntem olarak, Fisher's exact test ve Freeman Halton testi kullanıldı. Çalışma başlangıcı ve sonunda ölçülen ağırlık değerleri için betimleyici istatistik olarak medyan (minimum-maksimum) değerleri, kategorik değişkenler için ise sayı ve ilgili yüzde değerleri kullanılmıştır.

Ağırlık değerlerindeki çalışma sonunda ölçülen değerlerin çalışma başlangıcına göre olan değişiminin incelenmesi amacıyla yüzde değişim değerleri hesaplanmış olup bu değerler gruplar arasında Mann Whitney testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS 20 programında yapılmış olup, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

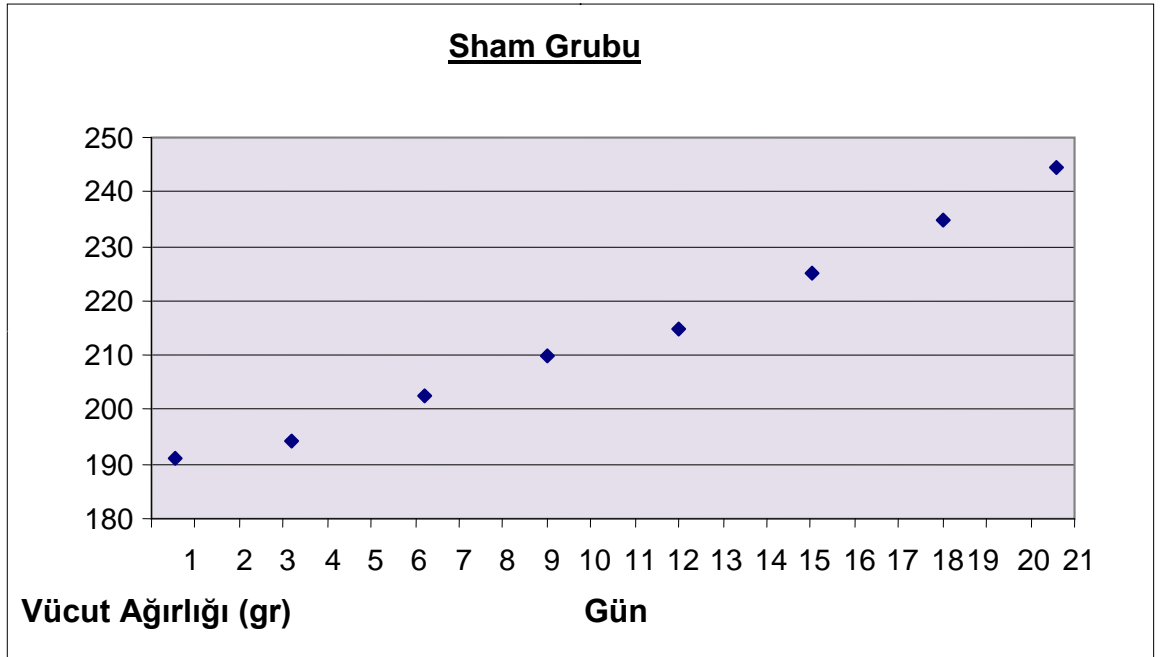
3. BULGULAR

3.1 Vücut Ağırlığı

Yağ çöz ile oluşturulan koroziv özofagus yanığı sonrası, kontrol ve tedavi grubunda ilk 3-4 gün içerisinde, grupların ortalama başlangıç kilolarına göre kayıpları olduğu ve bu günlerden sonra yavaş yavaş kilo almaya başladıkları görüldü.

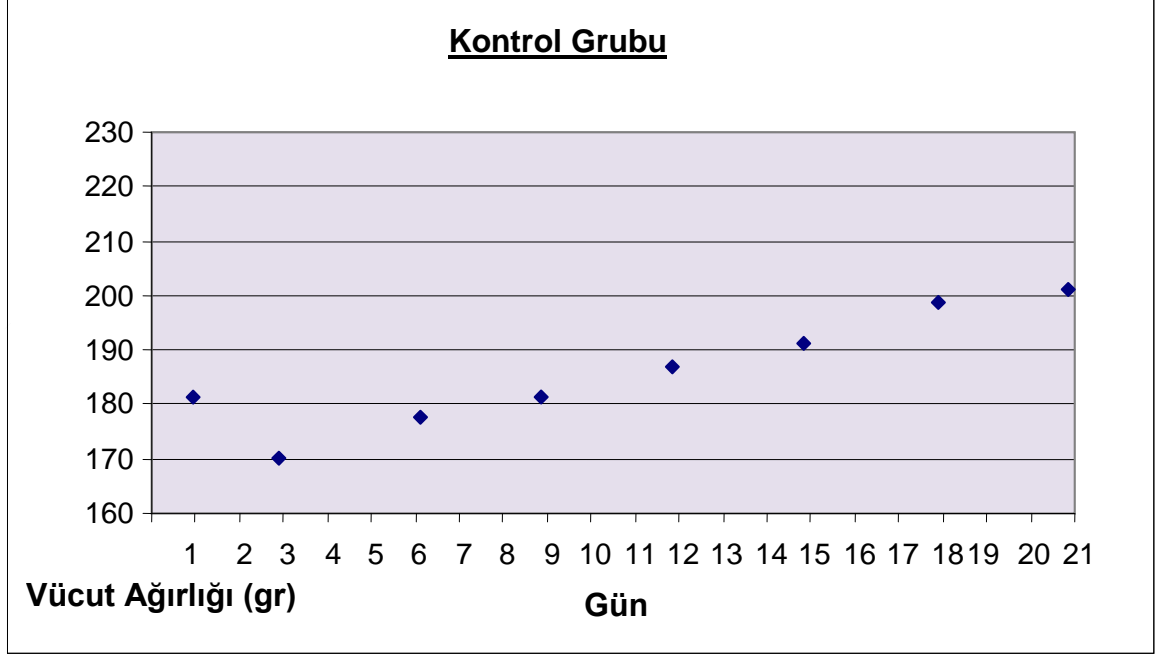
Denekler, ilk kez çalışma başlangıcında, sonrasında 3 gün aralarla ve en son çalışmanın sonunda aynı tartı ile tartıldılar.

Sham grubunun çalışma başlangıcındaki medyan vücut ağırlığı 190.5 gr (170-211), 21. gün sonunda ise 245.5 gr (234-256) olarak bulundu.



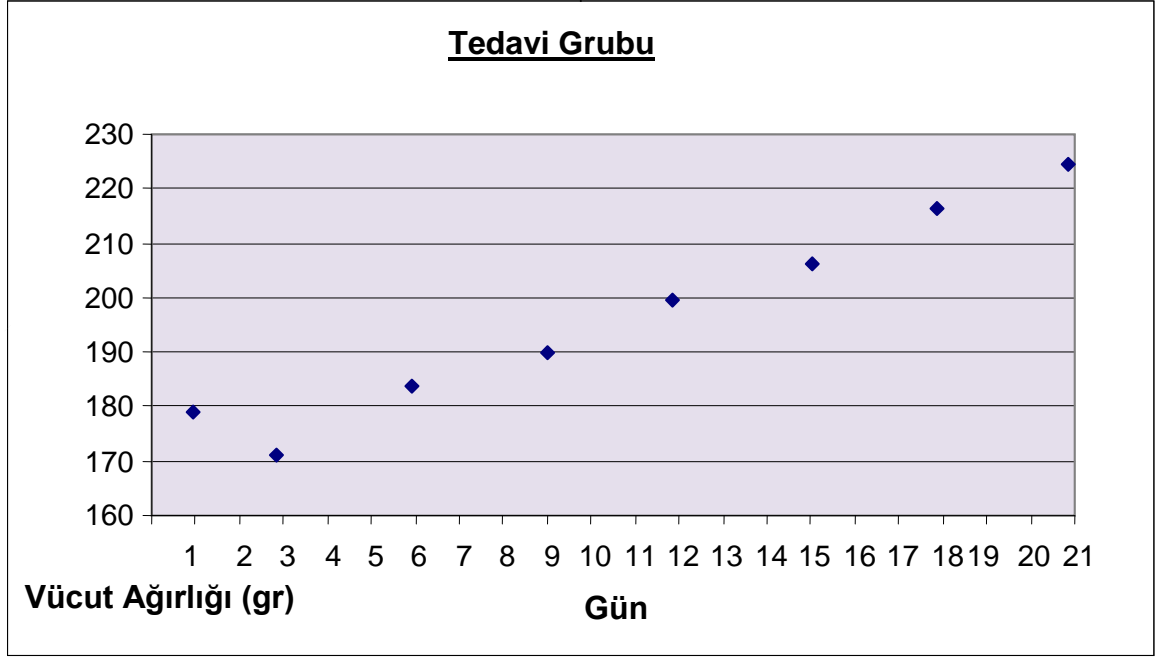
Şekil-5: Sham grubu ortalama vücut ağırlıkları.

Kontrol grubunda, çalışma başındaki medyan vücut ağırlığı 180 gr (172-210) iken, 21. günde 200 gr (189-226) olarak bulundu.



Şekil-6: Kontrol grubu ortalama vücut ağırlıkları.

Tedavi gurubunda, çalışma başındaki medyan vücut ağırlığı 179 gr (173-201) iken, 21. günde 223.5 gr (208-240) olarak bulundu.



Şekil-7: Tedavi grubu ortalama vücut ağırlıkları.

3.2 Vücut Ağırlık Artışının Değerlendirilmesi

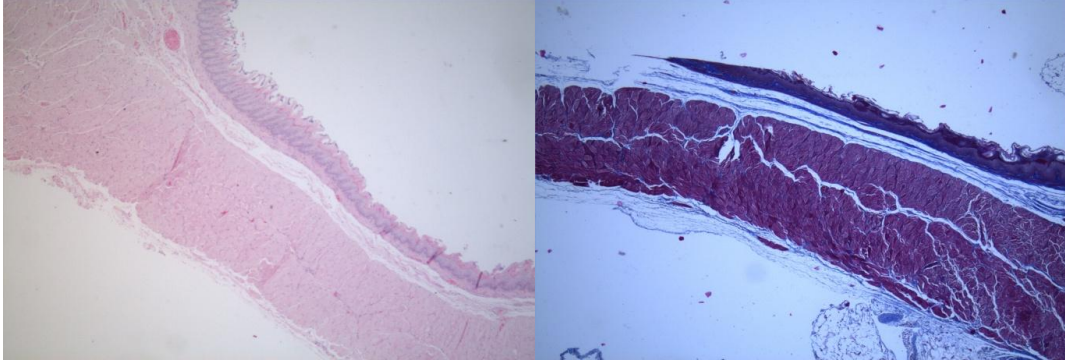
Çalışma başlangıcındaki vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark görülememiş ve grupların homojen olarak dağıldığı tespit edilmiştir ($P=0.384$).

Deneklerin çalışma başlangıcı ve sonundaki vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında; sham grubu için %29, kontrol grubu için %8 ve tedavi grubu için %22'lik ağırlık artışı tespit edilmiştir. Üç grup arasında çalışma başlangıcına göre belirlenen ağırlık artışları arasında farklılık bulunmuştur ($P<0.001$). Gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda, çalışma başlangıcı ve sonu arasındaki ağırlık farkı anlamlı bulunmuştur; sham grubu ve kontrol grubu arasında $P<0.001$, sham grubu ve tedavi grubu arasında $P=0.011$, tedavi grubu ve kontrol grubu arasında $P<0.001$ bulunmuştur.

Extractum cepae suspansiyon ile tedavi edilen grubun kontrol grubuna göre daha iyi kilo aldıkları görülmüş ve dolayısıyla tedavi grubundaki deneklerde extractum cepae'nin özofagus korozyonuna bağlı striktür oluşumunu azalttığı düşünülmüştür.

3.3.Histopatolojik Bulgular

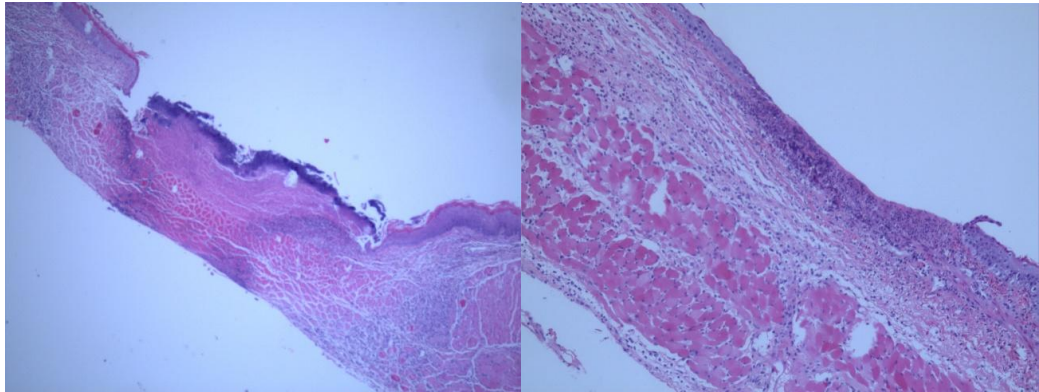
Çalışma kapsamındaki her deneğe ait abdominal özofagus segmentlerinin, Hematoksilen-Eozin ve Masson-Trikrom ile boyanmış kesitleri, belirlenen parametrelere göre incelendi. Saptanan değişiklikler, normal sıçan özofagusu göz önüne alınarak değerlendirildi (Şekil-8).



Şekil-8: Normal sıçan özofagus kesitleri (x200, H&E ve M&T boyama).

Bu çalışmada oluşturulan yanık modelinin, akut evredeki histopatolojik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla 24, 48 ve 72. saatte özofagus preparatları değerlendirmeye alındı.

Yanık oluşturulması sonrası ilk 24. saatte, nekrotik epitel alanlarının yanı sıra epitelin tamamen kayba uğradığı alanlar, yaygın submukozal ödem, tüm duvar katlarında yoğun akut inflamatuvar hücre infiltrasyonu, muskuler tabakada dejenerasyon izlendi (Şekil-9).

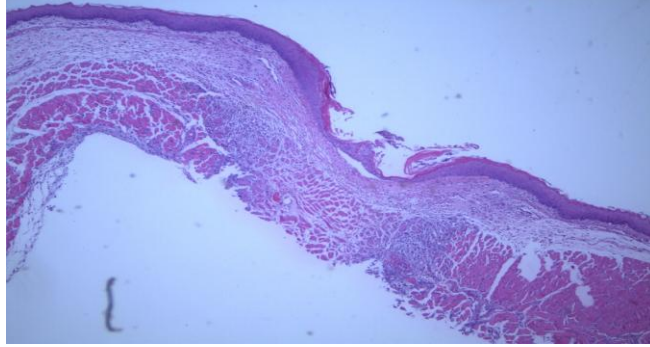


Şekil-9: Yanık sonrası 24. saat görüntüsü (H&E x 200)

Şekil-10: Yanık sonrası 48. saat görüntüsü (H&E x 200)

48 saat sonraki preparatlarda, epitel tabakasının rejenere olmaya başladığı ancak iltihabi hücre infiltrasyonuna mononükleer hücrelerin de ilave olduğu ve submukozal ödemin devam ettiği gözlemlendi (Şekil-10).

Yanığı izleyen 72. saate ait görüntülerde epitel rejenerasyonunun tamamlanmaya başladığı, iltihabi hücrelerin azaldığı, submukozal ödemin devam ettiği görüldü (Şekil-11).



Şekil-11: Yanık sonrası 72. saat görüntüsü (H&E x 200).

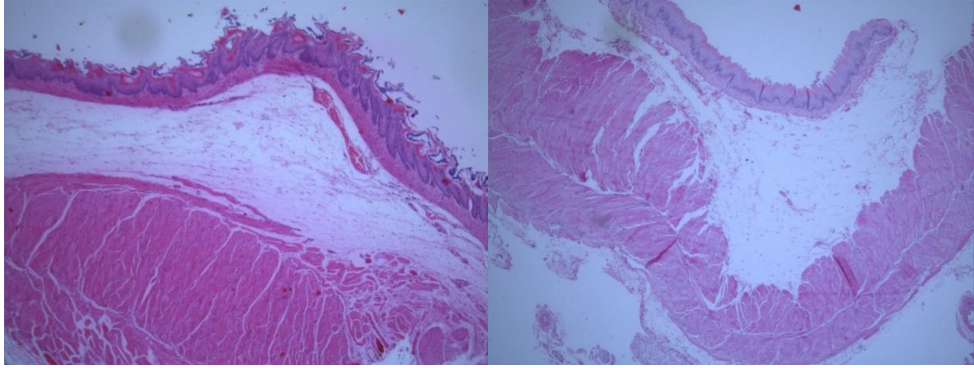
Sham grubunda, yanık oluşumu sonrası 21. gün değerlendirilmesinde, deneklerin %70'inde hafif düzeyde submukozal ödem görüldü. Deneklerin %50'sinde özofaguslarında az düzeyde iltihabi hücre infiltrasyonu tespit edildi. Diğer değerlendirme kriterleri görülmedi. Bu gruba ait histopatolojik bulguların görülme oranları Tablo-3'de verilmektedir.

Tablo-3: Sham grubu histopatolojik bulguları.

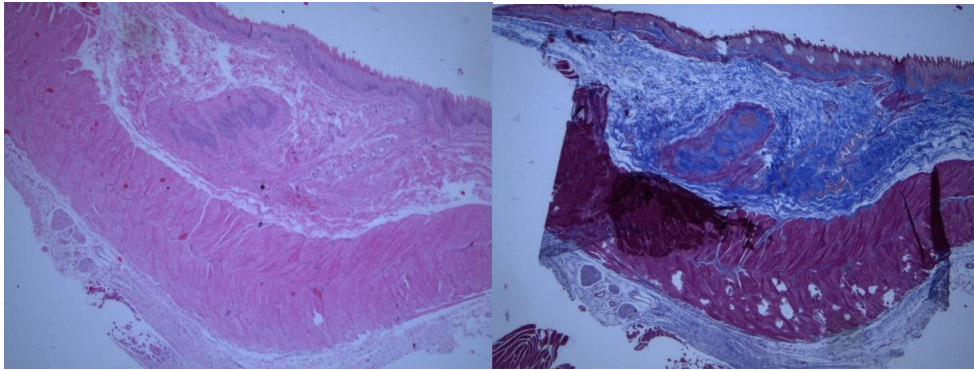
Sham grubu (n=10)	Etkilenen denek sayısı
Submukozal ödem	7
Submukozal kollajen birikim	0
Muskularis mukoza hasarı	0
Muskuler atrofi	0
İntramuskuler kollajen birikimi	0
İltihabi hücre infiltrasyonu	5

Kontrol grubunda 21. gün sonrasında, başlangıçtaki submukozal ödemin belirgin derecede artarak devam ettiği ve ödemin eşlik ettiği mukozal kıvrımlar izlendi (Şekil-12). Deneklerin %90'ında özellikle submukozal bölgede belirgin derecede kollajen birikimi tespit edildi (Şekil-13). Deneklerin %50'sinde muskuler atrofi görüldü (Şekil-14) Diğer bir bulgu da tunika muskularis hasarı ve kollajen birikimiydi (Şekil-15).

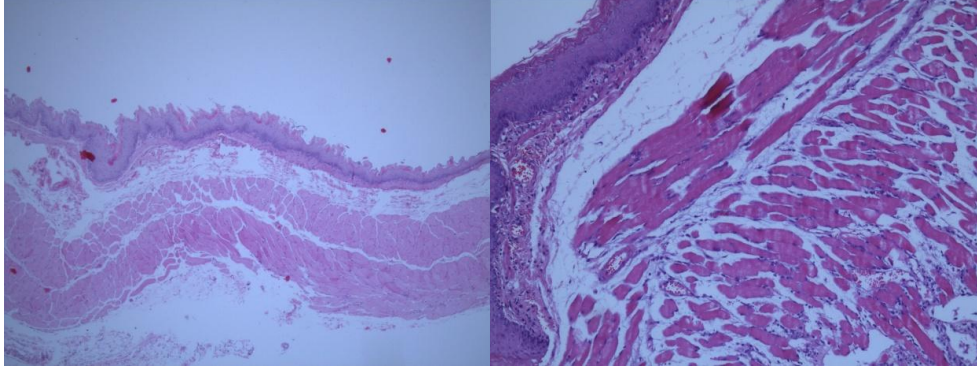
Deneklerin %60'ında yanık bölgesindeki iltihabi hücrelerin varlığının devam ettiği görüldü (Şekil-15). Kontrol grubuna ait histopatolojik kriterlerin görülme oranları Tablo-4'de verilmektedir.



Şekil-12: Kontrol grubu submukozal ödem- mukozal kıvrım (H&E x 200).



Şekil-13: Kontrol grubu submukozal kollajen birikimi (H&E, M&T x 200).



Şekil-14: Kontrol grubu musküler atrofi (H&E x 200).

Şekil-15: Kontrol grubu intramuskuler kollajen birikimi- iltihabi hücre infiltrasyonu (H&E x 400).

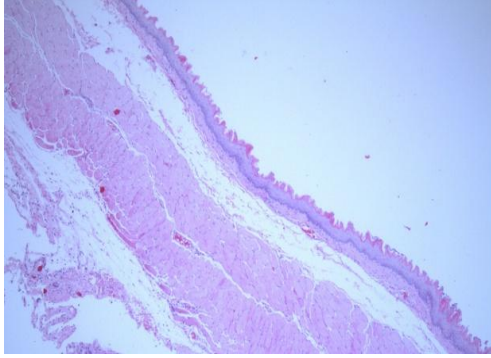
Tablo-4: Kontrol grubu histopatolojik bulguları.

Kontrol grubu (n=10)	Etkilenen denek sayısı
Submukozal ödem	10
Submukozal kollajen birikimi	9
Muskularis mukoza hasarı	9
Musküler atrofi	5
İntramuskuler kollajen birikimi	1
İltihabi hücre infiltrasyonu	6

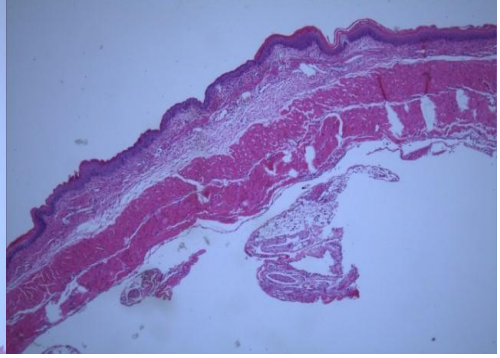
Özofagus yanığı oluşumdan sonraki 72. saatte tedavi başlanan grupta, deneklerin hepsinde kontrol grubundakilere göre daha hafif olmak üzere submukozal ödem ve ödemin eşlik ettiği küçük mukozal kıvrımlar

görüldü(Şekil-16). Deneklerin %80'inde yanık bölgesindeki iltihabi hücrelerin varlığının devam ettiği görüldü (Şekil-17).

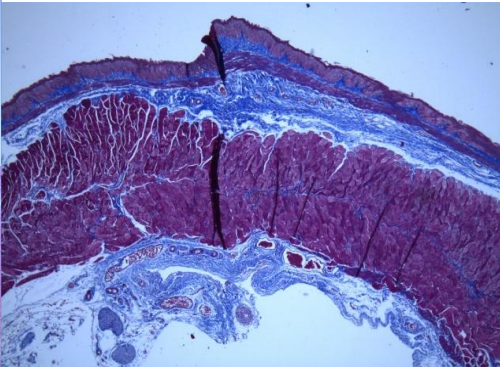
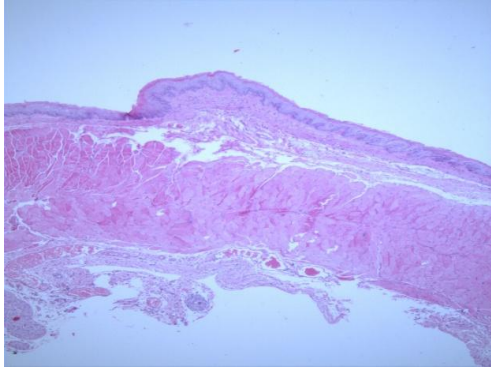
Deneklerin %40'ında kontrol grubuna göre daha hafif düzeyde olan submukozal kollajen birikimi görüldü (Şekil-18). Hiçbir denekte muskuler atrofi görülmedi. Tedavi grubuna ait histopatolojik kriterlerin görülme oranları Tablo-5'de verilmektedir.



Şekil-16: Tedavi grubu submukozal ödem (H&E x 200).



Şekil-17: Tedavi grubu iltihabi hücre infiltrasyonu (H&E x 200).



Şekil-18: Tedavi grubu submukozal kollajen birikimi (H&E, M&T x 200).

Tablo-5: Tedavi grubu histopatolojik bulguları.

Tedavi Grubu (n=10)	Etkilenen denek sayısı
Submukozal ödem	10
Submukozal kollajen birikimi	4
Muskularis mukoza hasarı	4
Muskuler atrofi	0
İntramuskuler kollajen birikimi	0
İltihabi hücre infiltrasyonu	8

3.4 Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Tüm gruplara ait veriler “submukozal ödem” parametresi yönünden değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P=0,001$). Kontrol grubundaki submukozal ödemin, hem daha fazla sıklıkta görüldüğü, hem de ödemin diğer gruplara göre daha belirgin olduğu tespit edildi. Kontrol grubundaki bütün deneklerde submukozal ödeme bağlı olarak, lümene doğru mukozal kıvrılmalar tespit edildi. Kontrol grubundaki submukozal ödemin, sham ve tedavi gruplarından anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü ($P=0.001$, $P=0.020$). Sham ve tedavi grubu arasında submukozal ödem açısından fark görülmedi ($P=0.192$).

Tablo-6: Submukozal ödem bulguları.

Gruplar	Görülme insidansı	Görülme derecesi*		
		0	1	2
Sham	7/10	3/10	7/10	0/10
Kontrol	10/10	0/10	1/10	9/10
Tedavi	10/10	0/10	7/10	3/10

*0:Submukozal ödem yok, 1:Hafif düzeyde submukozal ödem, 2:Orta-ağır submukozal ödem (Kontrol grubu - Sham grubu: P=0.001, Kontrol grubu - Tedavi grubu: P=0.020, Tedavi grubu - Sham grubu: P=0.192)

Tüm gruplara ait veriler submukozal kollajen birikimi ve muskularis mukoza hasarı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark tespit edildi. Sham grubunda, muskularis mukoza hasarı ve submukozal kollajen birikimi görülmedi. Kontrol grubunda, sham grubu ve tedavi grubuna göre oldukça fazla oranda muskularis mukoza hasarı ve submukozal kollajen birikimi görüldü (P=0.001, P=0.017). Sham grubu ve tedavi grubu arasında anlamlı fark görülmedi (P=0.087).

Tablo-7: Muskularis mukoza hasarı ve submukozal kollajen birikimi bulguları.

Gruplar	Görülme insidansı	Görülme derecesi*		
		0	1	2
Sham	0/10	10/10	0/10	0/10
Kontrol	9/10	1/10	5/10	4/10
Tedavi	4/10	6/10	4/10	0/10

* 0:Submukozal kollajen birikimi ve hasar yok, 1:Hafif düzeyde submukozal kollajen birikimi ve hasar, 2:Orta-ağır düzeyde submukozal kollajen birikimi ve hasar (Kontrol grubu - Sham grubu: P<0.001, Kontrol grubu - Tedavi grubu: P=0.017, Tedavi grubu - Sham grubu: P=0.087)

Tüm gruplara ait veriler muskuler atrofi açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubunda, sham grubu ve tedavi grubuna göre anlamlı derecede istatistiksel olarak fark tespit edildi (P=0.033, P= 0.033). Sham grubunda ve tedavi grubunda muskuler atrofi görülmedi.

Tablo-8: Muskuler atrofi bulguları.

Gruplar	Görülme insidansı	Görülme derecesi*	
		0	1
Sham	0/10	10/10	0/10
Kontrol	5/10	5/10	5/10
Tedavi	0/10	10/10	0/10

* **0:** Muskuler atrofi yok, **1:** Muskuler atrofi var.

(Kontrol grubu - Sham grubu: P=0.033, Kontrol grubu - Tedavi grubu: P=0.033)

Tüm gruplar yanık bölgesindeki mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (P=0.510).

Tablo-9: İltihabi hücre infiltrasyonu bulguları.

Gruplar	Görülme insidansı	Görülme derecesi*	
		0	1
Sham	5/10	5/10	5/10
Kontrol	6/10	4/10	6/10
Tedavi	8/10	2/10	8/10

* **0:** İltihabi hücre infiltrasyonu yok, **1:**İltihabi hücre infiltrasyonu var.

4.TARTIŞMA ve SONUÇ

19. yy ortalarında kuvvetli bir kostik madde olan NaOH'in endüstrinin bir yan ürünü olarak ortaya çıkmasından önce özofagus yanığı olguları nadir olarak bildirilmekteydi. Daha sonra temizlik ajanı olarak ve sabun yapımında kullanılmasıyla günlük hayata giren koroziv maddeler, teknolojinin artmasıyla çeşitli formlarda her eve yerleşerek tehlike unsuru olmaya başlamıştır (58). Piyasada serbestçe satışı yapılan koroziv özelliğe sahip bu ürünlerin çoğunda emniyetli kapak benzeri önlem unsuru ne yazık ki yoktur. Ülkemizde 2005 yılından itibaren uygulamaya konulan yönetmelikler ile piyasaya çıkarılan temizlik maddelerinin sadece üretim aşamasında takip ve tetkik edildiği, merdiven altı tabir edilen, kaçak üretilmiş, içeriğini kimsenin bilmediği temizlik maddelerinin ise satışının halen rahatlıkla yapılabildiği bilinmektedir.

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 tespit edildi. Diğer bir klinik gözlemimiz ise kazaların hemen hepsinin pet şişe içinde muhafaza edilen temizlik maddeleri ile oluştuğudur.

Ege bölgesindeki hastalardan oluşan serisinde Mutaf ve ark. (35) 1975-1992 yılları arasında 932 özofagus yanığı olgusunun başvurduğunu bildirilmiştir. Bu serideki olguların 241'inde özofagustaki yanığın derin ve çepeçevre olduğu belirtilmiştir. 2008 yılında İstanbul'da yapılan retrospektif bir çalışmada, hastaların % 73.3'ünde endoskopide patoloji saptanmaz iken, % 26.7'sinde endoskopik olarak patoloji saptanmıştır (31). Di Castanzo ve ark. (54) özofagus yanığı ile başvuran 70 hastaya endoskopi yapmışlar ve 7 hastada tüm özofagusta derin yanık ve masif hemoraji, 6 hastada

ülserasyon, fokal nekroz ve 19 hastada da basit inflamasyon olduğunu tespit etmişlerdir.

Genel olarak bakıldığında, koroziv 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. Koroziv 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 (59). 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. (60) 1976-1995 yılları arasında koroziv içme sonrası başvuran 282 hastada yaptıkları değerlendirme sonucunda, hastaların % 67'sinde alkali madde alımına bağlı olarak darlık geliştiğini görmüşlerdir. Anderson ve ark. (61) darlık oranlarının % 38 olduğunu, Tiryaki ve ark. (6) %37 olduğunu söylemişlerdir. Çin'de yayımlanan literatürde % 60-85'lere ulaşan darlık oranlarından söz edilmektedir (7). 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.

Bu amaçla yapılan birçok çalışmada çeşitli farmakolojik ajanlar araştırılmıştır. 1970'lerde deneysel olarak özofagus striktürlerinde beta amino propion nitril denenmiş ve hücreler arasındaki kovalent çapraz bağları, yeni kollajen oluşumunu ve kollajen maturasyonunu engellediği gösterilmiştir. Ancak, deney hayvanlarında reseptörlerinin bulunmasına rağmen insanlarda olmaması ve sistemik toksisitesinin yüksek olmasından dolayı klinik uygulamalarda kullanılmamaktadır (28).

Gehanno ve Guedon (55) 1981'lerde D Penisilamin'in yüksek dozlarda bakır ile aldehit gruplarını bağlayarak, kollajen molekülünde çapraz bağ formasyonunu engellediğini göstermişlerdir. Thompson (62), kolşisinin diğer bir kollajen maturasyonunu bozan ilaç olduğunu ve hayvan deneylerinde özofagus striktürünü önlediğini göstermiştir.

Liu ve Richardson (56), 1985'te N-asetilsisteinin kollajen yapımında intermoleküler disülfid bağ formasyonunu bozduğunu öne sürerek farelerde kostik özofagus yanığı sonrasında striktür oluşumunu önlemek amacıyla kullanmıştır. Ancak aşırı bronşiyal sekresyona neden olması klinik kullanımını engellemiştir.

Pul ve ark. (64) inflamasyonu azaltan diğer ilaçlardan indometazin üzerinde çalışmışlardır. İndometazinin hematolojik bozukluklara neden olması ve özellikle trombosit agregasyonunu engelleyici etkisi nedeniyle çocuklarda kullanımı önerilmemiştir.

Koloğlu ve ark.'nın (65) yaptığı çalışmada, heparin almamış hayvanlarda submukoza ve kas tabakalarının arasında belirgin kollajen depolanması gözlenmesine rağmen, heparin alan hayvanlarda submukozal alan histopatolojik olarak normale yakın bulunmuştur. Ayrıca hidroksprolin düzeyinin, heparin verilen hayvanlarda anlamlı bir biçimde azaldığı görülmüştür. Heparinin submukozal trombozisi engelleyerek ve likefaksiyon nekrozunun ilerlemesini önleyerek darlık gelişimini azalttığı bildirilmiştir. Ancak bu maddenin kanama zamanını arttırması kullanımını sınırlamıştır.

Demirbilek ve ark. (63) deneysel olarak öncelikle östrojen ve progesteronun etkisini, bir başka çalışmalarında da, poliansatüre fosfotidilkolinin darlık gelişimine etkilerini araştırmışlardır.

Vitamin A ve pantotenik asit ile yapılan bir çalışmada, bu ajanlarla hem epitelizeasyon hem de kollajen sentezi arttığı için koroziv özofagus darlıklarında istenen etki elde edilememiştir.

Günel ve ark. (25) özofagus yanıklarında vitamin E ve C gibi antioksidanlar kullanarak, kollajen sentezinin azaltıldığını ve darlık oluşumunun engellendiğini deneysel olarak göstermişlerdir.

Berthet ve Di Constanzo (8), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve interferon γ (IFN- γ) ile yaptıkları iki ayrı çalışmada EGF ve ardından kullanılan IFN- γ uygulamalarının koroziv özofagus yanığında rezidüel stenoz oranını belirgin bir biçimde azalttığını göstermişlerdir.

Yapılan çok çeşitli deneysel çalışmaların hiçbirinde anlamlı klinik başarı elde edilememiştir. Başarısızlığın en önemli nedenleri, değişik yanık modellerinden elde edilen sonuçların kliniğe uygulanmasının her zaman mümkün olmaması ve insan özofagusunda kontrollü klinik çalışma yapmanın henüz gerçekleştirilememiş olmasıdır.

Koroziv özofagus yanıklarının tedavisinde, çoğu klinikte antibiyotikler ile birlikte kullanılmakta olan kortikosteroidler ile ilgili, uzun yıllar boyunca, çok sayıda klinik ve deneysel çalışma yapılmış ve farklı görüşler bildirilmiştir. Steroid kullanımı erken dönemde şiddetli inflamasyonun yaratacağı hasarın, skatrizasyonun ve ardından gelişebilecek darlığın engellenmesini veya en aza indirilmesini amaçlar. Steroidler, prolil hidroksilaz ve lizil oksidaz aktivitelerini azaltıp kollajen yapımını yavaşlatırlar. Aynı zamanda kollajenazı aktive edip kollajen yıkımını da artırarak, daha az ve yumuşak nedbe oluşumunu sağlarlar. Ancak steroid uygulaması kesildikten sonra kollajen moleküllerinin çapraz bağlanması gecikmiş olsa bile gerçekleşeceğinden yaranın yine sert ve kontrakte nedbe ile sonuçlanabilmektedir (9,38,66). Kollajen sentezini ve kontraksiyonu engellemek amacıyla uzun süre antiinflamatuvar dozlarda steroid uygulandığında, reepitelizasyon da engellendiğinden, sekonder enfeksiyon riskinin ve yaranın derinleşme olasılığının arttığı gösterilmiştir (11). Ayrıca ağır yanıklı hastalarda, steroid tedavisinin perforasyon bulgularını gizlediği, enfeksiyonu kolaylaştırdığı ve darlık gelişimini engellemekte yetersiz kaldıkları da ileri sürülmüştür (67).

Yapılan retrospektif çalışmalarda da steroidler ile ilgili farklı görüşler ortaya konulmuştur. Howell ve ark.'nın (68) yapmış olduğu 361 kişilik çalışmada steroid alan ve almayan hastalarda darlık gelişimi oranı %19'a karşı %41 olarak saptanmıştır. Oakes ve ark.'nın (69) yapmış olduğu

çalışmada ise kortikosteroid kullanımının kullanmayanlara oranla anlamlı bir fayda sağlamadığı sonucuna varılmıştır.

Darlığın klasik tedavi protokolünün başında periyodik özofagus dilatasyonları gelmektedir (22). Dilatasyon tedavisinin mantığı, aşırı kollajen birikimi sonucunda darlığı oluşturan ve lümeni tıkayan kollajen moleküllerini, 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 (1,19,22,70). Ayrıca dilatasyon tedavisinde kanama, bakteriyemi, sepsis, perforasyon ve nadiren beyin apsesi gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (72).

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 (22). 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 (1,19,70). 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.

Çalışmamızda extractum cepae'nin seçilme nedeni; 2011 yılında kliniğimizde yapılan benzer bir çalışmada (13), etken maddesi extractum

cepaie olan Contractubex® jelin kullanılmış olmasđ ve sonuçta koroziv özofagus yanıkları sonrasında oluşan özofagus skarlarında etkin olduğunun gösterilmesi ve ham maddenin farmosetik olarak hazırlanabilir olmasđdır. Extractum cepae, Allium cepa'den (soğan) elde edilir. Eski zamanlardan beri, yiyecek dışında, soğan aynı zamanda tedavi amaçlı kullanılmaktadır (75). Extractum cepae'nin, fibroblastların proliferasyonunu ve hücre dışı matriksin yapımını inhibe edici etkileri vardır. Extractum cepae inflamatuvar mediatörlerinin salınımını inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir. Bakterisid etkiye de sahiptir (57,72).

Extractum cepae, quercetin'den elde edilen bir bioflavonoid olarak hem antiproliferatif hem de antiinflamatuvar etkilidir (57,73). 1999'da yapılmış bir pilot çalışmada, extractum cepae jel kullanan hastaların cilt skarlarındaki eritem ve kaşıntıda anlamlı düzelme ile birlikte skarda yumuşama ve esneme olduğu tespit edilmişti (74). Son dönemde in vitro olarak quercetin'in kulak lobülü keloid fibroblastlarına etkisi çalışılmış, bu çalışmada TGF-β ekspresyonunu, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen üretimini önemli oranda dşrdğu saptanmıştır (57).

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 özofajit sonrası oluşan darlıkların da bu mekanizma ile oluştuğu düşüncesiyle extractum cepae'nin etkin olması beklenmektedir. Diğer yandan özofagus duvarında oluşan skar dokusunda kollajen fibrillerinin yerleşimi de olgunun kliniğini önemli ölçüde etkilemektedir. Dilatasyon tedavisi özellikle lümene dik yerleşimli kollajen fibrillerinin basınçla yatırılması ve sirküler düzlemdeki liflerinde çap genişletilmesiyle kırılmalarını amaçlar. Doğramacı ve ark. (52) tarafından yayınlanmış çalışmada extractum cepae jel uygulaması sonrası histolojik değerlendirmelerde kollajen fibrillerinin daha düzenli olduğu görülmüştür. Buradan dilatasyon ihtiyacı olacak olgularda extractum cepae tedavisinin, dilatasyon sırasında uygulanması gereken basıncđ ve süreyi azaltacaėđ sonucu ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda, denekler submukozal ödem açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki bütün deneklerde orta-ağır düzeyde ödemin sebat ettiği, tedavi grubunda ise submukozal ödemin ağırlıkla hafif düzeyde kaldığı görüldü. Submukozal ödeme bağlı olarak, özofagus lümenine doğru uzanan mukozal kıvrımların, sirküler tarzda olduğu düşünülürse, kontrol grubundaki deneklerin hepsinde görülen bu mukozal kıvrımların lümeni daraltacağı aşikardır. Submukozal ödem açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($P=0.001$). Tedavide kullanılan extractum cepae süspansiyonunun submukozal ödemi azalttığı ve dolayısıyla özofagus lümeninin daralmasını engellediği gösterilmiş oldu.

Deneklerde bakılan diğer bir parametre de submukozal kollajen birikimi ve muskularis mukoza hasarıydı. Muskularis mukoza hasarı gelişen bütün deneklerde aynı zamanda submukozal kollajen birikimi olduğu görüldü. Kontrol grubundaki 4 denekte orta-ağır düzeyde, 5 tanesinde de daha hafif düzeyde kollajen birikimi görüldü. Kontrol grubu ile sham ve tedavi grupları arasında anlamlı fark tespit edildi, sırasıyla $P<0.001$ ve $P=0.017$ bulundu. Sham grubu ve tedavi grubu arasında istatistiksel olarak fark görülmedi ($P=0.087$). Dolayısıyla özofagusta strüktür oluşumuna neden olacak olan kollajen birikiminin, extractum cepae süspansiyonu verilen tedavi grubu ile yanık oluşturulmamış olan sham grubu arasında paralellik gösterdiği görüldü.

Gruplar muskuler atrofi açısından değerlendirildiğinde, kontrol grubunun %50'sindeki deneklerde musküler atrofi görülürken, sham ve tedavi grubundaki hiçbir denekte muskuler atrofi görülmedi. Kontrol grubu ile sham ve tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ve sırasıyla $P=0.033$ ve $P=0.033$ olarak bulundu. Dolayısıyla tedavi grubunda yanığın etkilerinin muskuler atrofi açısından daha az hissedildiği gösterilmiş oldu.

Mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu açısından gruplar karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($P=0.510$). Kontrol grubu ve tedavi grubundaki deneklerin çoğunda yanık bölgesinde mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü. Kontrol grubundaki yanık

hasarı, etkilenen bölgedeki iltihabi hücre infiltrasyonu sonrasında, daha çok ödem, kollajen birikimi ve takiben strüktür ile sonuçlanırken, tedavi grubundaki deneklerde, iltihabi hücre infiltrasyonu, hafif ödem ve daha hafif düzeyde kollajen birikimi ile sonuçlanmıştır. Dolayısıyla extractum cepae'nin, antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkili olması, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen üretimini azalttığını düşündürmüştü ve bu konuyla ilgili benzer çalışmaları da destekleyen bir sonuca ulaşıldığı görülmüştür (57,72,73).

Tüm grupların canlı ağırlık artışına göre yapılan değerlendirmesinde, sham grubu baz alınarak, tedavi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde ağırlık artışı olduğu görüldü. Deneklerin çalışma başlangıcı ve sonundaki vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında; sham grubu için %29, kontrol grubu için %8 ve tedavi grubu için %22'lik ağırlık artışı tespit edilmiştir (P<0,001). Dolayısıyla extractum cepae ile tedavi verilen grupta, sham grubuna yakın düzeyde ağırlık artışının olması, beslenmenin tedavi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha iyi olduğunu göstermiş ve bu da tedavinin etkinliğini göstermesi açısından oldukça önemli bir tespit olmuştur.

Extractum cepae, tedavideki etkinliği, düşük yan etki, düşük maliyet ve kullanım kolaylığı nedeniyle, koroziv özofagus yanığındaki tedavi basamaklarında birinci seçenek olmaya adaydır. Bundan sonraki aşamalarda extractum cepae'nin, bu çalışmada kullanılan süspansiyon formu ile birlikte, yavaş salımlı şekerleme veya sakız formunda üretilerek, hastalarımızda kullanılmasının denenmesi aşamasına gelindiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak;

1) Extractum cepae'nin koroziv özofagus yanıklarında, tedavide kullanılması olası strüktür ihtimalini azaltmaktadır.

2) Extractum cepae'nin tedavi grubunda kullanımı sonrasında deneklerin beslenmeleri ve kilo alımlarının kontrol grubuna göre daha anlamlı olarak fazla olması ilacın etkinliği göstermektedir.

3) Koroziv madde içimine bağlı olarak özofagusta oluşacak olan hasarın extractum cepae ile daha da azaltılabilmesi mümkün görülmüştür.

4) Extractum cepae, koroziv özofagus hasarında etkisinin gösterilmesi ve suspansiyon formunda hazırlanmasının mümkün olması sayesinde koroziv özofagus yanıklarında birinci tercih olmaya adaydır.

KAYNAKLAR

1. Miller AJW, Numanoglu A, Rode H. Caustic strictures of the esophagus. *Pediatric Surgery* 6th edition, 2006;1082-92.
2. Spitz L, Lakhoo K. Caustic ingestion. *Arch Dis Child* 1993;68:157-8.
3. Christensen HBT. Epidemiology and prevention of caustic ingestion. *Acta Pediatrica* 1994;83:212.
4. Riffat F, Cheng A. Pediatric caustic ingestion: 50 consecutive cases and a review of the literature. *Dis Esophagus* 2009;22:89-94.
5. Çıtak A, Soysal DD, Yıldırım A, Karaböcüoğlu M, Üçsel R, Uzel N. Çocukluk yaş grubu zehirlenmelerinde tehlikeli değişim. *Çocuk Dergisi* 2002;2:116-20.
6. Tiryaki T, Livanelioğlu Z, Atayurt H. Early bougienage for relief of stricture formation following caustic esophageal burns. *Ped Surg Int* 2005;21:78-80.
7. Han Y, Cheng QS, Li XF, Wang XP. Surgical management of esophageal strictures after caustic burns: A 30 years of experience. *World J Gastroenterol* 2004;10:2846-9.
8. 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.
9. Hugh T.B, Kelly M.D. Corrosive ingestion and the surgeon. *J Am Coll Surg* 1999;189:508-22.
10. Tucker JA, Yarrington CT. The treatment of caustic ingestion. *Otolaryngol Clin North Am* 1979;12:343-50.
11. Mutaf O. Çocuklarda kostik özofagus yanıkları. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 1988;2:69-85.
12. Jackson C. Bronchoscopy: Past, present and future. *J Med N Engl* 1928;199:758-63.
13. Mercan H, Gürpınar A. Koroziv özofajite sekonder darlıklar extractum cepae, heparin ve allantoin jel ile önlenbilir mi? (Uzmanlık Tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2011.
14. Başaklar C (Çeviri editörü) Langman Medikal Embriyoloji. Ankara: 2005.
15. Başaklar C. Konjenital özofagus atrezisi ve trakeoözofajial fistül. Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları. 1.baskı. Ankara: 2006.
16. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Surgical anatomy and technique. 2nd edition, New York: Springer-Verlog Inc; 2000.
17. Orringer MB, Zuidema GD. The esophagus. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders;1996.
18. Odar V. Anatomi ders kitabı. Ankara: 1984.
19. Ashcraft KW. Pediatric surgery, The esophagus. Chapter 26, 3rd edition. Philadelphia: 2000.
20. Yiğit R. Sindirim sistemi, kontrol sistemleri, sindirim ve boşaltım fizyolojisi. İstanbul: 2001.
21. Guyton AC. Tıbbi fizyoloji. İstanbul: 1986.

22. 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. Philadelphia: Saunders; 2005.
23. Kirsh MM, Ritter F. Caustic ingestion and subsequent damage to the oropharyngeal and digestive passages. *Ann Thorac Surg* 1976; 21:74-82.
24. Landau G, Saunders W. The effect of chlorine bleach on the esophageus. *Laryngol Rhinol Otol* 1978;92:499.
25. Günel E, Çağlayan F, Çağlayan O, Canbilen A, Tosun M. Effect of antioxidant therapy on collagen synthesis in corrosive esophageal burns. *Ped Surg Int* 2002;18: 24-7.
26. Symbas PN, Vlasis SE, Hatcher BS. Esophagitis secondary to ingestion of caustic material. *Ann Thor Surg* 1983;36:73-7.
27. Ashcraft KW, Padula RT. The effect of dilute corrosives on esophagus. *Pediatrics* 1974;53:226-32.
28. Millar AJW, Cywes S. Caustic strictures of the esophagus. *Pediatric surgery*. 5th edition, St Louis:Mosby-Year Book;1998. 969-79.
29. Moore WR. Caustic ingestions. *Clinc Pediatr* 1986;25: 192-6.
30. Sadler TW. *Langman's medical embriyoloji*, 6. baskı, Ankara:1993.
31. Ceylan O. Koroziv madde içen süt çocuklarında sosyal, demografik ve endoskopik bulgularının değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.
32. Sarioğlu-Buke A, Çorduk N, Ateşçi 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.
33. Leape LL, Ashcraft KW, Scarpelli DG, Holder TM. Hazard to health-liquid lye. *N Engl J Med* 1971; 284:578-81.
34. Hijazeen R. Corrosive burns of the upper gastrointestinal tract among Jordanian children, *The Annals of Saudi Medicine* 1998;18:173-5.
35. Mutaf O. Çocuklarda kostik özofagus yaralanmaları. Basaklar C. *Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları*. 1.baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006. 395-409.
36. Moore WR. Caustic ingestions: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Clin Pediatr* 1986;25:192-6.
37. Hodgson JH. Corrosive stricture of the stomach: case report and review of literature. *Br J Surg* 1959; 46:358-61.
38. Jelenko C, Story J, Ellison RG Jr. Ingestion of mineral acid. *Am Surg* 1974;40:97-104.
39. Friedman EM. Caustic ingestions and foreign bodies in the aerodigestive tract of children. *Pediatr Clin North Am* 1989;36:1403-10.
40. Chemli J, Bouqulia J, Harbi A. Accidental caustic ingestion in Tunisian child. Study of 330 cases. *Tunis Med* 2004; 82:411-9.
41. Sodeman WA, Sodeman TM. *Fizyopatoloji*, 7. baskı. Ankara:Türkiye Klinikleri Yayınevi; 1991. 850-51.

42. İrsi C. Koroziv Özofagus yanıklarında resveratrolün inflamasyon ve striktür oluşumu üzerine etkilerinin deneysel olarak araştırılması. (Uzmanlık Tezi). Malatya: İnönü Üniversitesi; 2007.
43. 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.
44. Ergün O. Yara iyileşmesi. Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları. Başaklar C. 1.baskı. Ankara:Palme Yayıncılık;2006. 129-36.
45. Martin P. Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. Science 1997;276:75-81.
46. Kikendall JW. Caustic ingestion injuries. Gastroenterology Clin North Am 1991;20:847-57.
47. 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.
48. Kasap E. Pet şişedeki tehlike: Koroziv özofajit. Güncel Gastroenteroloji 2006.
49. D. Valla. Ingestion of caustic substances and its complications. Journal of Hepatology 2003; 533-40.
50. Gaudreault P, Parent M, McGuigan MA. Predictability of esophageal injury from signs and symptoms: A study of caustic ingestion in 378 children. Pediatrics 1983; 71:767-70.
51. Roy CC, Silverman A, Alagille D. Esophageal burns and foreign bodies. In: Pediatric Clinical Gastroenterology. St Louis: Mosby-Year Book Inc; 1995. 153-8.
52. Dogramaci Y, Kalac A, Atik E. Effects of a single application of extractum cepae on the peritendinous adhesion an experimental study in rabbits. Ann Plast Surg 2010; 64:3.
53. 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. 2001.
54. Di Costanzo J, Noirclerc M, Jouglard J, et al. A New therapeutic approach to corrosive burns of the upper gastrointestinal tract. Gut 1980;21:370-5.
55. Gehanno G, Guedon C. Inhibition of experimental esophageal lye strictures by penicillamine. Arch Otolaryngol. 1981; 107:145-7.
56. Liu AJ, Richardson MA. Effects of N-acetylcysteine of experimentally induced esophageal lye injury. Ann Otol Rhinol Laryngo 1985; 94:477-82.
57. Chen MA, Davidson TM. Scar management: prevention and treatment strategies. Curr. Opin. Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 13: 242-7.
58. Kikendall JW. Caustic ingestion injuries. Gastroenterology Clin North Am 1991;20:847-57.
59. Oldham KT, Colombani PM, Foglia RP, Skinner MA (eds). Principles and practise of pediatric surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 1023-39.

60. Karnak I, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Combined use of steroid, antibiotics and early bougienage against stricture formation following caustic esophageal burns. *J Cardiovasc Surg* 1999; 40: 307-10.
61. 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.
62. Thompson JN. Corrosive esophageal injuries. An investigation of treatment methods and histochemical analysis of esophageal strictures in a new animal model. *Laryngoscope* 1987; 97:191-202.
63. Demirbilek S, Aydın G, Yücesan S, Vural H, Bitiren M. Polyunsaturated phosphatidylcholine lowers collagen deposition in a rat model of corrosive esophageal burn. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12:8-12.
64. 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; 5:416-7.
65. Bingöl-Kologlu M, Tanyel CF, Müftüoğlu RN. The preventive effect of heparin on stricture formation after caustic esophageal burns. *J Pediatr Surg* 1999;34:291-4.
66. Haller JA Jr, Andrews HG, White JJ, Tamer MA, Cleveland WW. Pathophysiology and management of acute corrosive burns of the esophagus: results of treatment in 285 children. *J Pediatr Surg* 1971; 6:578-84.
67. Kirsh MM, Peterson A, Brown JW, Orringer MB, Ritter F, Sloan H. Treatment of caustic injuries of the esophagus: A ten year experience. *Ann Surg* 1978;188:675-8.
68. 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.
69. Oakes DD. Reconsidering the diagnosis and treatment of patients following ingestion of liquid lye. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21:85-6.
70. Contini S, Garatti M, Swarray-Deen A, et al. Corrosive oesophageal strictures in children: Outcomes after timely or delayed dilatation. *Digestive and Liver Disease* 2009;41: 263–8.
71. Hiradfar M, Khorram B. Multiple streptococcus milleri cerebral abscesses after repeated esophageal caustic stricture dilation. *J Ped Surg* 2008;01:20.
72. Breu W, Dorsch W. *Allium cepa* L. (Onion): Chemistry, analysis and pharmacology. *Economical and Medicinal Plant Research* 1994;6:115-47.
73. Willital GH, Heine H. Efficacy of Contractubex gel in the treatment of fresh scars after thoracic surgery in children and adolescents. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994;14:193-202.
74. Jackson BA, Shelton AL. Pilot study evaluating topical onion extract as treatment for postsurgical scars. *Dermatol Surg* 1999;25:267-9.
75. Gurib-Fakim A. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medicine* 2006;27:1–93.

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her koşulda bizleri destekleyen ve yanımızda olan değerli hocam sayın Prof. Dr. Hasan Doğruyol'a, uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım da büyük katkıları olan, destek ve yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Arif Gürpınar'a, bu süreçte her zaman yanımızda olan ve eğitimimde büyük katkıları olan hocalarım, Prof. Dr. Emin Balkan, Prof. Dr. İrfan Kırıştioğlu ve Prof. Dr. Nizamettin Kılıç'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım, Dr. Esra Özçakır, Dr. Hilmi Mercan, Dr. Kemal Ağengin, Dr. Mesut Kaçar, Dr. Ünal Adıgüzel, Dr. Ayşe Ş. Parlak, Dr. Fatih Çelik, Dr. Çetin Aydın ve Dr. Ramin Malikov'a,

UÜTF Çocuk cerrahisi klinik, poliklinik ve ameliyathanesinde birlikte çalıştığımız, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tez çalışmamda yardım ve desteklerini esirgemeyen, Dr. Faruk Küçükıldız, Dr. Deniz Bağdaş ve Deney Hayvanları Yetiştirme Merkezi çalışanlarına,

Histopatolojik değerlendirmelerde yardım ve desteklerini sunan Patoloji Anabilim Dalında görevli Uzm. Dr. Nesrin Uğraş'a,

Maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem, babam ve kardeşime,

Uzmanlık eğitimim süresince iyi ve kötü günlerimde yanımda ve benimle olan sevgili eşim Dilek Çalışkan ve biricik kızımız Elif'e **teşekkür ederim.**

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Bursa'da doğdum. İlk ve ortaöğretimimi Bursa'da tamamladım. 2000 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2001-2007 yılları arasında İstanbul Bakırköy Doğumevi ve Çocuk Hastalıkları EAH.'nde ve İstanbul Vakıf Gureba EAH.'nde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2003-2004 yılları arasında Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde askerlik görevimi tamamladım. 2008 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak atandım. Evli ve bir çocuk babasıyım.