

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**KOROZİF ÖZOFAGUS YANIKLARINDA
ÇİNKO – L KARNİZİN (POLAPREZİNC)'İN
STRIKTÜR GELİŞİMİNİN ENGELLENMESİNDEKİ
ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ASLI ÖZBAYOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. KAAAN SÖNMEZ**

**ANKARA
MAYIS 2014**

TEŞEKKÜR

Çalışma hayatım boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanmaya çalıştığım, hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımını örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. CAN BAŞAKLAR'a,

Eğitimim ve tezimi hazırlama sürecinde tecrübe ve bilgi birikimini benimle paylaşan, sabrını koruyarak bana bu uzun ve zorlu süreçte yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Kaan SÖNMEZ'e,

Engin tecrübelerini ve bilgilerini bir espri ile bağdaştırıp sunması ile zorlu asistanlık yıllarımı keyifle hatırlamamı sağlayacak değerli hocam Prof. Dr. Zafer TÜRKYILMAZ'a,

Cerrahi tecrübelerini sabırla gösteren, bunun yanında dayanıklı olmayı, ayakta durmayı ve düştüğüm yerden kalkıp hep önüme bakmayı amliyathane ve hastane dışında da bana öğreten değerli hocam Prof. Dr. Billur DEMİROĞULLARI'na,

Asistanlık eğitimim boyunca tecrübelerini ve deneyimlerini cömertçe paylaşmasının yanında her başım sıkıştığında kapısını çaldığım, sabrını kaybetmeden desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ramazan KARABULUT'a,

Asistanlığımın ilk günlerinden başlayarak, hekimlik hayatına başka bir pencereden bakmamı sağlayan, yardımlarını ve desteğini her daim hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Onur ÖZEN'e,

Üzerimdeki emekleri nedeniyle ağabeylerime ve her zaman bana örnek olan kıdemlilerim Dr. Bilge CAN ve Dr. Mehmet Celal ŞEN'e, bu zorlu süreçte omuz omuza verdiğim ve yükümü paylaştığım asistan arkadaşlarım Dr. Cem KAYA, Dr. Yıldız PEHLİVAN, Dr. Nurcan EĞER ve Dr. Faik KÖSE'ye,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve mesleğimi yapmamı kolaylaştıran klinik hemşire ve personellerine,

Bu zorlu süreçte yanımda olan ve desteklerini hep hissettiğim canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Aslı Özbayoğlu

KISALTMALAR

OH⁻ : Hidroksil İyonu

H⁺: Hidrojen İyonu

ROS: Reaktif Oksijen Radikalleri

NaOH: Sodyum Hidroksit

MDA: Malondialdehit

GIS: Gastrointestinal Sistem

TÖF: Trakeaözofageal Fistül

Ca⁺²: Kalsiyum

Mg⁺²: Magnezyum

NF-KB: Nükleer Faktör Kappa B

HP: Hidroksiprolen

SS: Standart Sapma

SI: Stenoz İndeksi

PMNL: Polimorfonükleer Lökosit

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

KISALTMALAR

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Özofagusun yapısı.....	3
2.1.1. Özofagusun Darlıkları.....	3
2.1.2. Özofagusun Duvar Yapısı.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.2.1. İnsidans.....	4
2.2.2. Yaş ve Cinsiyet.....	5
2.2.3. Sosyodemografik Faktörler.....	5
2.3. Kostik Ajanlar ve Hasar Mekanizması.....	7
2.3.1. Alkaliler.....	7
2.3.1.1. Kimyasal Özellikler.....	7
2.3.1.2. Doku Etkisi.....	8
2.3.2. Asitler.....	8
2.3.2.1. Kimyasal Özellikler.....	8
2.3.2.2. Doku Etkisi.....	9
2.3.3. Evlerde Bulunan Temizlik Malzemeleri ve Diğer Amaçlar İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	9
2.3.3.1. Deterjanlar, sabunlar, şampuanlar ve arındırıcılar...	9

2.3.3.2. Yumuşatıcılar.....	9
2.3.3.3. Parlatıcılar.....	10
2.3.3.4. Kostikler.....	10
2.3.3.5. Ağartıcılar.....	10
2.3.3.6. Piller.....	10
2.3.4. Kostik Alımı Takiben Gastrointestinal Hasrın Bölgesi.....	11
2.3.5. Hasar Mekanizması.....	11
2.4. Evreleme.....	12
2.5. Komplikasyonlar.....	13
2.5.1. Erken Dönem.....	13
2.5.2. Geç Dönem.....	14
2.5.2.1. Striktür Oluşumu.....	14
2.5.2.2. Özofageal Motilite.....	15
2.5.2.3. Gastroözofageal Reflü.....	16
2.5.2.4. Mide Çıkış Obstrüksiyonu.....	16
2.5.2.5. Özofagus Karsinomu.....	17
2.6. Tedavi.....	17
2.6.1. Striktürün Önlenmesi.....	18
2.6.1.1. Steroidler.....	18
2.6.1.2. Antibiyotikler.....	19
2.6.1.3. Antireflü Tedavi.....	19
2.6.1.4. Nazogastrik Tüp.....	19
2.6.1.5. Diğer.....	20

2.6.1.6. İntralezyonel Steroid Enjeksiyonu.....	22
2.7. Polaprezinc.....	22
2.7.1. Çinko.....	22
2.7.2. L-Karnozin.....	23
2.7.3. Polaprezinc.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
3.1. Deneyisel Korozif Özofajit Hasar Modeli Oluşturulması.....	27
3.2. Deneyin Sonlandırılması.....	28
3.3. Histopatolojik Çalışma.....	28
3.4. Hidroksiprolen Tespiti.....	29
3.5. İstatistiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	38
7. KAYNAKLAR.....	39
8. ÖZET.....	44
9. SUMMARY.....	46
10. TABLOLAR, ŞEKİLLER, RESİMLER DİZİNİ.....	48
11. ÖZGEÇMİŞ.....	49

1. GİRİŞ

Yeni çıkarılan yasalar ve önlemler ile korozif maddelerin içeriğinin seyreltilmesine rağmen çocukların kaza ile kostik madde alımı ciddi ve hayatı tehdit edici bir problem olmaya devam etmektedir. Geçmişte sabun yapımında kullanılan kostik soda özofajial hasarın ana sebebiyken, günümüzde bu maddenin yerini yağ çözücüler, kireç çözücüler, lavabo açıcıları ve pil asidi gibi kolaylıkla elde edilebilen ev temizlik ürünleri almıştır ¹.

Türkiye'deki korozif madde alımının prevalansı kesin olarak bilinmese de, Türkiye'de yürütülmüş çalışmalara göre tahmini insidans % 3 – 28 arasında değişmektedir ². Amerika Birleşik Devletleri'nde bir yılda rapor edilen kostik madde alımı yaklaşık 5.000'dir ve bunların %50-80'i de çocuklardır ³.

Kostik madde alımında en fazla risk altında olanlar çocuklardır ve yaş dağılımı iki dönemde tepe yapar. Olguların %75'ini daha çok 1-3 yaş arasındaki çocuklar olmak üzere 5 yaşın altındaki çocuklar meydana getirir. Olguların geri kalanı, bu tür korozif maddelerin intihar amacıyla içildiği adölesan ve erken yetişkinlerdir ⁴.

Korozif madde içilmesinin ardından ortaya çıkabilecek en endişe verici komplikasyon, hasarın ciddiyetine bağlı olarak %5-47 sıklığında karşılaşılan özofajial striktürdür. Çocuklarda kostik madde alımı sonrasında striktürlerin önlenmesi amacıyla ipeca, oral seyreltme, nötralize edici ajanlar, antibiyotikler, sistemik kortikosteroidler, antiasitler, total parenteral beslenme ve nazogastrik tüp gibi çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmıştır¹. Ancak, optimal tedavi stratejisinin ne

olması gerektiği konusu halen tartışmalıdır; zaten bu stratejilerin hiçbiri de tam etkili değildir. Bu yüzden koroziif özofagus yanığı sonrası hasarı önlemeye ve striktr azaltmaya amacıyla çeşitli ilaçların kullanıldığı çok sayıda klinik ve deneysel çalışma devam etmektedir. Biz de, bu çalışmada Japonya’da antiülser ajan olarak kullanılmakta ve yara iyileştirici, antienflamatuar, antiapopetik, antifibrotik ve antioksidan etkilere sahip olduğu gösterilmiş olan inko - L karnozin kompleksi olan Polaprezinc, N-(3-aminopropiyonil)-L-histidinato bileşiğinin koroziif özofagus yanığındaki etkilerini araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Özofagusun Yapısı

2.1.1. Özofagusun Darlıkları

Özofagusun başlangıç yeri (krikofarengeal veya faringoözofageal daraltı) apendiksten sonra sindirim sisteminin en dar yeridir. Çap erişkinlerde 1.7 x 2.3 cm'dir. Yenidoğanlarda uzunluk farkına göre oranlandığında bu çap 0.6x13.cm'dir. Diğer anatomik darlıkları, T 4 düzeyinde aortik arkın çaprazladığı bölge (çapı erişkinde 1.9 x 2.3 cm, yenidoğanda 0.7 x 1.3 cm); T 5 düzeyinde sol ana bronşun çaprazladığı bölge (çapı erişkinde 1.7x 2.3 cm, yenidoğanda 0.6 x 1.3 cm) ve T 9-10 düzeyinde diyaframdan geçtiği bölgedir (çapı erişkinde 2.3 cm, yenidoğanda 1.3 cm) ⁵ .

Yabancı cisme bağlı tıkanmalar, kostik madde alımına bağlı yanıklar gibi birçok kazanılmış özofagus patolojisi bu fizyolojik darlık bölgelerinde ve en sık olarak da bronkoaortik darlıkta ortaya çıkar ⁶ .

2.1.2. Özofagus Duvarının Yapısı

Mukoza, orofarinks mukozasına benzer olarak keratinize olmamış çok katlı skuamoz epitel yapısındadır. Submukoza, mukozanın altında yer alan gevşek fakat kalın bir bağ dokusu karakterindedir. Bu kalın tabaka, özofagus duvarının en güçlü katıdır ⁶ . Kas yapısı içte sirküler ve dışta longitudinal olmak üzere iki katlıdır. Özofagusun üst üçte birlik kısmı çizgili kaslardan oluşur. Orta 1/3'lük

kısımda düz kas fasikülleri çizgili kaslar ile birbirine geçer ve bu distale doğru artarak son 1/3'lük kesim yalnızca düz kaslardan oluşur ⁵.

2.2. Epidemiyoloji

2.2.1. İnsidans

Devam eden eğitim programları ve korozif madde gücünü ve ulaşılabilirliğini kısıtlayan yasalara rağmen kostik madde alımı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde majör sağlık problemi olmaya devam etmektedir ⁷. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan gelişmiş ülkelerde kostik maddelerin çocuklar tarafından yanlışlıkla içilmesinin sıklığı “çocuk koruyucu paketleme” ve koruyucu yasaların geliştirilmesi ve yürürlüğe girmesi ile azalırken, bu gibi kazalar gelişmekte olan ve düşük gelirli ülkelerde yükselmektedir ⁸. Bu kazaların insidansının 15.8/100,000 kadar yüksek olduğu tahmin edilmektedir ⁹.

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 5,000 kostik madde alım vakası rapor edilmektedir; bunların %50-80'i çocuklardır. Batının aksine çocuklar tarafından korozif madde alımı Hindistan'da zehirlenmelerin yaygın bir biçimidir ¹⁰. Afrika gibi düşük gelirli ülkelerde de korozif madde alımı önemli bir sağlık problemidir. Afrika'da total çocuk ölümlerinin %0.84'ünden korozif madde alımı sorumludur ¹¹.

Türkiye'de 1980 yılından sonra korozif maddelerin seyreltilmesi sonucu korozif özofajit vakaları nispeten azalmış, ancak teknolojik gelişmelere paralel yeni kimyasal maddelerin piyasaya sürülmesi ve bu ürünlerin markasız ve açık kaplarda kontrolsüz ve ucuz olarak satılması ile son on yılda korozif özofajit

vakalarında yeniden bir artış meydana gelmiştir ¹² . Türkiye’de çocuklarda korozif alımının prevalansı tam olarak bilinmese de, yapılan bazı çalışmalara göre %3 – 28 olarak değerlendirilebilir ² .

2.2.2. Yaş ve Cinsiyet

Kostik madde alımında en fazla risk altında olanlar çocuklardır ve yaş dağılımı iki dönemde tepe yapar. Olguların %75’ini daha çok 1-3 yaş arasındaki çocuklar olmak üzere 5 yaşın altındaki çocuklar meydana getirir. Olguların geri kalanı, bu tür korozif maddelerin intihar amacıyla içildiği adölesan ve erken yetişkinlerdir ⁴ . Korozif madde içilmesinin mortalitesi %10-20 arasındadır ve bu oran intihar amaçlı alımlarda %78’e kadar yükselmektedir ⁴ . Erişkin ve adölesanlarda ölüm vakalarındaki belirgin artış, kasıtlı olarak yüksek miktarda ve konsantrasyonda kostik madde alımına bağlıdır ¹³ .

Erkeklerde kızlara oranla kostik madde alım eğilimi daha yüksektir. Erkek cinsiyette öğrenilmiş cinsiyet ile ilişkili davranışlar ve ailelerin erkeklere kızlardan daha fazla özgürlük tanınması önemli rol oynamaktadır ^{14,15} .

2.2.3. Sosyodemografik faktörler

Çoğu korozif madde alımı evde bulunan bu tür maddelerin olası zararlı etkilerinin aileler tarafından bilinmiyor olmasına, gecekondulardaki kalabalık ev ortamına ek olarak çocukların doğal merakına bağlı olarak gelişir. Koruyucu önlemlerin yaygın olarak yoksunluğu bu gibi yaralanmaların en güçlü risk faktörüdür ¹¹ .

Sarıoğlu-Buke ve ark. koroziif madde alımının 3 veya daha fazla çocuklu ailelerde daha sık olduğunu bildirmiştir².

Kostik maddenin marketler dışında, açıkta alınıp, uyarı etiketi ve çocuk koruyucu kapları olmayan şişelerde daha ucuza temin edilmesi veya kendi ambalajı dışında çeşitli kaplarda (ör. su şişesi, gazlı içecek şişesi) saklanması koroziif maddelerin yanlışlıkla içilmesi riskini artırmaktadır¹⁴.

Urgancı ve ark. yaptığı çalışmada, koroziif madde alımının daha çok yaz ve ilkbahar zamanlarında olduğu bildirilmiştir. Bu temizlikte artışa, evlerin boyanmasına, yeni eve taşınmaya ve bu mevsimlerde olan seyahatlere bağlanmıştır².

Kostik madde alımını rapor eden doktorların uzmanlıklarına ve bölgesel farklılıklara bağlı olarak %30-40 evdeki çamaşır sularının, %20 çamaşır deterjanlarının ve %50 ocak, tuvalet, boru, lavabo ve diğer temizleyiciler gibi asit ve alkali ajanların olaydan sorumlu olduğu belirtilmiştir¹⁴.

Ülkemizde ise koroziif maddeler sıvı ya da en yoğun şekil olan kristal formda yaygın olarak satılmakta ve evde temizlik işlerinde kullanılmaktadır. Ailelerin denetimsiz olarak açıkta satılan temizlik maddeleri ve deterjanlarını tercih etmeleri ve meşrubat şişesi, pet şişe veya buna benzer bir içecek kabı kullanmaları, çocukların kolayca ulaşabilecekleri bir yerde saklamaları, çocukların bu maddeleri içmelerini kolaylaştırmaktadır ve ülkemizde koroziif yanıklarının görülmesinin başlıca nedenlerini oluşturmaktadır⁴.

2.3. Kostik ajanlar ve hasar mekanizması

Oksitleyici, indirgeyici veya kurutucu olsun veya olmasın birçok çeşitli ajan, kostik alım hasarlarından sorumludur. Ajanın pH'sına ek olarak mukozal hasarın yaygınlığı üç faktörden etkilenir: alınan maddenin miktarı, maddenin fiziksel durumu, ajanla temas süresi. Katı formdaki maddeler genellikle lokalize yanıklar oluştururken, sıvı formları daha yaygın hasar oluşturur. Hasar, doğal hareketsiz veya göllenme olan bölgelerinde oluşma eğilimindedir. Bu alanlar özofagusta anatomik darlıkların olduğu (krikofaringeus) ve özofagusa dıştan bası olan (aortik ark, sol ana bronş ve hiatal bölge) bölgelere denk gelir ¹⁶.

Korozif madde, temas ettiğinde yaşayan dokuyu hasarlayan veya yıkım oluşturan maddedir. Bu tanım çok geniş bir kimyasal çeşitliliği ifade eder. Asit ve alkali olarak gruplandırılabilir ¹⁷. Literatür gözden geçirildiğinde en ciddi yanıklar güçlü alkali ($\text{pH} \geq 12$) maddeler nedeni ile oluşur ¹⁸.

2.3.1. Alkaliler

Alkali maddeler genellikle renksiz ve kokusuzdur. Bu, kaza ile alım vakalarında yüksek miktarda madde alımı ile sonuçlanabilir ¹³.

2.3.1.1. Kimyasal özellikler

Alkali terimi; Arapçada yanan bitki kalıntısı artığı olan; soda külü anlamına gelen 'qili' kelimesinden alınmıştır. Alkali, hidroksil (OH^-) iyonlarının hidrojen iyonlarını (H^+) aştığı bir akıcı sıvı meydana getiren biyolojik sistemin içerisinde yer alan bir maddedir. Alkaliler pH'sı 7'den büyük olan madde olarak

tanımlanır. pH logaritmik bir değer olduğundan, pH'da bir ünite artış, OH⁻ konsantrasyonunda 10 kat artış olarak yorumlanır. Modern asit-baz teorilerine göre, alkali, proton kabul edici veya elektron çifti vericisi olarak tanımlanır ¹⁹ .

2.3.1.2. Doku etkisi

Alkaliler likefaksiyon nekrozuna neden olur. Bu, proteinlerin çözünmesini, kollajenin parçalanmasını ve yağın sabunlaşmasını içerir. Bu süreç dokunun yumuşamasına veya likefiye olmasına ve alkali maddenin dokunun derinlerine penetre olmasının kolaylaşmasına neden olur. Yanık, fazla OH⁻ iyonları doku tarafından tüketilene kadar daha da derine ilerler. Alınan solid alkalinin çözünmesi sırasında ve aynı zamanda alkalinin doku ile reaksiyonunda ısı üretilir. Ancak bu ısı üretiminin kostik doku hasarında sekonder rolü vardır ¹⁹ .

Günel ve ark. başlangıçtaki özofagus hasarına katkıda bulunan ana majör mekanizmanın reaktif oksijen radikallerinin (ROS) ve bunu takip eden lipid peroksidasyonunun olduğunu öne sürmüştür ¹⁵ .

2.3.2. Asitler

Asit maddeler genellikle acıdır ve alımı sırasında ağrı oluşturur. Bu nedenle özellikle kaza ile alımlarda alınan madde miktarının az olması ile sonuçlanır ¹³ .

2.3.2.1. Kimyasal özellikler

Asit, suda çözündüğünde, su moleküllerine proten iyonu vererek hidronyum iyonu (H₃O⁺) oluşturan bir bileşiktir ¹⁹ .

2.3.2.2. Doku etkisi

Asitler, hidranyum iyonu salarak koagölasyon nekrozuna neden olur. Bu da hücrel proteinlerin kuruması, denatürasyonu ve çökelmesini ifade eder. Oluşan koagölatif kabuk veya eskar asidin daha derin doku tabakalarına penetrasyonunu sınırlayıcı olarak görev görür. Eskarın koruyucu rolüne rağmen, asitler yine de tam kat özofageal yanık oluşturabilir, bu da duvarın perforasyonu ve ölümcül komplikasyonlar ile sonuçlanabilir ¹⁹.

2.3.3. Evlerde bulunan temizlik ve diğr amaçlar için kullanılan kimyasal maddeler ⁴.

2.3.3.1. Deterjanlar, sabunlar, şampuanlar ve aşındırıcılar

Ağartıcı içermeyenler deterjanlar, sabunlar, şampuanlar ve aşındırıcı temizleyiciler toksik değildir ve özofagus yanıklarına neden olmazlar. Bulaşık makinelerinde kullanılan deterjanlar; sodyum karbonat, sodyum silikat ve sodyum tripolifosfat gibi maddelerin eklenmesiyle daha alkali hale getirilmiş deterjanlardır. pH'ları 10.5-13 arasındadır, bu nedenle oral alımı takiben özofagus yanıklarına neden olabilirler ⁴.

2.3.3.2. Yumuşatıcılar

Yumuşatıcılar quarterner amonyum yapısında bileşikler olup katyonik deterjanlardır. % 5-15 oranlarında katyonik aktif madde içermektedir. Katyonik deterjanlar anyonik ve non-iyoniklere nazaran çok daha toksik maddelerdir. %7,5'un üzerindeki konsantrasyonlarda ağız, farenks ve özofagusta yanıklara neden olabilirler ⁴.

2.3.3.3. Parlaticılar (bulaşık makinesi parlaticısı gibi)

Bulaşık makinesi parlaticıları gibi parlaticılar sitrik asit ve beraberinde koku maddeleri içeren pH'sı 2,5 olan irritan maddelerdir ve özofagus yanıklarına neden olmazlar ⁴.

2.3.3.4. Kostikler

Evlerde yaygın olarak kullanılan kireç çözücüler (NaOH), yağ çözücüler (NaOH), lavabo açıcılar (NaOH, KOH), tuvalet temizleyiciler (H₂SO₄, HCl), fırın temizleyiciler (NaOH) bu gruba giren kimyasal maddelerdir. Kostikler kuvvetli alkali ve asit özellikteki maddeler olup temas ettikleri dokuda ciddi hasara neden olurlar ⁴.

2.3.3.5. Ağartıcılar

Sodyum hipoklorit yani çamaşır suyu % 3-6 (genellikle % 5,4) arası değişen konsantrasyonlarda evlerde yaygın olarak kullanılan bir temizlik maddesidir. Konsantrasyonu ve temas süresine göre hafif irritan ya da korozif etkili olabilir ⁴.

2.3.3.6. Piller

Disk piller yüksek konsantrasyonlarda (% 45'e kadar) sodyum veya potasyum hidroksit içerir. Çevre ortam pH'sının bu pillerin kaçak oranında majör etkisi vardır. Asidik ortam pilin kıvrımlı bölgelerinde korozif çözünmesini hızlandırarak sızıntıyı artırır. Bunun yanında, alkali ortamda, demir oksitler ve hidroksitler kıvrımlı bölge boyunca birikir, aşınma sürecini yavaşlatır. Dolayısıyla midede durmuş pillerin barsaktakilere oranla aşınma ve parçalanması daha olasıdır ²⁰. Merkürük oksit içeren pillerin sızma olasılığı daha yüksektir ancak

salınan merkürük oksidin elementer toksik olmayan civaya redüksiyonu nedeniyle komplikasyon insidansı düşüktür. Bu reaksiyon gastrik asit ve çelik pil kabının aşınması ile salınan demir varlığında meydana gelir ¹⁹.

2.3.4. Kostik alımı takiben gastrointestinal hasarın bölgesi

Asit ve alkalilerin özofagus üzerindeki doku etkileri karşılaştırıldığında, alkalilerin daha ciddi hasara yol açtığı öne sürülmektedir ¹⁹. Asidin en fazla hasarı midede yaptığı, skuamöz epitelin aside dirençli olması ve özofagustan hızlı geçişine bağlı olarak özofagusta minör hasar oluşturduğu öne sürülmüştür ancak Zargar ve ark., asit alımı olan hastaların büyük çoğunluğunda özofageal hasar olduğunu ve bu hastaların % 38.3'ünde striktür oluştuğunu göstermiştir ²⁰.

2.3.5. Hasar mekanizması

Korozif yanıklarda hasar mekanizması üç fazda meydana gelir. Birincisi, hasardan sonra 1-4 gün süren akut nekrotik fazdır. Bu dönemde, intraselüler proteinlerin koagülasyonu hücre nekrozu ile sonuçlanır ve nekroz alanını çevreleyen canlı dokularda yoğun inflamatuvar reaksiyon gelişir ¹². İnflamasyonla beraber serbest oksijen radikalleri salgılanır. Serbest oksijen radikallerinin (ör. Nitrik oksit, malondialdehit-MDA) ve sitokinlerin (ör. IL-6 ve TNF- α) oluşumu, akut fazda doku hasarı gelişiminde kritik rol oynar. Doku myeloperoksidaz aktivitesindeki artış, inflamasyonun ve hasarın yaygınlığı ile ilişkili olan polimorfonükleer lenfositlerin birikimini gösterir ²¹. İkincisi ülserasyon ve granülasyon fazıdır, hasardan 3-5 gün sonra başlar. Bu dönemde yüzeysel nekrotik doku dökülür, akut inflamasyonun görüldüğü ülsere bir taban bırakır ve mukoza

dökülmesi ile oluşmuş defekt granülasyon dokusu ile doldurulur. Bu faz 10-12 gün sürer ve bu dönem özofagusun en zayıf olduğu dönemdir. Skatrizasyon ve skarlaşmanın olduğu üçüncü faz, hasarı takiben üçüncü haftada başlar. Bu dönemde daha önceden oluşmuş bağ dokusu kontrakte olmaya başlar, bu da özofagusun daralması ile sonuçlanır¹².

2.4. Evreleme

Özofagus hasarı, tedaviyi yönlendirmek amacıyla endoskopik olarak evrelenmiştir. Özofagusun kimyasal yanıklara bağlı hasarı, Hollinger tarafından sınıflandırılmıştır. Birinci derece yanıklar minimal etkilenmeyi vurgular ve yüzeysel mukozal hiperemi, mukozal ödem ve yüzeysel kabuklanma ile karakterizedir. İkinci derece yanıklar özofagusun tüm katlarını içeren transmukozal, eksüdatif, ülserasyonlu, mukoza kaybı olan ve kasa kadar ilerleyen yanıklardır. Üçüncü derece yanıklarda özofagus, periözofageal dokulara kadar erozyona uğramıştır, mediasten etkilenmiştir veya özofagus plevral veya peritoneal boşluklara perfore olmuştur²². Daha sonra bu dereceleme sistemi Di Costanzo²³ (Tablo 2), Estera²⁴ (Tablo 3) ve Zargar²⁵ (Tablo 4) tarafından modifiye edilmiştir.

Tablo 1. Modifiye Di Costanzo kostik hasar dereceleme sistemi

Evre 0	Endoskopik hasar yok
Evre 1	Ödem, eritem ve/veya eksuda
Evre 2	Orta derecede ülserasyon ve/veya hemoraji
Evre 3	Yaygın ülserasyon ve/veya hemoraji

Tablo 2. Estera evreleme sistemi

Evre 0	Belirlenebilir mukoza hasarı yok
Evre 1	Mukozada eritem
Evre 2	Eritem, dökülme, ülserasyon ve dairesel olmayan eksuda
Evre 3	Derin mukozal ülserasyon ve dairesel mukozal dökülme
Evre 4	Eskar, tam kat değişiklikler ve perforasyon

Tablo 3. Zargar endoskopik hasar dereceleme sistemi.

Evre 0	Endoskopide normal bulgular
Evre 1	Ödem, mukozada hiperemi
Evre 2a	Kırılganlık, su toplaması, hemoraji, erozyon, beyazımsı membranlar, eksudalar ve yüzeysel ülserasyonlar
Evre 2b	Derece 2a'ya ek olarak derin ayrı veya dairesel ülserasyonlar
Evre 3a	Küçük dağılmış multipl ülserasyon alanları ve nekroz bölgeleri (kahverengi-siyah veya grimsi renk değişikliği)
Evre 3b	Yaygın nekroz

Komplikasyon olasılığı hasarın evresi ile ilişkilidir. Özofageal hasarın evresi aynı zamanda, her evre artımında 9 kat risk artımı ile, morbidite ve mortalite ile yüksek oranda ilişkilidir ¹³.

2.5. Komplikasyonlar

2.5.1. Erken Dönem

Kimyasal pnömoni, aspirasyon pnömonisi, atelektazi, yutma zorluğu, üst gastrointestinal kanamalar ve ani ölüm korozif özofagus yanıklarında karşılaşılabilen erken dönem komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Özofagus

perforasyonu, koroziif maddelerin alımıyla oluşan derin yanıklar ve frajil özofagusa uygulanan endoskopik girişimler sonucu meydana gelebilir. Mediastinit, perforasyon veya zayıflamış özofagus duvarından bakteri invazyonu sonucu oluşur. Koroziif maddenin midede yaptığı yanık ve sonrasında gelişebilen hemorajik gastrite bağlı olarak mide nekrozu ve perforasyonlar gelişebilir. Özofago-trakeo-bronşiyal ve özofago-aortik fistüller, nadir ancak hızla ölümcül olan komplikasyonlardır ⁴.

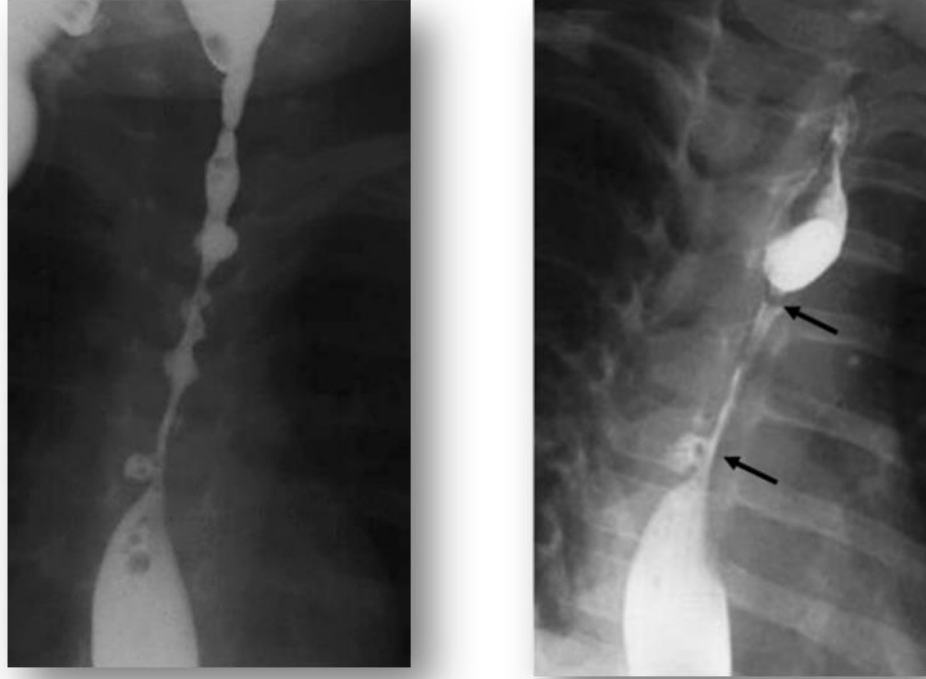
2.5.2. Geç Dönem

2.5.2.1. Striktür oluşumu

Özofageal striktür oluşumu çocuklarda hasarın ciddiyetine bağlı olarak %5-47 oranında bir insidansla en sık komplikasyondur ²⁶. Cardona ve ark. göre striktür oluşumundan ödem ve aşırı granülasyon dokusu ile özofagus lümeninin tıkanması, karşılıklı gelen ülser alanların adezyonu, özofagus duvarında oluşan fibröz skar dokusunun kontraksiyonu ve myenterik plexusun yıkımı gibi çeşitli faktörler sorumludur ²⁷. Üçüncü derece yanıkların çoğu, tedavi ne olursa olsun striktürle sonuçlanır; ikinci derece yanıklarda striktür gelişme riski daha azdır ²⁸. Temiz ve ark. yaptığı çalışmada toplam striktür oranı % 7.8 olarak elde edilmiştir. Yazarlar, Zargar endoskopik hasar dereceleme sistemine göre Evre 2a özofageal hasarı olan hastaların % 24.3'ünde striktür saptarken, Evre 2b ve 3 olan hastalarda striktür oranı sırasıyla % 32.1 ve % 100 olarak rapor edilmiştir ²⁹.

Özofageal striktürler morfolojik olarak iki grupta sınıflandırılabilir ³⁰ :

- a) Basit striktür: endoskopun geçişine izin veren, kısa, fokal ve açılı olmayan striktürlerdir.
- b) Kompleks striktür: Açılı, uzun (>2 cm), dairesel striktürlerdir ve lümen belirgin olarak daralmıştır.



Resim1. Kostik madde alımı sonrası striktür oluşumunu gösteren baryum grafisi ³¹ .

2.5.2.2. Özofageal motilite

Kostik yanıklardan sonra özofagusta ciddi motor fonksiyon bozuklukları rapor edilmiştir. Bu bozuklukların kalıcı olup olmadığı tartışmalıdır. Abdülkadir ve ark. ciddi özofageal yanığı bulunan 20 çocukta özofageal motilite çalışması yapmışlar ve 7 hastada motilitenin tam olarak kaybolduğunu tespit etmişlerdir.

Tüm bu hastalarda alınan maddenin alkali olduğu, ciddi striktürlerin varlığı ve dilatasyon programına alındıkları belirtilmiştir. 3 ay sonra yapılan kontrollerde peristaltizm kaybının devam ettiği saptanmıştır. Yazarlar bu kaybın nedeninin muhtemelen kostik maddenin kas tabakasına ulaşp hasarlanmaya neden olmasına bağlamışlardır. Aynı nedene bağlı olarak, akut fazda peristaltizm kaybı olan asit yanıklarda, kontrollerde peristaltizmin geri döndüğünü göstermişlerdir ³².

2.5.2.3. Gastroözofageal Reflü

İntraabdominal özofageal segmentin uzunluğu alt özofageal segmentin düzgün çalışması için önemli bir faktördür. Koroziif madde alımından sonra torasik özofagus kontrakte olurken abdominal bölüm yukarı doğru çekilir ve alt özofageal sfinkter kompleksini değiştirir. Eğer boyu kısalırsa, alt özofageal sfinkter basıncının kompetansındaki kaybı kapatmak için artması gerekmektedir. Alt özofageal sfinkter kompleksinde bunu gerçekleştirebilecek mekanizma yoktur, dolayısıyla özofagusun ciddi yanıkları sonrası kısalmış intraabdominal özofageal segment nedeniyle gastroözofageal reflü beklenmesi doğaldır ³³.

2.5.2.4. Mide Çıkış Obstrüksiyonu

Koroziif madde alımı sonrasında erken doyma ve kilo kaybı semptomları mide çıkış obstrüksiyonunu düşündürür. Striktür oluşumundan daha nadir olma eğilimindedir. Bu komplikasyon 5- 6 hafta içerisinde hatta ilk birkaç yıl içerisinde görülebilir. Öncelikle asit alımına spesifik bir komplikasyon olduğu düşünülse de alkali hasarı sonrasında da meydana geldiğini rapor etmiş yayınlar mevcuttur ³⁴.

2.5.2.5. Özofagus Karsinomu

Özofagus kostik hasarının malign değışiklik riskini arttırdığı net olarak kabul edilmektedir ³⁵ . Kostik özofajit sonrasında özofagus kanseri gelişme riski, serilere bağılı olarak % 2- 8 arasında değışmektedir. Bu durumun 16 – 42 yıl sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu olguların 30 yıl süre ile izlenmesi ile gerçek sıklığın %30'a ulaştığı öne sürülmüştür ³⁶ . Bu insidans aynı yaş grubundaki hastalarda beklenen orandan 1000 kat daha fazladır. Kanser sıklıkla anatomik darlığın mevcut olduğu trakeal bifurkasyon düzeyindedir ve bu kostik maddenin bu bölge ile temasının artması ile ilişkilendirilmiştir ¹³ . Adenokarsinomdan çok özofagusun skuamoz hücreli kanseri nihai transformasyon gibi görünmektedir ve çeşitli serilerdeki sonuçlara göre cerrahi veya radyoterapiye olan cevabın sporadik özofageal karsinom tedavisinden daha iyi olduğu rapor edilmiştir ⁷ . Erken özofago-gastro-duodonoskopi, erken dilatasyon programı veya özofagusun baypass cerrahisi özofageal kanser gelişimini engellememektedir ¹ .

2.6. Tedavi

Korozif özofagus yanıklarında ilk müdahalenin ardından endoskopi yapılıp özofagus ve/veya midedeki lezyon saptandıktan sonra tedavideki ana amaç striktürün önlenmesine yöneliktir. Bu konuda yapılmış birçok çalışmada çeşitli tedavi protokolleri önerilmiştir. Ancak günümüzde halen standardize edilmiş bir tedavi protokolü mevcut değildir.

2.6.1. Striktürün Önlenmesi

2.6.1.1. Steroidler

Korozif madde içilmesinden sonra kortikosteroid kullanımı tartışmalıdır. Kortikosteroidlerin inflamasyonu, granülasyonu ve fibröz doku oluşumunu azalttığına inanılmaktadır. 1950'lerde Spain ve ark.'nın ratlarda inflammatuar cevap üzerine steroidlerin etkilerini gösteren raporundan sonra özofagusta striktür oluşumu üzerine steroidlerin etkilerini araştıran birçok çalışma yayımlanmıştır ³⁶ . Bunu takiben, Anderson ve ark.'larının 131 hasta üzerinde yayımladıkları çalışmada, ilk 24 saat içerisinde steroid tedavisi başlanmasına rağmen striktür oluşumunun steroid kullanımından etkilenmediği bildirilmiştir ³⁶ . Bazı çalışmalarda ise birinci ve ikinci derece özofagus yanıklarında kortikosteroid kullanılması durumunda % 0-25, arasında, kullanılmadığı durumlarda ise % 88 oranında striktür geliştiği bildirilmiştir ²⁸ . Buna karşın, Huang ve ark. yaptığı bir çalışmada, ikinci ve üçüncü derece yanığı olan 15 hastada steroid kullanımından bağımsız olarak striktür gelişmiştir. Yazarlar bu sonucu striktür oluşumunun steroid kullanımından çok yanığın evresi ile ilişkili olmasına bağlamışlardır ³⁷ .

Evre 2 hasarlar striktür oluşumunu önlemede steroidlerin en yararlı olduğu düşünülen durumdur ⁷ . Ancak, son yıllarda steroidlerin yararlılığını tekrar değerlendirmek amacıyla 50 yıllık insan verilerinin sistematik bir analizi yapılmıştır. Medline araştırmasında yazarlar endoskopik olarak gösterilmiş evre 2 yanıkları olan ve en az 10 gün boyunca steroid tedavisi almış ve almamış olguları taramışlardır. Meta analizden elde edilen vakaların heterojenitesine rağmen

yazarlar evre 2 yanıklarda steroid kullanımını destekleyecek veri olmadığı sonucuna varmışlardır ³⁸ . Steroidlerin kullanımı üçüncü evre yanık varlığında artmış perforasyon riski nedeniyle kontraendikedir ¹⁶ .

2.6.1.2. Antibiyotikler

Hem ileri evre yanıklarda hem de steroidle tedavi edilen hastalarda antibiyotik uygulanması konusunda fikir birliği vardır ³⁴ . Özellikle ileri evre özofajitlerde mediastinit, sepsis ve şokun önüne geçilmesi amacıyla geniş spektrumlu ayrıca anaeroblara da etkili antibiyotiklerin kullanılması gereklidir ²⁸ .

2.6.1.3. Antireflü tedavi

Normal mide reflüsüne ek olarak, özofagusun düz kasının kasılması, hasarlı özofagusun kısılması ve alt özofageal sfinkter ve diyafragmatik kruslar arasındaki ilişkinin değişmesi ve özofageal motilite bozuklukları gastroözofageal reflüde bir artışa neden olur ³⁵ . Bu amaçla H₂ reseptör blokörleri, proton pompa inhibitörleri ve antiasitler kullanılmıştır. Özellikle de kortikosteroidler ile birlikte hem evre 2 hem de evre 3 yanıklarda proton pompa inhibitörleri (0.7 – 3.5 mg/kg/gün) kullanımının pozitif etkilerinin olduğu öne sürülmüştür ²⁶ .

2.6.1.4. Nazogastrik Tüp

Hastanın oral alamadığı dönemde enteral beslenmeye izin vermesi ve aynı zamanda striktür gelişebileceği öngörülen dairesel yanıklarda lümeni açık tutması amacıyla nazogastrik tüpün kullanımını öneren yayınlar mevcuttur ⁷ . Ancak nazogastrik tüp eğer ciddi özofageal ülser mevcutsa perforasyona neden

olabileceğinden asla kör olarak takılmamalıdır ¹³ . Aynı zamanda nazogastrik tüpün kendisi uzun striktür gelişimine katkıda bulunabilir. Bu nedenle rutin kullanımı önerilmemektedir ³⁴ .

2.6.1.5. Diğer

Korozif madde alımı sonrası gelişen en önemli komplikasyon striktür oluşumudur ve bu nedenle tedavi yönetimi için araştırmacılar striktür oluşumunu önleme çabası içerisine girmiştir. Bu amaçla birçok madde kullanılmıştır.

Antineoplastik ve antiproliferatif olarak kullanılan fibroblastik proliferasyonunun potent bir inhibitörü olan Mitomisin C, refratör glokom, pterigyum, tekrarlayıcı subglottik stenoz ve tekrarlayıcı bronşiyal stenozun kontrol altına alınması gibi fibrozis ile ilişkili birçok klinik durumda kullanılmıştır. Türkyılmaz ve ark. ratlarda Mitomisin C ile yaptıkları bir çalışmada, Mitomisin C'nin doz bağımlı olarak (5 dk boyunca %0.04 konsantrasyonda) striktür oluşumunun engellenmesinde etkin olduğunu rapor etmişlerdir ³⁹ . Ancak, çocuklarda bu ajanın kullanımındaki en önemli ve kısıtlayıcı konu, uzun dönemde ikincil kanser gelişimine neden olabilme ihtimalidir ⁴⁰ .

Yükselen ve ark., günümüzde miyokardiyal iskemide kullanılan bir oral antianjinal ajan olan Trimetazidin'in ratlardaki deneysel korozif özofajit modelinde fibrozis derecesini ve histopatolojik değişiklikleri azalttığını bildirmişlerdir ⁴¹ . Korozif madde alımı sonrası striktür gelişimini önlemeye yönelik çalışmalar esas olarak özofageal doku hasarını ve kollajen oluşumunu

azaltmaya odaklanmıştır. Bu amaçla Özçelik ve ark. kollajen tip 1 sentezinin inhibitörü olan Halofungin'i kullanmışlar ve ratlarda striktür oluşumunun belirgin olarak azaldığını rapor etmişlerdir ⁴². Bingöl-Koloğlu ve ark. korozif özofajitlerde striktürü önlemek amacıyla, antikoagülan ve antitrombotik etkilerinin yanı sıra, inflamasyon regülasyonu, yara iyileşmesi, hücre farklılaşması ve hücre proliferasyonu etkilerinden yararlanmak amacıyla Heparin kullanmış ve olumlu sonuçlar elde etmişlerdir ⁴³.

Striktürün önlenmesinde reaktif oksijen radikallerinin zararlı etkilerinin ortadan kaldırılmasına yönelik maddelerin antioksidan etkinliğinden yararlanılması amacıyla çeşitli maddeler ile deneysel çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Ocakçı ve ark. başlangıçta bir antiinflamatuvar bir ajan olarak üretilen, antioksidan olarak davranan ve lipid peroksidasyonunu inhibe eden sentetik bir selenoorganik bileşen olan Ebselen'i korozif özofageal striktürlerin engellenmesi amacı ile ratlarda çalışmışlardır. Ebselen'in lipid peroksidasyonunu, stenoz indeksini, histopatolojik hasar skorlamasını azalttığı ve antioksidan koruma sistemini arttırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada kilo kaybının Ebselen ile önlendiği de bildirilmiştir ⁴⁴.

Kılıçarslan ve ark. inflamatuvar süreçte rol alan TNF α ve IL-6 seviyeleri belirgin olarak düşürdüğü gösterilen bir antioksidan ajan olan dimetil sülfoksitin (DMSO), stenoz indeksini, histopatolojik hasarlanma skorunu ve MDA, NO, IL-6, TNF α düzeylerini belirgin olarak düşürdüğü gösterilmiştir ²¹. Ocakçı ve ark. yaptığı bir başka çalışmada, bal arısı reçinesinin aktif bileşeni olan antioksidan kafeik asit fenetil esterinin (CAPE) lipid peroksidasyonunu, stenoz indeksini,

histopatolojik hasar skorlamasını azalttığı ve kilo kaybını önlediği gösterilmiştir ⁴⁵ . Antioksidan etkilerinden yararlanmasının yanı sıra, yara iyileşmesindeki etkileri ve antifibrotik etkinliği bilinen hiperbarik oksijen ve ozon tedavisi, antioksidan koruyucu mekanizmaların iyileştirilmesi, doku hasarının azaltılması ve histopatolojik hasarın düzeltilmesi ile yararlı etkileri olduğu rapor edilmiştir ^{46, 47} . Sonuçlar ne kadar başarılı olsa da, bu ajanların klinik kullanıma girmesi için henüz yeterli çalışma yoktur.

2.6.1.6. İntralezyonel Steroid Enjeksiyonu

1989 yılında Ghandi özofageal atrezi veya korrozif özofajit sonrası 12 infantta, intralezyonel steroid enjeksiyonu ile birlikte özofageal dilatasyon yapılması ile ciddi özofageal striktürlerde başarılı sonuçlar elde edildiğini rapor etmiştir ⁴⁸ . Miyasthia da benzer olarak, post-operatif özofageal anatomik striktörü olan 11 erişkin hastada, balon dilatasyonu takiben endoskopik deksametazon enjeksiyonunun (her kadrana 2 mg/0.5 cc) güvenli ve etkin olduğunu bildirmiştir ⁴⁹ . Kirsch ve ark. intralezyonel steroid enjeksiyonlarının inatçı özofageal striktürlerin tedavisinde standart özofageal dilatasyondan daha etkin, güvenli ve daha ucuz bir tedavi olduğunu savunmuşlardır ⁵⁰ .

2.7. Polaprezinc (Çinko L-Karnizin)

2.7.1. Çinko

Çinko, esansiyel elementler arasında yer alır. Canlılarda çinkonun üzerinde etkili olduğu fonksiyonları şu şekilde özetlenebilir ⁵¹ :

- 1) Hücrelerin oluşumu, büyümesi ve metabolizması; yara iyileşmesi;
- 2) Hormonların aktivasyonu ve salınımı;
- 3) Nörotransmitter sisteminin sürdürülmesi ve hafıza becerileri;
- 4) Normal karbohidrat metabolizmasının sürdürülmesi;
- 5) Normal lipid metabolizmasının sürdürülmesi;
- 6) Hücre membranlarının stabilizasyonu;
- 7) Cilt stabilitesinin sağlanması;
- 8) İmmün sistemin aktivasyonu ve sürdürülmesi;
- 9) Koku ve tad duyularının hassasiyetinin sürdürülmesi;
- 10) Retina ve kristalize lensin stabilitesinin sürdürülmesi;
- 11) Normal alkol metabolizmasının sürdürülmesi;
- 12) Ağır metallerin zararlı etkilerinin azaltılması (antioksidan etki).

Aynı zamanda çinko apoptozisde DNA parçalanmasına yol açan $\text{Ca}^{+2}/\text{Mg}^{+2}$ bağımlı endonükleaz aktivitesini inhibe eder ⁵².

Çinko bu fonksiyonların çoğunluğunu biyolojik sistemde yer alan bazı bileşenlerle oluşmuş komplekslerle veya çinko bağımlı enzim aktiviteleri ile gerçekleştirir ⁵¹.

2.7.2. L-Karnozin

L-karnozin, memelilerin iskelet kaslarında bulunan, β -alanin ve L-histidinden oluşan bir dipeptiddir. Antioksidan etkileri ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri mevcuttur. Aynı zamanda L-karnozin insan nötrofillerinde apoptozisi baskılar ⁵³.

2.7.3. Polaprezinc

Çinko-L karnozin kompleksi olan Polaprezinc, N-(3-aminopropiyonil)-L-histidinato-zinc bileşiğidir ve Japonya’da antiülser ajan olarak geliştirilmiştir ¹⁰⁶ . Polaprezinc aslında çinko ve karnozinin yararlı etkilerini birleştirmek için tasarlanmıştır ancak Polaprezinc’in aktif tedavi edici bileşeninin çinko mu yoksa L-karnizin mi olduğu konusunda soru işaretleri devam etmektedir ⁵⁵ .

Polaprezinc klinik olarak antifibrotik bir ajan olarak Japonya’da kullanılmıştır. Polaprezinc’in antifibrotik aktivite mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da; polaprezinc tedavisinin azalmış lipid peroksidasyonu, baskılanmış hepatik stellat hücre aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerden mRNA ekspresyon inhibisyonu ile fibrozisi azalttığı gösterilmiştir ⁵⁵ .

Polaprezinc’in; superoksit ve hidroksil radikallerini temizlemeyi, Fenton reaksiyonunun inhibisyonu ve peroksidasyon reaksiyonunun inhibisyonunu da içeren antioksidan aktivitesinin olduğu in vitro çalışmalarda da rapor edilmiştir ⁵⁴ .

Naito ve ark. polaprezinc’in nötrofil akümülayonu ve TNF α inhibisyonu ile antiinflamatuvar özellikleri olduğunu bildiren bir rapor yayınlamışlardır. Bu etkilerin mekanizması net olarak açıklanamamış olsa da; bu çalışmada polaprezinc’in TNF α ekspresyonunu inhibe ederek nötrofil akümülayonunu azaltığı öne sürülmüştür ⁵⁶ . Aynı zamanda, Shimada ve ark., Polaprezinc’in; hazır halde bulunan bir transkripsiyon faktörü ve inflamatuvar ve immün cevabın birden fazla etki ile düzenleyicisi olan, proinflamatuvar sitokin ile indüklenmiş nuklear faktör kappa B (NF-KB) aktivasyonunu baskıladığını göstermiştir. Aynı

Çalışmada, Polaprezinc'in gatrik epitelyal hücrelerde proinflamatuvar sitokin ile indüklenmiş IL-8 mRNA ekspresyonunu ve salınımını baskıladığı rapor edilmiřtir⁵⁷.

Zhang ve ark. yaptığı güncel bir çalışmada, polaprezinc'in TGF- 1 aktivitesinin baskılanma mekanizması tam olarak bilinmese de, sitokin ekspresyonunda elzem bir rol oynayan kalse rin aktivitesinin inhibisyonu ile immunsupresif bir ajan olarak kullanılabileceği  ne s r lm řtir⁵⁸.

Fujii ve ark. yaptığı bir çalışmada polaprezinc'in anti-apoptotik etkisinin, iyi bilinen antioksidan fonksiyonu ile değil, alışılmışın dışında olarak caspas-3 aktivasyonunun inhibisyonu ile ortaya çıktığı g sterilmiřtir⁵².

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Labaratuar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde Temmuz 2013'de yapıldı. Histopatolojik değerlendirme Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda, biyokimyasal değerlendirme Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmanın onayı Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan alındı (Etik Kurul No: G.Ü. ET-13.021).

Bu çalışmada ağırlıkları 222-273 gr arasında değişen 24 adet erişkin Wistar-Albino sıçan kullanıldı. Hayvanlar, sabit oda sıcaklığında ve nem ortamında, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık standart labaratuvar şartlarında, kafesde beslendiler. Hayvanlar, işlemden 12 saat öncesine kadar standart olarak beslendi.

Tüm işlemler genel anestezi altında ve steril koşullarda gerçekleştirildi. Genel anestezi amacıyla her bir sıçana 45mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 5mg/kg xylazine hidroklorür (Alfazyne % 2, Ege Vet, Türkiye) intramüsküler olarak uygulandı.

24 adet sıçan işlemler öncesi tartıldıktan sonra her grupta 6 hayvan olacak şekilde 4 gruba bölündü ve:

Kontrol grubu (Grup K): Sıçanlarda deneysel özofageal hasar oluşturulmadı ve sonrasında herhangi bir tedavi verilmedi. 4 hafta sonra intraabdominal özofagus segmenti çıkartıldı.

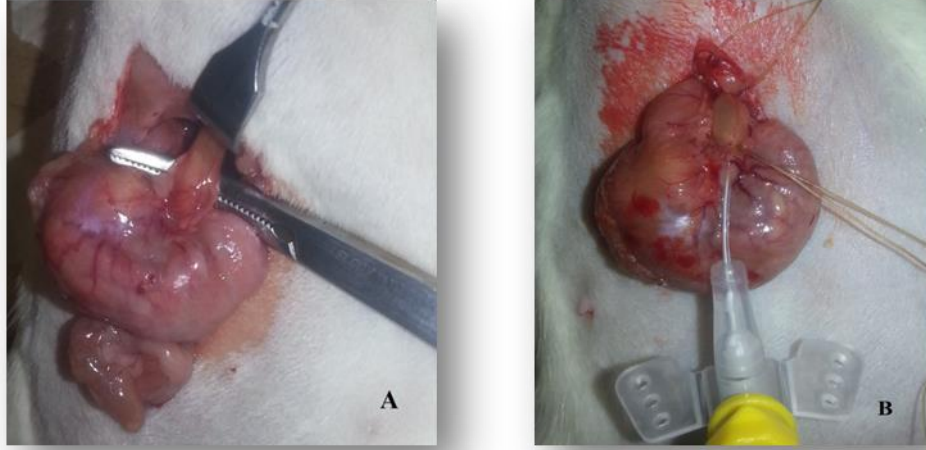
Yanık Grubu (Grup Y): Sıçanlarda deneysel özofageal hasar modeli oluşturuldu ve herhangi bir tedavi verilmedi. Hasar oluşturulmasını takiben 4. haftada intraabdominal özofagus segmenti çıkartıldı.

Düşük Doz Tedavi Grubu (Grup T1): Sıçanlarda deneysel özofageal hasar modeli oluşturuldu ve bunu takiben 4 hafta boyunca, ilk 2 hafta intraabdominal, son iki hafta oral olacak şekilde 100mg/kg Polaprezinc (Promac, Zeria Pharmaceuticals, Japan) verildi. Hasar oluşturulmasını takiben 4. haftada intraabdominal özofagus segmenti çıkartıldı.

Yüksek Doz Tedavi Grubu (Grup T2): Sıçanlarda deneysel özofageal hasar modeli oluşturuldu ve bunu takiben 4 hafta boyunca; ilk 2 hafta intraabdominal, son iki hafta oral olacak şekilde 200 mg/kg Polaprezinc (Promac, Zeria Pharmaceuticals, Japan) verildi. Hasar oluşturulmasını takiben 4. haftada intraabdominal özofagus segmenti çıkartıldı.

3.1. Deneysel korozif özofageal hasar modeli oluşturulması

Tüm deneklerde, orta hat kesisi ile karına girildikten sonra 2cm'lik özofagus segmenti izole edilip 4/0 katgüt ile üst kısım bağlanıp 24 Gauge kanül mideden itilerek, hazırlanan özofagus kanüle edildi. Bunun üzerinden alt uç bağlanarak, Grup Y, Grup T1 ve Grup T2'de kanülden 1ml %10 sodyum hidroksit (NaOH) verilip 3 dakika beklendikten sonra 1 dakika serum fizyolojik ile yıkanarak standart özofagus hasar modeli oluşturuldu (Gehanno ve Guedon Yöntemi)⁵⁹. (Resim 2) Takiben deneklerin karnı 4/0 Polidioksanon ile kapatıldı.



Resim 2. A. Karına girildikten sonra özofagus segmentinin izole edilmesi.
B. Üst ve alt uç bağlanması ve kanülasyonu takiben %10 NaOH verilmesi.

3.2. Deneyin Sonlandırılması

Tüm gruplara deneyin başlangıcından 4 hafta sonra laparotomi yapıldı. Laparotomi öncesinde tüm hayvanlar yeniden tartıldı. Genel anestezi altında orta hat insizyon ile karına girilerek intraabdominal özofagus segmenti çıkartıldı. Örnekler iki eşit parçaya bölündü. Parçaların bir yarısı Hidroksiprolin düzeyi tespiti için sıvı nitrojen içinde, diğer yarısı histopatolojik çalışma için %10'luk formaldehit içerisinde saklandı. Denekler intrakardiak anestezik madde enjeksiyonu ile sakrifiye edildi.

3.3. Histopatolojik Çalışma

Dokulardan hazırlanan 5 mikron kesitler hematoksilen-eozin ve Masson'un bağ dokusu boyası ile boyandı. Özofagus kollajen birikimi (histopatolojik hasar skorlaması) yarı nicel olarak değerlendirildi. (Tablo 4)

Özofagus duvar kalınlığı ve lümen genişliği ölçüldü. Stenoz indeksi (Sİ) duvar kalınlığı/lümen genişliği formülü ile hesaplandı.

Tablo 4. Histopatolojik hasar skorlaması

KRİTER	Skor
<i>Submukozal kolljen artışı</i>	
Yok	0
Hafif	+1
Belirgin	+2
<i>Müskülaris mukoza hasarı</i>	
Yok	0
Var	+1
<i>Müskülaris propriada hasar ve kollajen depozisyonu</i>	
Yok	0
Hafif	+1
Belirgin	+2

3.4. Hidroksiprolen (HP) tespiti

Kurumamış dokularda Woessner'in tarif ettiği teknik kullanılarak her miligram dokuda beliren HP düzeyi mikrogram olarak tespit edildi.¹¹²

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin İstatistiksel analizi SPSS for Windows 20.0 programı ile bilgisayar ortamında yapıldı. Deneysel sonuçlar, ortalama değer $\pm$ standart sapma (SS) ile ifade edildi. Tüm gruplar arasındaki farklılıkların test edilmesi amacıyla Whitney-U testi kullanıldı. $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tüm deneklerin sonuçları değerlendirildi. Bir denek çalışma tamamlanmadan kaybedildiğinden gruptan çıkarıldı (Grup T1).

Tablo 5. İşlem Öncesi ve sonrası gruplara göre deneklerin ortalama $\pm$ SS ağırlıkları.

GRUPLAR	<i>Deney Başlangıç Ağırlığı (gr)</i>	<i>Deney Sonu Ağırlığı (gr)</i>
Grup K	231,50 $\pm$ 5,61	246,83 $\pm$ 19,12
Grup Y	245,83 $\pm$ 10,16	229,16 $\pm$ 11,61
Grup T1	247,00 $\pm$ 10,33	233,60 $\pm$ 19,66
Grup T2	238,16 $\pm$ 20,09	242,33 $\pm$ 20,09

Grupların deney öncesi ve sonrası ağırlıkları, Grup K’da sırasıyla 231,50 $\pm$ 5,61 gr - 246,83 $\pm$ 19,12 gr, Grup Y’de 245,83 $\pm$ 10,16 - 229,16 $\pm$ 11,61 gr, Grup T1’de 247,00 $\pm$ 10,33 gr - 233,60 $\pm$ 19,66 gr, Grup T2’de 238,16 $\pm$ 20,09 gr - 242,33 $\pm$ 20,09 gr olarak elde edilmiştir (Tablo 5) . Deney başlangıcı ve sonundaki bu kilo kaybı Grup Y için istatistiksel olarak anlamlı iken ($p = 0,029$), Grup T1 için istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,234$). Hem Grup K’da hem de Grup T2’de, kilo alımları istatistiksel olarak anlamlı değildir (Sırasıyla, $p = 0,216$, $0,629$).

Tablo 6. Grupların Ortalama Hidroksiprolen $\pm$ SS Düzeyi ($\mu\text{g}/\text{mg}$ doku)

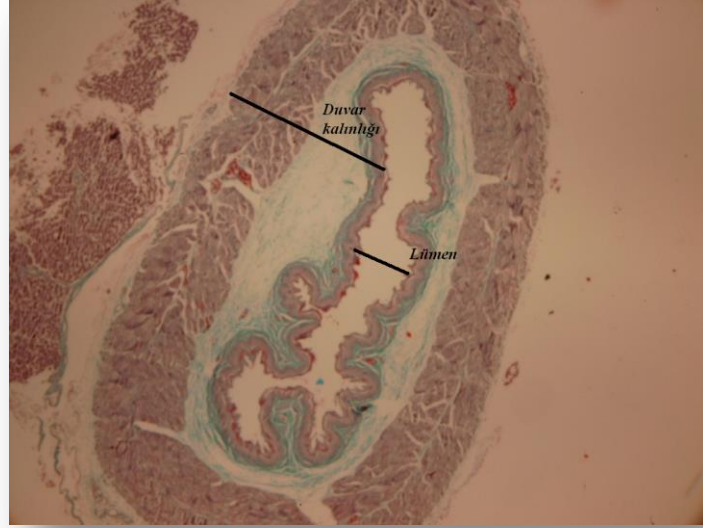
GRUPLAR	<i>Hidroksiprolen ($\mu\text{g}/\text{mg}$ doku)</i>
Grup K	$0,15 \pm 0,81$
Grup Y	$0,25 \pm 0,55$
Grup T1	$0,20 \pm 0,05$
Grup T2	$0,17 \pm 0,07$

Grup K’da ortalama hidroksiprolen değeri $0,15 \pm 0,81 \mu\text{g}/\text{mg}$ doku, Grup Y’de $0,25 \pm 0,55 \mu\text{g}/\text{mg}$ doku, Grup T1’de $0,20 \pm 0,05 \mu\text{g}/\text{mg}$ doku, Grup T2’de $0,17 \pm 0,07 \mu\text{g}/\text{mg}$ doku olarak saptanmıştır (Tablo 6) . İstatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p>0,05$) .

Tablo 7. Grupların ortalama $\pm$ SS stenoz indeksi (duvar kalınlığı/lümen genişliği) değerleri

GRUPLAR	<i>Stenoz İndeksi</i>
Grup K	$0,33 \pm 0,61$
Grup Y	$1,25 \pm 0,35$
Grup T1	$0,38 \pm 0,26$
Grup T2	$0,35 \pm 0,12$

Grupların elde edilen ortalama stenoz indeksi değerleri Tablo 7’de verilmiştir. Grup K ile Grup Y arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,004$) . Buna ek olarak, Grup Y ile Grup T1 ve Grup T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (sırasıyla $p = 0,006, 0,004$) (Resim 2) .



Resim 3. Korozif özofagus yanığı sonrası daralmış lümen ve kalınlaşmış özofagus duvarı transvers kesiti ve stenoz indeksinin arttığıının hesaplanması (Grup Y).

Tablo 8. Grupların ortalama histopatolojik hasar skoru $\pm$ SS değerleri

GRUPLAR	Histopatolojik hasar skoru
Grup K	0
Grup Y	$2,50 \pm 0,54$
Grup T1	$1,20 \pm 0,83$
Grup T2	$1,16 \pm 0,75$

Histopatolojik hasar skoru Grup K’da 0, Grup Y’de $2,50 \pm 0,54$, Grup T1’de $1,20 \pm 0,83$ ve Grup T2’de $1,16 \pm 0,75$ olarak tespit edilmiştir (Tablo 8) . Grup K ile Grup Y, Grup T1 ve Grup T2 arasında anlamlı bir fark elde edilmiştir (Sırasıyla $p = 0,002, 0,011, 0,007$). Grup K ile Grup T1 ve Grup T2 arasında histopatolojik hasar skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir (Sırasıyla, $p = 0,02, 0,01$) .

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; antiinflamatuvar, antifibrotik, antioksidan ve antiapoptotik etkilerinden yararlanmak üzere NaOH ile korozif made modeli oluşturulmuş ratlarda Polaprezinc kullanılmıştır.

İşlem öncesi ve sonrası ortalama ağırlıklar karşılaştırıldığında, en belirgin ağırlık kaybının Grup Y’de olduğu görülmüştür (Başlangıç ağırlığı $245,83 \pm 10,16$ iken deney sonu ağırlığı $229,16 \pm 11,61$). Gruplar arasında ağırlık kaybı Grup Y’nin dışında, Grup Y kadar ağır olmasa da Grup T1’de (Başlangıç ağırlığı $247,00 \pm 10,33$ iken deney sonu ağırlığı $233,60 \pm 19,66$) saptanmıştır. Deney başlangıcı ve sonundaki bu kilo kaybı Grup Y için istatistiksel olarak anlamlı iken ($p = 0,029$) , Grup T1 için istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,234$) .

İşlem öncesi ve sonrası ağırlıklar karşılaştırıldığında, en belirgin ağırlık alımı Grup K’de gözlemlenmiştir (Başlangıç ağırlığı $231,50 \pm 5,61$ iken deney sonu ağırlığı $246,83 \pm 19,12$) . Grup K ile kıyaslandığında daha az olmasına karşın, Grup T2’de de kilo alımı olduğu görülmüştür (Başlangıç ağırlığı $238,16 \pm 20,09$ iken deney sonu ağırlığı $242,33 \pm 20,09$) . Ancak hem Grup K’da hem de Grup T2’de, kilo alımları istatistiksel olarak anlamlı değildir (Sırasıyla, $p = 0,216$, $0,629$). Yine de, bu ağırlık artışı ile yüksek dozlarda Polaprezinc’in kilo kaybını pozitifte çevirdiğini öne sürülebilir. İşlem öncesi ağırlıklar gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p > 0,05$).

Deney sonrası Grup K ile GrupY, Grup T1 ve Grup T2 ağırlıkları karşılaştırıldığında anlamlı ağırlık farkı tespit edilmemiştir (Sırasıyla $p = 0,063$,

0,522, 0,575) . Grup Y, Grup T1 ve Grup T2 ile deney sonrası ağırlıklar açısından karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir (Sırasıyla $p=0,538$, $p=0,575$) . Tedavi grupları birbiri ile karşılaştırıldığında; Grup T1 ve Grup T2 arasında deney sonu ağırlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir veri saptanmamıştır ($p=0,584$) .

Deney sonunda gruplar arasında hidroksiprolen düzeyleri karşılaştırıldığında en yüksek Grup Y’de ($0,25 \pm 0,55$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ doku), en düşük ise Grup K’de ($0,15 \pm 0,81$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ doku) izlenmiştir. Hidroksiprolen düzeyleri gruplar arasında birbirleri ile karşılaştırıldığında, hidroksiprolen düzeyi Grup Y’de en yüksek olmasına karşın, benzer sonuçlar elde edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sİ değerleri yani darlık açısından gruplar incelendiğinde, en düşük değer in Grup K’da ($0,33 \pm 0,61$); en yüksek değer in ise Grup Y’de ($1,25 \pm 0,35$) olduğu görülmüştür. Grupların birbiri ile karşılaştırılması yapıldığında; Grup K ile Grup Y arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,004$). Grup Y’ye ait ratlarda Grup K’ya göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek Sİ’nin saptanmış olması özofagus yanığı olan modelin etkinliğini gösterir. Bunun yanında Grup K ile Grup T1 ve Grup T2 karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir (sırasıyla $p=0,582$, $0,810$).

Grup Y ile Grup T1 ve T2 stenoz indeksi yani darlık açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (sırasıyla

p = 0,006, 0,004). Bu fark tedavinin stenoz indeksi açısından olumlu etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Polaprezinc'in güçlü reaktif oksijen radikalleri temizleme etkisi Omatsu ve ark. çalışmasında indometazin ile indüklenmiş ince barsak hasarının önlenmesinde kullanılmıştır. Polaprezinc'in reaktif oksijen radikallerinin üretiminin azaltılması ve bunu takiben protein S oksidasyonu üzerinden hasarı engellediği bildirilmiştir ⁶⁰ . Ek olarak, Hirashi ve ark. yaptığı çalışmada, polaprezincin kültüre edilmiş gastrik mukozal hücreleri hidrojen peroksitin veya etanolün oksidatif stresinden koruduğu, etanol ile indüklenmiş sitotoksitenin serbest oksijen radikallerinin oluşumu ile ilişkili olduğu ve polaprezinc'in etanol hasarını reaktif oksijen radikallerini temizleyerek koruduğu gösterilmiştir ⁶¹ . Dolayısıyla çalışmamızda elde edilen Sİ açısından olumlu etki, korozif özofageal hasarlarda ortaya çıkan patolojik etkilerin özellikle de daha önce de bahsedildiği gibi ROS'ların etkinliğinin Polaprezinc'in antioksidan etkisi ile azaltılmasına bağlanabilir. Buna ek olarak Polaprezinc tedavisinin azalmış lipid peroksidasyonu, baskılanmış hepatik stellat hücre aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerden mRNA ekspresyon inhibisyonu ile fibrozisi azalttığı gösterilmiştir ¹⁰⁷ . Polaprezinc'in bu antifibrotik etkisi Grup Y ile Grup T1 ve Grup T2 arasında Sİ açısından saptanan istatistiksel olarak anlamlı farkı açıklamada kullanılabilir. Tedavi grupları darlık açısından (Sİ) birbirleri ile karşılaştırıldığında, Grup T1'de daha yüksek olmasında karşın anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 1,0) .

Histopatolojik hasar skoru açısından gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında Grup K'da fibrozis gözlemlenmezken, en yüksek değer Grup

Y'de saptanmıştır ($2,50 \pm 0,54$). Gruplar arasında histopatolojik hasar skoru açısından karşılaştırma yapıldığında; Grup K ile Grup Y, Grup T1 ve Grup T2 arasında anlamlı bir fark elde edilmiştir (Sırasıyla $p = 0,002, 0,011, 0,007$). Grup K ile Grup Y arasındaki bu fark da oluşturulan yanık modelinin etkin olduğunu desteklemektedir.

Grup Y ile Grup T1 ve Grup T2 histopatolojik hasar skoru açısından karşılaştırıldığında, Grup T1 ve Grup T2'nin değerleri daha düşük olarak elde edilmiş ve istatistiksel olarak daha anlamlı olsa da (sırasıyla $p = 0,02, 0,01$); Grup K ile Grup T1 ve Grup T2 arasındaki karşılaştırmada histopatolojik hasar skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunan fark, tedavinin histopatolojik hasar skoru üzerinde etkin olmadığını göstermektedir.

Yine de histopatolojik olarak tedavi gruplarında hasar skoru açısından kontrol grubu kadar olmasada yanık grubuna göre daha az kollojen depolanması, mukozal ve submukozal hasar olduğu gösterilmiştir (sırasıyla $p = 0,02, 0,01$). Bu fark; Naito ve ark.'nın Polaprezinc'in nötrofil akümüasyonu ve TNF α inhibisyonu ile antiinflamatuvar özellikleri olduğunu bildiren yayınları, benzer şekilde Handa ve ark. Polaprezinc'in Helicobacter Pylori ile oluşturulmuş polimorfonükleer lökosit (PMNL) aracılı gastrik inflamasyonu, gastrik epitel hücrelerden PMNL'lerde CD11b/CD18 ekspresyonunu ve IL-8 üretimini azaltarak inhibe ettiğini gösterdikleri yayınları ve Fujii ve ark. ratların gastrik mukozal hücrelerinde polaprezinc'in apoptozisi caspas-3 aktivasyonunun inhibisyonu ile engellediğini gösteren raporlarına dayanarak Polaprezinc'in antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik özelliklerine bağlanabilir^{56, 62, 52}.

Grup T1 ve Grup T2 histopatolojik hasar skoru açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p = 0,922$)

Bu deneysel çalışma sonucunda Grup T1 ve T2 arasında HP düzeyi, Sİ ve histopatolojik hasar skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaması ($p > 0,05$), tedavinin doz bağımsız olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ

Deneysel olarak ratlarda korozif özofageal yanıklarının tedavisinde ilk kez kullanılan Polaprezinc'in ratlardaki etkileri aşağıda özetlendiği gibidir:

- 1) Sİ açısından bu deneysel çalışmada polaprezinc tedavi gruplarında kontrol grubuna benzer sonuçlar sağlarken yanık grubundan pozitif anlamda istatistiksel olarak ratlarda özofageal darlığı azaltmıştır ($p = 0,006$ ve $0,004$)
- 2) Histopatolojik olarak tedavi gruplarında hasar skoru açısından kontrol grubu kadar olmasada yanık grubuna göre daha az kollojen depolanması, mukozal ve submukozal hasar olduğu gösterilmiştir (sırasıyla $p = 0,02$, $0,01$)
- 3) Kilo alımı açısından değerlendirildiğinde Grup K dışında sadece istatistiksel olarak anlamlı olmasada yüksek doz polaprezinc verilen Grup T2'de kilo alımının olduğu görülmüştür. Grup T1 de ise yanık grubuna göre daha az kilo kaybı tespit edilmiştir.

Üstteki etkileri ile Polaprezinc'in korozif özofajitlerde striktürü önlemede kullanılabilecek bir ajan olduğu gösterilmiş olsa da klinik ve deneysel olarak yapılacak diğer çalışmalar ve biyokimyasal oksidan-antioksidan parametreler ile etkinliği daha güçlü olarak desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Uygun I, Aydoğdu B, Okur MH, Arayıcı Y, Çelik Y, Öztürk H, et al. Clinico-epidemiological Study of Caustic Substance Ingestion Accidents in Children in Anatolia: The DROOL score as a New prognostic Tool. *Acta Chir Belg* 2012; 112 : 346-354
2. Urgancı N, Ustra M, Kalyoncu D, Demirci E. Corrosive Substance Ingestion in Children. *Indian J Pediatr* 2013 ; DOI 10.1007/s12098 – 013 – 1170 – 0
3. Bautista Casasnovas A, Estevez Martinez E, Varela Cives R, Villanueva Jeremias A, Tojo Sierra R, Cadranel S. A retrospective analysis of ingestion of caustic substances by children. Ten-year statistics in Galicia. *Eur J Pediatr* 1997;156(5):410-4.
4. Güven A. Dangers to Children at Home: Corrosive esophageal burn. *TAF Prev Med Bull* 2008; 7(6):535-540
5. Standring S. Gray's anatomy.14th ed.London:Elsevier Limited,2008.
6. Mutafo O. Çocuk Özofagusu. Özofagusun köken ve yapısı. 1st ed. Ankara:Palme Yayıncılık,2011;1-10.
7. Riffat F, Cheng A. Pediatric caustic ingestion: 50 consecutive cases and a review of the literature. *Dis Esophagus*. 2009; 22(1):89-94.
8. Contini S, Scarpiganto C, Rossi A, Gino S. Features and management of esophageal corrosive lesions in children in Sierra Leone: lessons learned from 175 consecutive patients. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 1739 – 1745.
9. Chen TY, Ko SF, Chaung JH, Kuo HW, Tiao MM. Predictors of esophageal stricture in children with unintentional ingestion of caustic agents. *Chang Gung Med J* 2003; 26 : 233-9.
10. Zargar SA, Kochhar R, Nagi B, Mehta S, Mehta SK. Ingestion of strong corrosive alkalis: spectrum of injury to upper gastrointestinal tract and natural history. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(3):337-41.
11. Contini S, Swarray-Deen A, Scarpiganto C. Oesophageal corrosive injuries in children: a forgotten social and health challenge in developing countries. *Bull World Health Organ* 2009; 87: 950 – 954.
12. Baskın D, Urgancı N, Abbasoğlu L, Alkım C, Yalçın M, Karadağ Ç et al. A standardised protocol for acute management of corrosive ingestion in children. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 824 – 828.
13. Kay M, Wyllie R, et al. Caustic ingestions in children. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 651-654

14. Sanchez-Ramirez CA, Larrosa-Haro A, Vasquez-Garibay EM, Marcias-Rosales R. Socio-demographic factors associated with caustic substance ingestion in children and adolescents. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2012; 76: 253 – 256.
15. Günel E, Çağlayan F, Çağlayan O, Akıllıoğlu İ. Reactive Oxygen Radical Levels in Caustic Esophageal Burns. *J Pediatr Surg* 1999; 34 (3): 405 – 407.
16. Jones AB. Caustic ingestions. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2002; 4(4):196 – 200.
17. Hugh TB, Kelly MD. Corrosive ingestion and the surgeon. *J Am Coll Surg* 1999; 189(5): 508 – 522.
18. Lamireau T, Rebouissoux L, Denis D, Lancelin F, Vergnes P, Fayon M. Accidental caustic ingestion in children: is endoscopy always mandatory?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 81-4.
19. Osman M, Granger DN. Patofizyoloji of caustic ingestion. In: Vincent JL, editor. *Yearbook of intensive care and emergency medicine* 2008. Berlin: Springer-Verlag, 2008; 171 – 8.
20. Zargar SA, Kochhar R, Nagi B, Mehta S, Mehta SK. Ingestion of corrosive acids. Spectrum of injury to upper gastrointestinal tract and natural history. *Gastroenterology* 1989; 97(3); 702-7.
21. Kılınçarslan H, Kartepe HO, Saraç F, Olgaç V, Kemik AS, Gedik AH et al. Protective effect of dimethyl Sulfoxide on stricture formation in corrosive esophageal burns in rats. *Eur J Pediatr Surg* 2013 (Epub ahead of print) URL: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1352525>.
22. Di Costanzo J, Noirclerc M, Jouglard J, Escoffier JM, Cano N, Martin J, et al. New therapeutic approach to corrosive burns of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 1980; 21: 370 – 5.
23. Estera A, Taylor W, Millis LJ, Platt MR. Corrosive burns of the esophagus and stomach: a recommendation for an aggressive surgical approach. *Ann Thorac Surg.* 1986; 41: 276 – 83.
24. Mutaş O. Çocuk Özofagusu. In: Somyürek Hİ, editors. *Özofagus tıkanıklıkları: kimyasal yanıklar*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2011; 99 – 112.
25. Thakkar K, El-Serag HB, Mattek N, et al. Complications of pediatric EGD: a 4-year experience in PEDS-CORI. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 213 – 21.
26. Karagiozoglou-Lampoudi T, Agakidis CH, Chrysostomidou S, Arvaitidis K, Tsepis K. Conservative management of caustic substance ingestion in a pediatric department setting, short-term and long-term outcome. *Diseases of the Esophagus* 2011; 24: 86 -91

27. Fulton JA, Hoffman RS. Steroids in second degree caustic burns of the esophagus: a systematic pooled analysis of fifty years of human data: 1956 – 2006. *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45: 402 – 8.
28. Kutlu T. Çocuklarda korozif özofajitler. Gastrointestinal sistem hastalıkları sempozyumu, 2001; 169 – 177.
29. Temiz A, Oguzkurt P, Ezer SS, İnce E, Hiçsönmez A. Predictability of outcome of caustic ingestion by esophagogastroduodenoscopy in children. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (10): 1098 – 1103.
30. Contini S, Garatti M, Swarray-Deen A, Depetris N, Cecchini S, Scarpignato C. Corrosive oesophageal strictures in children: outcomes after timely or delayed dilatation. *Digestive and Liver Disease* 2009; 41: 263 – 268.
31. Youn BJ, Kim WS, Cheon JE, Kim WY, Shin SM, Kim IO, et al. Balloon dilatation for corrosive esophageal strictures in children: radiologic and clinical outcomes. *Korean J Radiol* 2010;11(2):203-10.
32. Abdülkadir G, Mutaf O. Esophageal motility changes in acute and late periods of caustic esophageal burns and their relation to prognosis in children. *Journal of Pediatric Surgery* 2002; 37(11): 1526 – 1528.
33. Mutaf O, Genç A, Herek Ö, Demircan M, Özcan C, Arkan A. Gastroözofageal reflux: A determinant in the outcome of caustic esophageal burns. *Journal of Pediatric Surgery* 1996; 31(11) : 1494 – 1495.
34. Ramasamy K, Gumaste VV. Corrosive ingestion in adults. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37(2): 119-24.
35. Jones AB. Caustic ingestions. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2002; 4(4): 196 – 200.
36. Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG. A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of esophagus. *N Engl J Med* 1990; 323: 637 – 40.
37. Huang YC, Ni YH, Lai HS, Chang MH. Corrosive esophagitis in children. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 207 – 210.
38. Bautista A, Tojo R, Varela R et al. Effects of prednisolone and dexamethasone on alkali burns of the esophagus in rabbit. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 275 – 83.
39. Türkyılmaz Z, Sönmez K, Demitola A, Karabulut R, Poyraz A, Gülen Ş et al. Mitomisin C prevents strictures in caustic özofageal burns in rats. *J. Surg. Res* 2005; 123: 182 – 187.
40. Berger M, Ure B, Lacher M. Mitomycin C in the therapy of recurrent esophageal strictures: hype or hope?. *Eur J Pediatr Surg* 2012; 22: 109 – 116.

41. Yükselen V, Karaoğlu AÖ, Yenisey Ç, Tunçyürek M, Özütemiz Ö. Trimetazidine reduces the degree of fibrosis in alkali burns of the esophagus. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 505 – 509.
42. Güven A, Demirbağ S, Uysal B, Topal T, Erdoğan E, Korkmaz A et al. Effect of 3 - amino benzamide, a poly (adenosine diphosphate – ribose) polymerase inhibitor, in experimental caustic esophageal burn. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 1474 – 1479.
43. Bingöl – Koloğlu M, Tanyel FC, Müftüoğlu S, Renda N, Çakar N, Büyükpamukçu N et al. The preventive effect of heparin on stricture formation after caustic esophageal burn. *J Pediatr Surg* 1999; 34 (2): 291 – 294.
44. Ocakçı A, Coşkun Ö, Tümkiye L, Kanter M, Gürel A, Hoşnuter M et al. Beneficial effects of Ebselen on corrosive esophageal burns of rats. *Int J Pediatr Otorhinolaringol* 2006; 70: 45 – 52.
45. Ocakçı A, Kanter M, Çabuk M, Büyükbaş S. Role of caffeic acid phenethyl ester, an active component of propolis, against NaOH – induced esophageal burns in rats. *Int J Pediatr Otorhinolaringol* 2006; 70: 1731 – 1739.
46. Kıyan G, Aktaş S, Özel K, İşbilen E, Kotiloğlu E, Dağlı TE. Effects of hyperbaric oxygen therapy on caustic esophageal injury in rats. *J Pediatr Surg* 2004; 39 (8): 1188 – 1193.
47. Güven A, Gündoğdu G, Sadır S, Topal T, Erdoğan E, Korkmaz A et al. The efficacy of ozone therapy in experimental caustic esophageal burn. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 1679 – 1684.
48. Ghandi RP, Cooper A, Barlow BA. Successful management of esophageal strictures without resection or replacement. *J pediatr Surg* 1989; 24: 745 – 749.
49. Kirsh M, Blue M, Desai RK, Sivak MV Jr. Intralesional steroid injections for peptic esophageal strictures. *Gastrointest Endosc* 1991; 37(2): 180 – 2.
50. Miyashita M, Onda M, Okawa K, Matsutani T, Yoshiyuki T, Sasajima K et al. Endoscopic dexhametazone injection following balloon dilatation of anastomotic stricture after esophagogastronomy. *Am J Surg* 1997; 174: 442 – 444.
51. Matsukura T, Tanaka H. Applicability of zinc complex of L-carnosine for medical use. *Biochemistry (Moscow)* 2000; 65 (7): 961 – 968.
52. Fujii Y, Matsura T, Kai M, Kawasaki HY, Yamada K. Protection by polaprezinc, an anti-ulcer drug, against indomethacin-induced apoptosis in rat gastric mucosal cells. *Jpn J Pharmacol* 2000; 84: 63 – 70.

53. Tan KM, Candlish JK. Carnosine and anserine as modulators of neutrophil function. *Clin Lab Hematol* 1998; 20: 239 – 244.
54. Yoshikawa T, Naito Y, Tanigawa T et al. Effect of zinc-carnosine chelate compound (Z-103), a novel antioxidant, on acute gastric mucosal injury induced by ischemia-reperfusion in rats. *Free Radic Res Commun* 1991; 14: 289 – 296.
55. Sugino H, Kumagai N, Watanabe S, Toda K, Takeuchi O, Tusunematsu S et al. Polaprezinc attenuates liver fibrosis in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1909 – 16.
56. Natio Y, Yoshikawa T, Yagi N, Matsuyama K, Yoshida N, Seto K et al. Effects of polaprezinc on lipid peroxidation, neutrophil accumulation and TNF α expression in rats with aspirin-induced gastric mucosal injury. *Digestive Diseases and Sciences* 2001; 46 (4): 845 – 851.
57. Shimada T, Watanabe N, Ohtsuka Y, Endoh M, Kojima K, Hiraishi H et al. Polaprezinc down-regulates proinflammatory cytokine-induced nuclear factor- κ B activation and interleukin-8 expression in gastric epithelial cells. *J Pharmacol and Experimental Therapeutics* 1999; 291 (1): 345 – 352.
58. Zhang Y, Okamura S, Kudo T, Masuo T, Mori M. Calcein inhibition by polaprezinc in rats with experimentally-induced colitis. *Life Sci* 2011; 88: 432 – 9.
59. Gehanno P, Geudon C. Inhibition of experimental esophageal lye strictures with penicillamine. *Arch Otolaryngol* 1981; 107: 145 – 7.
60. Omatsu T, Naito Y, Handa O, Mizushima K, Hayashi N, Qin Y et al. Reactive oxygen species-quenching and anti-apoptotic effect of polaprezinc on indomethacin-induced small intestinal epithelial cell injury. *J Gastroenterol* 2010; 45: 692 – 702.
61. Hirashi H, Sasai T, Oinuma T, Shimada T, Sugaya H, Terano A. Polaprezinc protects gastric mucosal cells from noxious agents through antioxidant properties in vitro. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 261 – 269.
62. Handa O, Yoshida N, Tanaka Y, Ueda M, Ishikawa T, Takagi T et al. Inhibitory effect of polaprezinc on the inflammatory response to *Helicobacter pylori*. *Can J Gastroenterol* 2002; 16 (11): 785 – 789.

ÖZET

Yeni yasalar ve önlemler ile korozif maddelerin içeriğinin seyreltilmesine rağmen çocukların kaza ile kostik madde alımı ciddi ve hayatı tehdit edici bir problem olmaya devam etmektedir. Özofageal striktür oluşumu çocuklarda hasarın ciddiyetine bağlı olarak %5-47 oranında en endişe verici komplikasyondur. Çeşitli tedavi yöntemleri kostik madde alımı sonrası tedavide çocuklarda kullanılmıştır. Ancak, optimal yönetim stratejisi halen tartışmalıdır ve bu stratejilerin hiçbiri etkin değildir. Bu çalışmanın amacı, korozif özofagus yanıklarında striktür gelişimini engellemek için Polaprezinc kullanımının etkilerini araştırmaktır.

Bu çalışmada 24 rat 4 gruba ayrılmıştır. Kostik özofageal yanık modeli Gehanno tarafından tariflendiği şekilde yapılmıştır. Grup K'da yanık oluşturulmamış ve tedavi verilmemiştir. Grup Y'de yanık oluşturulmuş ancak tedavi verilmemiştir. Grup T1'de yanık oluşturulmuş ve 100 mg/kg/gün ilk 2 hafta intraabdominal, son 2 hafta oral olacak şekilde Polaprezinc verilmiştir. Grup T2'de yanık oluşturulmuş ve 200 mg/kg/gün ilk 2 hafta intraabdominal, son 2 hafta oral olacak şekilde Polaprezinc verilmiştir. Tedavinin etkinliği 4. haftanın sonunda stenoz indeksi (SI), histopatolojik hasar skorlaması ve doku hidrokspirolen bileşiminin belirlenmesi ve deney öncesi ve sonrası kilo ölçümü ile değerlendirilmiştir. Grup Y'de ortalama Sİ diğer gruplardan beligin olarak düşüktür ($p<0,05$). Ortalama Sİ, tedavi grupları Grup Y ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksektir (sırasıyla $p=0,006$, $0,004$). HP düzeyleri gruplar

arasında karşılaştırıldığında, Grup Y’de en yüksek olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı bir fark edilememiştir ($p>0.05$). Histopatolojik hasar skoru açısından tedavi gruplarında kontrol grubu kadar olmasa da yanık grubuna göre daha az kollojen depolanması, mukozal ve submukozal hasar olduğu gösterilmiştir (sırasıyla $p = 0,02$, $p = 0,01$). Grup T1 ve T2 arasında HP düzeyi, Sİ ve histopatolojik hasar skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaması ($p > 0,05$), tedavinin doz bağımsız olduğunu göstermektedir. Kilo alımı açısından gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde Grup K dışında sadece istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek doz polaprezinc verilen Grup T2’de kilo alımının olduğu görülmüştür. Grup T1 de ise yanık grubuna göre daha az kilo kaybı tespit edilmiştir.

Deneyssel olarak ratlarda korozif özofageal yanıklarının tedavisinde ilk kez kullanılan Polaprezinc antifibrotik, antioksidan, antiinflamatuvar, yara iyileştirici ve antiapoptotik etkileri ile tedavi gruplarında yanık grubuna göre HP düzeylerini düşürerek, histopatolojik hasarlanmayı azaltarak ve belirgin stenozu önleyerek darlığı azaltıcı etki göstermiştir. Ayrıca yüksek dozda kilo kaybını da pozitif çevirmiştir. Bu çalışmada Polaprezinc’in ratlarda korozif özofajitte striktürü önlemede kullanılabilecek bir ajan olduğu gösterilmiş olsada, klinik ve deneyssel olarak yapılacak diğer çalışmalar ve biyokimyasal oksidan-antioksidan parametreler ile etkinliği desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: Korozif, striktür, polaprezinc

SUMMARY

Accidental caustic substance ingestion is a serious, life-threatening problem despite legislation limiting the strength and availability to children of corrosive substances. Development of esophageal stricture is a major complication following caustic substance ingestion with a rate of % 5-47, depending on the degree of the injury. Different modalities have been used to treat caustic substance ingestion in children. However, controversy about the optimal management strategy still persists and none of the strategies proven to be effective. The purpose of this study is to determine the efficiency of Polaprezinc in preventing stricture formation after corrosive esophageal burns.

In this study, 24 rats were divided into 4 groups. Caustic esophageal burns were produced as described by Gehanno. Group K was uninjured and untreated. Group Y was injured but untreated. Group T1 was injured and received 100mg/kg/day Polaprezinc via intraperitoneal route for the first 2 weeks, then orally for another 2 weeks. Group T2 was injured and received 200mg/kg/day Polaprezinc via intraperitoneal route for the first 2 weeks, then orally for another 2 weeks. Efficiency of the treatment was assessed after 4th week by evaluating stenosis index (SI) and histopathologic damage score, determining tissue hydroxyproline content and measuring the weight of the rats before and after the experiment. SI in Group Y is significantly lower than the other groups ($p < 0,05$). Mean SI was statistically higher in treatment groups when compared with Group Y ($p = 0,006, 0,004$, respectively). Although it was higher in Group Y, comparison between groups in regard to HP levels, was statistically insignificant ($p > 0,05$). In

the means of histopathological damage score, although it was not as significant as Group K, in treatment group, collagen deposition, mucosal and submucosal damage were lower than Group Y ($p = 0,02, 0,01$ respectively). The statistical insignificance between Group T1 and Group T2 in terms of HP level, SI and histopathologic damage score ($p > 0,05$) indicates that the treatment was independent of the dosage. Except Group K, gain of weight was detected only in Group T2, though it was statistically insignificant. In Group T1, weight loss was lower than Group Y.

Polaprezinc, which was used for the first time for the treatment of experimental corrosive esophageal burns in rats, with its antifibrotic, antioxidant, antiinflammatory, wound healing and antiapoptotic effects; was efficient for reducing stricture formation by decreasing HP levels and histopathologic damage and preventing stenosis in treatment group with regard to burn group. Furthermore, it was effective on weight gain in higher dosages. Although it was shown in this study that Polaprezinc is an efficient agent to prevent stricture formation in corrosive burns in rats, this must be supported by other experiments and clinical studies as well as biochemical oxidant and antioxidant parameters.

Key words: Corrosive, stricture, polaprezinc

TABLÖLAR, ŞEKİLLER, RESİMLER

TABLÖLAR

Tablo 1. Modifiye Di Costanzo kostik hasar dereceleme sistemi.....	12
Tablo 2. Estera evreleme sistemi.....	13
Tablo 3. Zargar endoskopik hasar dereceleme sistemi.....	13
Tablo 4. Histopatolojik hasar skorlaması.....	29
Tablo 5. İşlem Öncesi ve sonrası gruplara göre deneklerin ortalama $\pm$ SS ağırlıkları.....	30
Tablo 6. Grupların ortalama hidroksiprolen $\pm$ SS düzeyi (μg/mg doku).....	31
Tablo 7. Grupların ortalama stenoz indeksi değerleri.....	31
Tablo 8. Grupların ortalama histopatolojik hasar skoru $\pm$ SS değerleri.....	32

RESİMLER

Resim 1. Kostik madde alımı sonrası striktür oluşumunu gösteren baryum grafisi.....	15
Resim 2. A. Karna girildikten sonra özofagus segmentinin izole edilmesi B. Üst ve alt uç bağlanması ve kanülasyonu takiben %10 NaOH verilmesi.....	28
Resim 3. Koroziif özofagus yanığı sonrası daralmış lümen ve kalınlaşmış özofagus duvarı transvers kesiti ve stenoz indeksinin artmış olduğunun hesaplanması (GrupY).....	32

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Aslı

Soyadı: Özbayoğlu

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara 17.07.1981

Eğitimi:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı (Kasım 2008 – Mayıs 2014)

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi (1999 – 2005)

ODTÜ Koleji (1989 – 1998)

Ayşeabla Koleji (1987 – 1989)

Yabancı Dili: İngilizce