

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KOROZİV MADDE İÇİMİNE BAĞLI ÖZOFAGUS DARLIĞI
GELİŞİMİ VE HLA İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr.Rahşan ÖZCAN

İstanbul 2007

ÖNSÖZ

Eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum Prof.Dr. Daver Yeker, Prof.Dr. Nur Danişmend, Prof.Dr. Osman Faruk Şenyüz, Prof.Dr. Yunus Söylet, Prof.Dr. Nüvit Sarımurat, Prof.Dr. Sinan Celayir, Prof.Dr. Haluk Emir, Doç.Dr. Gonca Tekant ve Anabilim Dalı başkanımız Prof.Dr. Cenk Büyükünâl'a,

Uzmanlık tezi olarak çalışmamın planlanması ve uygulamasında yakın ilgi ve yardımlarından dolayı Prof.Dr. Ergun Erdoğan'a,

Her konuda yardım ve desteklerini gördüğüm klinik başasistanları Op.Dr. Mehmet Eliçevik , Op.Dr. Zekeriya İlçe'ye,

Doku tipi laboratuvarındaki yardımlarından dolayı Dr.Ecz. Erkan Yılmaz'a,

İstatistik sonuçlarının yorumlanmasında katkıda bulunan Uzm.Dr. Günay Can'a,

Klinik ve ameliyathanede çalışma fırsatı bulduğum değerli doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Rahşan Özcan

İstanbul 2007

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	1
İÇİNDEKİLER	2
KISALTMALAR	3
GİRİŞ	4
GENEL BİLGİLER	5
1) KOROZİV ÖZOFAGUS YANIKLARI	5
KOROZİV ÖZOFAGUS YANIKLARININ ETYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİSİ	5
KOROZİV ÖZOFAGUS YANIKLARINDA KLİNİK SEYİR VE TANI	8
KOROZİV ÖZOFAGUS YANIKLARINDA TEDAVİ	10
2) HLA SİSTEMİ	13
HLA ANTİJENLERİNİN YAPISI VE FONKSİYONLARI	13
HLA ANTİJENLERİNİN ÖZELLİKLERİ	15
HLA VE HASTALIK İLİŞKİSİ	16
HLA ANTİJENLERİNİ TAYİN YÖNTEMLERİ	18
3) YARA İYİLEŞMESİ	19
MATERYAL VE METOD	23
BULGULAR	25
TARTIŞMA	27
SONUÇ	29
ÖZET	30
SUMMARY	31
KAYNAKLAR	32

KISALTMALAR

HLA	: Human Leucocyte Antigen (İnsan lökosit antijeni)
MHC	: Major Histocompatibility Complex (Major doku uyum kompleksi)
KDa	: Kilodalton
MLC	: Mixed lymphocyte culture (Karışık lenfosit kültürü)
TNF	: Tumor necrosis factor (Tümör nekrotizan faktör)
PDGF	: Platelet derived growth factor (Endotel Kaynaklı Büyüme Faktörü)
PAF	: Platelet activating factor (Platelet Aktive Edici Faktör)
IL-1	: İnterlökin-1
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
IL-15	: İnterlökin -15
IGF-1	: Insulin like growth factor (İnsülin benzeri büyüme faktörü)
IFN-γ	: İnterferon gamma
NK	: Natural killer cell (Doğal öldürücü hücre)
NO	: Nitrik oksit
ESM	: Ekstrasellüler matriks
mg	: Miligram

GİRİŞ

Koroziv maddelerin kaza sonucu alımı çocuk cerrahisi pratiğinde sık karşılaşılan bir durumdur. Koroziv madde alımlarının yaklaşık %20-40'ı özofagus hasarı ile sonuçlanır. Bu hasarın oluşumunda koroziv maddenin asit ya da alkali oluşu, konsantrasyonu ve alınan miktar etkilidir. Özofagustaki hasarı belirlemek için ilk 24-48 saat içinde endoskopi yapılmaktadır. Endoskopik bulgulara göre yanık derecesi belirlenmektedir. Ancak, endoskopik olarak yapılan yanık derecelendirmesi klinik gidişe paralellik göstermeyebilir. Endoskopik olarak aynı yanık derecesine sahip farklı olgularda darlık gelişimi açısından fark olabilmektedir.

Yara iyileşmesinde skar oluşumu kollagen depolanması ile ilişkilidir. Kollagen yapımı lökositler tarafından salgılanan büyüme faktörleri ve sitokinler aracılığıyla uyarılır. Sitokinlerin, immün cevabın düzenlenmesinde rolü olan T ve B lenfositlerin etkinleştirilmesinde rolü vardır. HLA molekülleri de, antijenleri T lenfositlere sunan hücreler olarak önemli role sahiptirler. HLA antijenlerinin pek çok hastalıkla ilişkili olduğu saptanmıştır.

Biz de çalışmamızda koroziv madde alımını takiben yara iyileşmesi ve özofagus darlığı oluşumunda HLA antijen tipine göre bir farklılık olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1) KOROZİV ÖZOFAGUS YANIKLARI

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

Koroziv madde alımı çocuklarda önemli sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Kırsal kesimde ve gelişmekte olan ülkelerde koroziv maddeler sıvı ya da kristal formda serbestçe satılmaktadır. Bu maddelerin meşrubat şişelerine konulması, çocukların ulaşabilecekleri yerlerde saklanması ve kalıntı madde içeren kapların açık şekilde çöpe atılması sık yapılan hatalardandır. Gelişmiş ülkelerde ailelere yoğun eğitim programları uygulanması, paketleme ve saklamada koruyucu önlemlerin alınması ve koroziv maddelerin satışına çeşitli yasal kısıtlamalar getirilmiş olmasına rağmen halen bu tehlike devam etmektedir. Koruyucu önlemlerden sonra koroziv özofagus yanıklarının ancak %75 oranında azaltılabildiği bildirilmektedir (1,2,3).

Çocuk yaş grubunda, kaza sonucu koroziv madde alımı %80 oranında 5 yaşın altında görülmektedir. Bunun % 55-60'ını erkek çocuklar oluşturmaktadır.

Çocukların aksine adölesan ve erişkinlerde intihar amacı ile alımlar görülmektedir ve bu duruma kızlarda daha sık rastlanmaktadır (1,4,5). Koroziv madde alımlarının yaklaşık % 20-40'ı özofagus hasarı ile sonuçlanmaktadır (6,7).

ETİYOLOJİ:

Koroziv maddeler asit ya da alkali oluşlarına göre farklı doku hasarı meydana getirirler. Ciddi özofagus yanığına en sık neden olan maddeler, kuvvetli bazlar olan NaOH ve Na₂HCO₃'dır. NaOH yaygın olarak bulunan ve ucuz olduğu için temizlikte sık kullanılan bir maddedir (2). Seyreltik alkali içeren çamaşır sodası ve amonyak en sık içilen koroziv maddelerdir. Bunların oluşturduğu yanıklar genellikle mukozaya sınırlıdır ve nekroz ya da darlık oluşturmazlar. İkinci sıklıkta HCl, H₂SO₄ gibi asidik maddeler gelmektedir. Özellikle asidik maddeler midede yanık yapmaktadır (TABLO 1) (1,2,8).

TABLO 1 : Sık karşılaşılan koroziv maddeler

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

PATOFİZYOLOJİ:

Alınan maddenin katı ya da sıvı formda oluşu ve pH'ı, özofagusta yanığın oluşum yeri ve tipini belirleyen faktörlerdir. Asit ve alkali koroziv maddeler farklı mekanizmalarla hasar oluştururlar.

Deneyssel olarak özofagusun alkali maddelerle yaralanması üç aşamada gerçekleşir: Alkaliler ilk aşamada likefaksiyon nekrozu oluştururlar. Mukoza ve submukoza tahrip olur ve nekroz duvar katları boyunca ilerler. İlk 24 saatte hemoraji, damar trombozu ve inflamasyon meydana gelir ve bu yanıt oldukça belirgindir. Yanığın derecesine bağlı olarak inflamasyon kas tabakasına kadar derinleşir. İkinci ve beşinci günler arası submukozal damarlardaki tromboz ilerler ve lokal doku nekrozu meydana gelir. Bu sırada ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri de doku hasarını artırıcı etki gösterirler. Daha sonra bakteriyel kontaminasyon sonucu intramural abseler oluşabilir (1,9).

İkinci aşama beşinci günden sonra başlar. Bu, tamir aşamasıdır. Tamir aşamasında doku ödemi geriler ve neovaskülarizasyon başlar. Mukozal reepitelizasyon üçüncü haftada tamamlanır. Ancak kas dokusu yenilenemez ve dokunun devamlılığı kollagen birikimi ile sağlanır. Üçüncü haftada fibroblastik proliferasyon ve kollagen moleküllerinin çapraz bağlar yapması ile skar dokusu oluşmaya başlar.

Üçüncü aşama, oluşan skar dokusunun retraksiyonudur. Aylar içinde kollagen birikiminin artmasına bağlı olarak fibrotik bir darlık oluşur. Yeni oluşan kollagenin uzunlamasına kontraksiyonu ile de özofagusun boyu kısalır. İlk üç ayda maksimum olan kollagen birikimi iki yılda normal doku kollageni düzeyine ve tipine dönmektedir. Fakat fibrotik darlık devam etmektedir.

Asitler ise koagülasyon nekrozuna neden olurlar. Oluşan fibrozis oldukça serttir (1). Asitler, alkalilerin tersine genellikle özofagusta yanık oluşturmazlar, ancak mide ve pilorda yanık oluşturmaya eğilimlidirler. Eğer hasta kusturulursa özofagusta da yanık oluşabilir. Bunun için “*asitler özofagusu yalar, fakat piloru ısırır*” ifadesi kullanılmaktadır. Bunun nedeni asitlerin tadının acı olması, hemen tükürülmesi ve özofagus mukozası ile çok kısa süre temas etmesi olabilir. Özofagusta tükürükle seyreltilerek yüzeysel etki gösterirler. Ayrıca midenin kolumnar epiteli özofagusun skuamöz epiteline göre alkali maddelere daha dayanıklıdır (10).

Kristal haldeki koroziv maddeler genellikle orofarenkste yapışmaya meyillidir ve genellikle orofarenks ve üst özofagusta yanıklara neden olurlar (1,3).

Alkali içeren sıvı formdaki maddeler ise hızla orofarenksten geçerek orta özofagus seviyesinde yanık oluşumuna neden olurlar. Ağıza alınan koroziv madde yutma refleksinin başlaması ile özofagusa yönelir. Özofagusun faringeal ve servikal kısmındaki güçlü kas yapısı nedeni ile hızlı bir şekilde buradan geçer. Torasik özofagusta bolusun hızı azalır ve ilk yanık seviyesi sıklıkla torasik özofagusun başlangıç seviyesindedir. Yanığın en sık görüldüğü ikinci yer bronkoaortik darlık seviyesidir. Burada, bolusun hızı yavaşlar ve yanık oluşumu için yeterli zaman oluşturur (1,8) .

Deneyssel çalışmalarda, alınan alkali konsantrasyonu arttıkça oluşan hasarın derinliğinin de arttığı bildirilmiştir. % 3.8’lik NaOH submukozaya kadar nekroz yaratırken, % 10-17’lik konsantrasyonda kas tabakası, % 22’nin üzerinde transmural nekroz olduğu gösterilmiştir (9) .

Alkalen piller de önemli bir koroziv ajandır (1,2,4). Bu piller yarı katı formda potasyum ya da sodyum hidroksid içerir. Gastrointestinal sistemde takılıp kalarak önce elektriksel sonra da kimyasal yanıklara neden olurlar (1,11).

KLİNİK SEYİR :

Hastalığın seyri 3 döneme ayrılır:

1) **Akut Dönem:** İlk iki haftalık süreyi kapsar. Koroziv maddenin alınmasından hemen sonra hiçbir belirti olmayabilir. Olguların ancak dörtte birinde objektif bulgular gözlenmektedir (1).

İlk 48 saatte en sık görülen semptomlar mukozal ödem ve özofageal spazm sonucu gelişen disfaji ve yaşa bağlı olarak ifade edilen retrosternal ağrıdır. Taşikardi ve ajitasyon sıklıkla eşlik eder. Özofagusta tam tıkanıklık sonucu yutulamayan tükürüğe bağlı olarak aspirasyon pnömonisi gelişebilir. Koroziv maddenin aspirasyonu sonucu akut üst solunum yolu obstrüksiyonu görülebilir. Koroziv maddenin inhalasyonu sonucu (örneğin; amonyak) solunum sisteminde de hasar oluşabilir. Nadir olarak özofagusta perforasyon, mediastinit ve peritonite de rastlanabilmektedir. İkinci hafta başlangıcı özofagus perforasyonu için en riskli dönem olarak kabul edilmektedir (1,2).

2) **Skatrizasyon Dönemi:** Özofagusun bağ dokusu ve kollagen molekülleri ile onarıldığı dönemdir. Disfajinin yavaş ilerlediği üçüncü ve dördüncü haftaları kapsar.

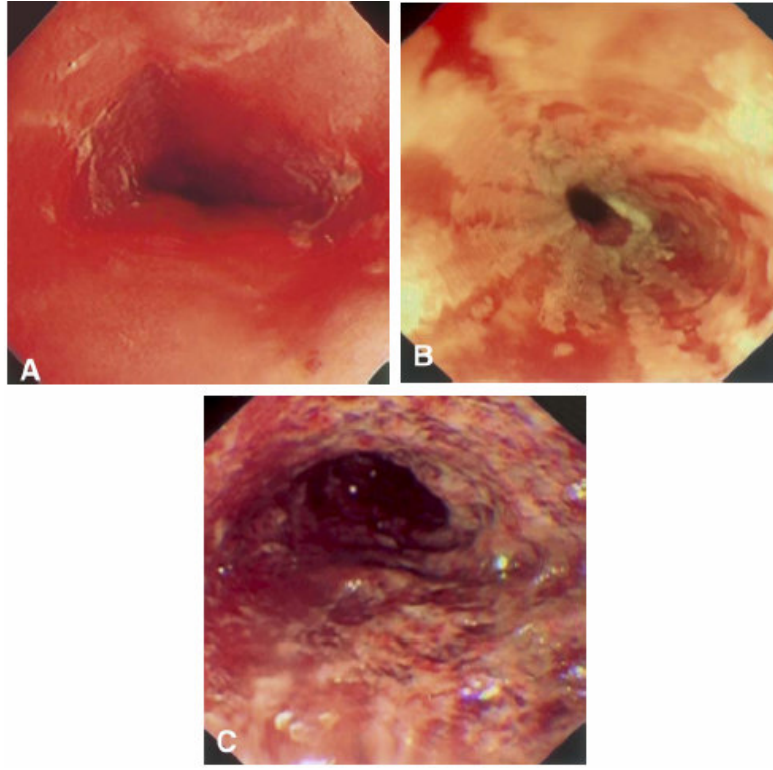
3) **Darlık Dönemi:** Fibrotik dokunun kontrakte olduğu remodelizasyon dönemini kapsar. Bu remodelizasyon dönemi 2 yıl kadar sürebilir.

TANI:

Özofagoskopi: Hasarın değerlendirilmesinde özofagoskopinin değeri büyüktür. Endoskopik değerlendirme ve yanık derecelendirmesi tedaviyi yönlendirmek ve prognozu belirlemekte önemlidir (6). Mukozal hasarın değerlendirilmesinde Di Costanzo ve arkadaşlarının tanımladığı gradeleme sistemi kullanılmaktadır (TABLO 2) (Şekil 1 A,B,C) (12,13).

TABLO 2: Di Costanzo Gradeleme Sistemi

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



Şekil 1: A.Alkali madde alımına bağlı özofagusta grade 1 yanık (Mukozal ödem ve hiperemi)
B.Asetik asit alımına bağlı özofagusta grade 2 yanık (orta derecede ülserasyon)
C.Asetik asit alımına bağlı özofagusta grade 3 yanık (derin ülserler ve kanamalı alanlar)

Erken dönemde özellikle grade III yanıklarda perforasyon riski yüksek olduğundan yanık görüldüğü anda işlem sonlandırılmalıdır. Ciddi orofarengeal yanık ve stridor varlığında endoskopi hava yolu obstrüksiyonunu artıracığından işleme devam edilmemelidir (1).

Endoskopik olarak yapılan yanık derecelendirmesi güvenli değildir ve klinik gidişe paralellik göstermeyebilir. Yapılan çalışmalarda özofagus motilitesinin değerlendirilmesiyle derin yanıkların erken dönemde tanınabileceği gösterilmiştir. Buna göre, şiddetli yanıklarda erken fazda özofagus motilitesi etkilenen segmentte tamamen kaybolmaktadır. Uzun dönemde dilatasyon programı ile başarılı sağlansa dahi burada motilite geri dönmemektedir (17).

Radyolojik tetkikler başlangıçta göğüs ve karın grafileri ile sınırlıdır. Bu tetkik perforasyon varlığını gösterebilir. Daha sonraki radyolojik çalışmalar yirmibirinci günden sonra yapılmaktadır. Böylece özofagus ve mide çıkışı bütünüyle değerlendirilmekte ve eğer darlık oluşmuşsa buna göre tedavi planı çizilebilmektedir.

TEDAVİ:

Tedavi endoskopi bulgularına göre planlanır. Grade I yanıklarda spesifik tedaviye gerek yoktur. Hasta oral olarak sıvı gıdalarla beslenmeye başlanır, daha sonra katı gıdalara geçilir. 3 hafta sonra disfaji mevcutsa radyolojik görüntüleme yapılarak özofagus değerlendirilir.

Orta (Grade IIa) veya şiddetli (Grade IIb ve Grade IIIa) yanıklarda tedavi gerekmektedir. Temel amaç, komplikasyonları ve darlık gelişimini önlemektir. Tüm bu tedavilere rağmen kostik yanıkların %7-15'i özofagus darlığı ile sonuçlanmaktadır (15).

1) Özofagus Darlıklarının Önlenmesine Yönelik Tedaviler

Kortikosteroid Kullanımı: Steroidler, erken dönemde şiddetli inflamasyonun yapacağı hasarı, skar dokusu gelişimini ve darlık oluşumunu engellemek amacıyla kullanılmaktadır. Steroidler inflame dokularda neovaskülarizasyonu, kollagen sentezini azaltırlar. Kollagen yapımını prolil hidroksilaz ve lizil hidroksilaz enzimlerinin aktivitelerini azaltarak yavaşlatırlar. Kollagenazı da aktive ederek kollagen yıkımını artırırırlar (2).

Steroidlerin darlık oluşumundaki rolü ile ilgili birçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Uzun dönem steroid kullanımının denendiği ve etkili bulunduğu seriler olduğu gibi steroid kullanımının etkili olmadığını belirten seriler de mevcuttur (16). Bununla birlikte yüksek dozda, lokal steroid uygulamanın kısa segment darlıklarda etkili olduğu gösterilmiştir. Steroidlerin kısa segment darlıklarda etkili olması sistemik dozlarından daha yüksek uygulanmasına bağlanmıştır (8).

Steroid kullanımı ağır yanıklı hastalarda kontraendikedir. Steroidlerin septik komplikasyonları arttırdığı ve perforasyon bulgularını gizlediği bilinmektedir. Ayrıca uzun süre kullanımda özofagusta mantar enfeksiyonlarına, peptik ülserlere, osteoporoza da neden olmaktadır.

Özofageal Stent ve Nazogastrik Tüpler: Şiddetli yanıklarda özellikle erken enteral beslenme için nazogastrik tüp uygulanmaktadır. Ayrıca nazogastrik tüpler özofagus lümenini açık tutmakta etkili olabilir. Bunu deepitelize olan alanının yapışmasını engelleyerek sağlamaktadırlar.

Bazı araştırmacılar koroziv özofagus yanıklarında 6-8 haftalık hatta daha uzun süreli stent tedavisini önermektedirler. Bu şekilde oral beslenme devam ederken özofagus etrafında oluşan fibrozis pasajı engellemeyecek şekilde gelişebilir. Yayınlarda, uygun yerleştirildiğinde silikon stentlerin %100 başarılı olduğu ve % 80 hastada semptomları azalttığı bildirilmiştir. Brota ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dilatasyona cevap vermeyen özofagus darlığı olan 10 olguda başarılı sonuçlar alınmıştır. Yayınlarda stentin yerinden oynaması yaklaşık %1 oranında bildirilmiştir (17,18).

Mutaf ve arkadaşları remodelizasyonun devam ettiği bir yıl boyunca lümeni açık tutmaya yönelik bir tedavi geliştirmeyi düşünmüşlerdir. Bunun için kalıp adını verdikleri özel bir stent geliştirilmiştir. Yapılan çalışmada kalıp tedavisinin başarı oranı %69 olarak bildirilmiştir (8).

Profilaktik Dilatasyon: Koroziv madde alımını takiben yanık mevcutsa, 3.haftada darlık semptomları ortaya çıkmadan dilatasyona başlanabilir. Böylece sert darlıkların oluşumunun engellendiği ileri sürülmektedir.Literatürde yanık sonrası birinci haftada erken dilatasyon yapılan vakalar bildirilmiştir. Bu çalışmada erken dilatasyonlarla darlık oluşumunun engellenemediği, ancak darlık alanının sınırlı olduğu ve dilatasyona yanıt verdiği görülmüştür. Özofagus perforasyonlarının ilk üç haftada görüldüğünün bilinmesine rağmen bu çalışmalarda perforasyona rastlanmamıştır (6).

2) Dilatasyon Tedavisi

Darlık gelişen hastalarda en temel tedavi yöntemi periyodik dilatasyonlardır. Dilatasyonların çocuklarda genel anestezi altında yapılması önerilir. Literatürde dilatasyon ile başarı oranı % 60-80 arasında bildirilmiştir (4,15).

Dilatasyonlar, bujiler ya da balon dilatatörler ile anterograd ya da retrograd yoldan yapılabilir.Ayrıca dilatasyon sırasında floroskopiden ve kılavuz telden de yararlanılabilir.

Etkili dilatasyondan sorumlu olan radyal yönde uygulanan kuvvettir. Balon dilatatörler tüm darlık alanı boyunca eş zamanlı olarak radyal yönde güç uygulayarak dilatasyon sağlamaktadırlar. Mekanik dilatatörler ise radyal ve longitudinal olarak, darlığın distal ve proksimal kısımlarına daha çok kuvvet uygulayarak dilatasyon yaparlar. Bu farka rağmen literatürde her iki dilatatör arasında etkinlik ve güvenilirlik açısından bir farka rastlanmamıştır (17).

Perforasyon komplikasyonu genellikle tanısal özofagoskopi sırasında ve sıklıkla ilk 3 ayda meydana gelmektedir. Her dilatasyonda risk devam etmektedir. Literatürde özofageal perforasyon oranı % 0.7-3.5 oranında bildirilmiştir (18).

3) Cerrahi Tedavi

Kostik yanıklı çocuklarda özofagusun değiştirilmesi son seçenektir. Tüm konservatif yöntemler ve dilatasyon denemelerine rağmen hastanın multipl ve inatçı striktürler nedeniyle beslenmesinin ve gelişmesinin mümkün olmadığı durumlarda özofagus replasmanı uygulanır.

Kostik özofagus yanıklarına bağlı inatçı özofagus striktürlerinde günümüzde hala en yaygın olarak kullanılan organ kolondur. Ancak başka replasman seçenekleri de mevcuttur (TABLO 3) (1,19,20,21)

TABLO 3: Özofagus replasmanında kullanılan organlar

Yöntem	Avantajlar	Dezavantajlar
Kolon	Yeterli uzunluk Nadir reflü	Şüpheli kan akımı Graft nekrozu Anastomoz kaçağı ve darlık Multipl anastomoz Redundancy Yavaş transit zamanı
Gastrik tüp	Yeterli uzunluk İyi kan akımı Hızlı transit zamanı	Uzun sutur hattı Anastomoz kaçağı ve darlık Reflü ve Barret sendromu
Jejunum	Uygun boyut	Çok şüpheli kan akımı Graft boyu yetersizliği Multipl anastomoz
Serbest jejunal greft	Uygun boyut İyi peristaltik aktivite	Mikrovasküler anastomoz Uzun operasyon zamanı Şüpheli kan akımı
Mide	Yeterli uzunluk Mükemmel kan akımı Tek anastomoz	Toraks boşluğunda midenin yer kaplaması Erken reflü Geç mide boşalımı

2) HLA SİSTEMİ

Genel Bilgiler:

Majör doku uyum kompleksi (Major Histocompatibility Complex-MHC), bütün omurgalılarda bulunan ve bağışıklıkla ilgili olan ya da olmayan fonksiyonlara sahip bir grup gendir. 1931 yılında Landsteiner eritrosit antijenlerini keşfetmiş, kan transfüzyonu için grup uyumunun gerekliliğinden ve doku/organ transplantasyonu için de doku antijenlerinin uyumundan söz etmiştir (22).

İnsanda MHC, insan lökosit antijenleri (HLA) olarak adlandırılır. HLA (Human Leucocyte Antigen) molekülleri genlerin, onların moleküler ürünlerinin ve immun sistemin düzenlenmesinde, transplantasyon ve transfüzyonda önemli role sahip moleküllerdir.

1978 yılında HLA'nın organ nakillerinde ve babalık tayinindeki rolü önem kazanmaya başlamıştır. HLA ve hastalıklarla ilişkisinin araştırılmaya başlanması 1980 yılından sonra hızlanmıştır.

HLA antijenlerini kodlayan genlerin yer aldığı HLA kompleksi 6. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. Bu kompleks 3 bölgeye ayrılır. Bu bölgelerde sınıf 1, sınıf 2, sınıf 3 antijenlerini kodlayan genler bulunur:

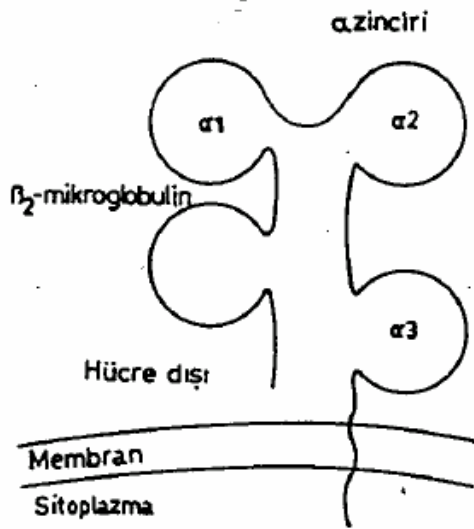
- a) Sınıf I Antijenler: Bu grupta HLA-A, B, C antijenleri yer alır.
- b) Sınıf II Antijenler: Bu grupta HLA-DR, DQ, DP antijenleri yer alır.
- c) Sınıf III Antijenler: Bu grupta properdin faktör B (BF), C2, C4A, C4B bulunur.

Steroid 21 hidroksilaz A, B ve TNF (Tümör nekrotizan faktör) de bu grupta yer alır.

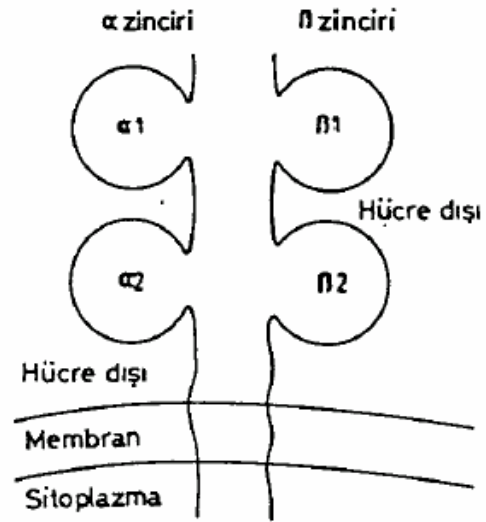
HLA ANTİJENLERİNİN YAPISI:

Sınıf 1 antijenleri glikoprotein yapısındadır. Sınıf I HLA molekülleri tüm çekirdekli somatik hücrelerde bulunur ve birbirine nonkovalen bağlarla bağlanmış farklı yapıdaki iki zincirden oluşurlar. Ağır zincir 45 KDa, küçük polipeptid zincir ise 12.5 KDa ağırlıkta olup β 2 mikroglobulin adını alır. Plazma membranına gömülü olarak bulunan α 1, α 2, α 3 olarak tanımlanan ekstrasellüler 3 domaini (kangalı) vardır. Sınıf I moleküllerinin hücre yüzeyine yerleşebilmeleri için β 2 mikroglobuline gereksinimleri vardır (Şekil 2).

Sınıf II HLA molekülleri, Sınıf I antijenlerine kıyasla daha az sayıda hücrede (monositler, makrofajlar, dentritik hücreler, langerhans hücreleri, B lenfositler ve T lenfositler) bulunurlar. Bu gruptaki antijenlerin yapısı daha simetrik olup, birbirine nonkovalent bağlarla bağlanmış 2α ve 2β polipeptid zincirinden oluşurlar. α zinciri yaklaşık 34KDa, β zinciri ise 29 KDa ağırlığında bir glikoproteindir (Şekil 3) (22).



Şekil 2: Sınıf I HLA molekülü



Şekil 3: Sınıf 2 HLA molekülü

HLA ANTİJENLERİNİN FONKSİYONLARI:

Sınıf I Antijenlerinin Fonksiyonları

a) Sınıf I antijenler, T lenfositleri tarafından tanınan hedef antijenlerdir. Bir antijenin CD8 sitotoksik T lenfosit (killer) tarafından tanınması için; antijenin Sınıf I antijeni ile kombine olması gerekir. Bu fenomen HLA restriksiyonu (kısıtlaması) olarak adlandırılır. Örneğin; bir virüs bir hücreyi enfekte ettiğinde, viral antijenleri peptid fragmanlarına ayrılır, daha sonra Sınıf I moleküllerince bağlanır ve CD8 sitotoksik T hücrelerine sunulur. T lenfositin antijen reseptörü viral peptidi ancak belirli bir Sınıf I HLA molekülü varlığında tanıyabilir. Tanıma gerçekleştikten sonra T lenfositleri viral antijeni taşıyan hedef hücreyi öldürür (23).

Sınıf II Antijenlerinin Fonksiyonları

a) Sınıf II moleküllerinin fonksiyonu antijenik peptid fragmanlarını CD4 T lenfositlerine (yardımcı) sunmaktır. CD4 T lenfositleri de peptid fragmanlarını sadece Sınıf II molekülleri ile tanır .

b) Sınıf II antijenleri pek çok antijene karşı yüksek ya da düşük immün yanıt fenotipini belirler. Kişiler arasındaki immün yanıt farklılıkları, değişik Sınıf II moleküllerinin antijenlere karşı farklı affiniteye sahip olması veya T hücre reseptörünün (TCR) bunu tanımasındaki değişkenlikle açıklanabilir. Eğer bir kişinin HLA antijenleri belirli bir peptidle birleşmiyorsa o kişi o peptide immün yanıt veremez .

c) Sınıf II antijenlerinin karışık lenfosit kültürünün (MLK) in vivo karşıtı olan Graft Versus Host reaksiyonlarından sorumlu olduğuna inanılmaktadır. MLK’da yanıt temelde DR’ye karşı ise de DQ ve DP antijenleri de katkıda bulunmaktadır.

d) Sınıf II antijenlerin bazı antijenlere reseptör görevi yaptığı ve transmembran sinyal oluşturduğu üzerinde de durulmaktadır.

Gamma interferon; makrofajlarda, bazı epitelyum hücrelerinde ve parankim (pankreas, tiroid) hücrelerinde DR ve DP antijenlerini artırırken, prostoglandin E2, glukokortikoidler ve siklosporin-A ise ekspresyonu azaltan ajanlardır (22,24).

Sınıf III Antijenlerinin Fonksiyonları

Bu antijenler, görevleri; inflamasyon oluşumu , yabancı materyalin fagositoz için opsonize edilmesi, çeşitli hücre ve mikroorganizmalara karşı antikorla ilişkili sitotoksitenin düzenlenmesi olan kan proteinleri ile ilgili bir kompleksin üyeleridir. C2, C4, BF genleri kompleman komponenti C3 proteinini aktive ederler.TNF (Tümör nekrotizan faktör) ateş yükselmesi, tümörlerin inhibisyonu, kompleman genlerinin transkripsiyonun uyarılması ve nötrofilik granülositlerin aktivasyonu ile görevlidir. 21-hidroksilaz ise kortizol biyosentezi ve TNF sentezi ile ilgilidir.

HLA ANTİJENLERİNİN ÖZELLİKLERİ:

HLA Toplum (Public) ve Özel (Private) Antijenler

Tek bir tip molekül üzerinde bulunan ve diğerlerinde bulunmayan HLA antijenlerine **HLA özel antijenleri** denir. **HLA toplum antijenleri** ise; her birinde aynı HLA özel antijeni bulunan çeşitli HLA moleküllerinin ortak determinantıdır.

Önceleri tek bir özel antijen olduğu düşünölen birçok HLA antijeninin sonraları birbiriyle çok yakın ilişkili 2 veya 3 antijen grubunun olduğu anlaşılmıştır. Bu özel antijenler, orijinal ve daha geniş spesifitedeki antijenlerin “splitleri” (dalları) olarak adlandırılmıştır. Örneğın; HLA-A25 (10) ve –A26 (10)’un anlamı HLA –A25 ve -A26, HLA-A10’un splitleridir .

Dengesiz Bağlantı (Linkage Disequilibrium)

İnsan çiftleşmesi rastlantısal olduğundan bir HLA lokusu üzerindeki belli bir allelin diğer bir HLA lokusu üzerindeki belli bir allelle birlikte bulunma sıklığının; her iki allelin toplumda bulunma sıklığının çarpımına eşit olması beklenir. Ancak bazı allel kombinasyonları bu beklenen sıklıktan daha fazla görölmektedir. Buna dengesiz bağlantı denir (25).

İmmün Cevap Genleri (Ir)

İmmün cevap (Ir) genleri, bir bireyin belirli bir yabancı antijene cevap verip vermeyeceğini belirleyen genlerdir. Ir genlerinin kontrol ettiği antijenler Ia antijen olarak adlandırılır. Monositlerin en az bir alt grubu, yüzeylerinde Ia antijenini taşırlar. Bu Ia antijenlerini taşıyan hücreler saldırgan antijenleri (bakteri, virüs, fungus gibi) fagosite eder ve diğer hücrelere sunmak üzere hazırlarlar .

HLA Genlerinin Kalıtımı:

Bireyler her bir ebeveyninden bir kromozom aldıklarından biri anneden diğeri babadan gelen iki HLA haplotipine sahiptirler. Tüm HLA genleri kodominanttır, böylece herhangi bir HLA lokusundaki her iki allel de eksprese edilir. Basit Mendel kalıtımına göre iki kardeş 2 haplotipin birden aynı olma şansı %25, bir haplotipin ortak olma şansı %50, tamamen farklı haplotip olma şansı %25'dir. Mayoz bölünme sırasında çapraz reaksiyonlar gerçekleşebilir ve rekombinasyonlar görülebilir. HLA'da çok sayıda gen lobları olduğuna göre normal bir popülasyonda çok sayıda farklı haplotipler olacaktır (26).

HLA VE HASTALIK İLİŞKİSİ:

Yapılan çalışmalar bazı lökosit antijenlerinin bazı hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir (TABLO 3).

Otoimmün hastalıklar ve HLA ilişkisini inceleyen bir çok çalışma mevcuttur. HLA kompleksi 120'nin üzerinde gen içermektedir. Bu genlerin % 40'ı immün cevap ile bağlantılıdır (27). Örneğin; Türklere yapılan bir çalışmada HLA-DR3, HLA-B8, HLA-A1 ve HLA-A2 antijenleri ile Myastenia Graves hastalığı arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (28). Yine otoimmün bir hastalık olan oral submukoz fibrozis nedeni ile takip edilen Tayvan'lı hastalarda yapılan çalışmada HLA-B76, HLA-B48/Cw7, HLA-B51/Cw7 ve HLA-B62/Cw7 frekansının normal popülasyona göre yüksek olduğu saptanmıştır (29).

HLA antijenleri ile birliktelik gösteren hastalıkların birkaç ortak özelliği vardır. Bu hastalıkların özellikleri şu şekilde sıralanabilir:

- a) Nedenleri ve patogenezi bilinmez.
- b) Herediter bir dağılım paternine sahiptirler, fakat penetrans gösterirler ve bu nedenle belirli bir HLA antijeni ile mutlak bir beraberlik yoktur.
- c) İmmün sistem hastalıkları ile birlikteliği vardır.
- d) Üreme üzerinde çok az etkili olmakta veya hiç etkili olmamaktadır (30).

TABLO 3: Bazı hastalıklar ve ilişkili HLA antijenleri

<u>Hastalık</u>	<u>Antijen</u>
Dermatitis herpetiformis	B8
Pemfigus psöriasis	A10,DR4,B13,B17,CW6,DW7
Hemakromatozis	A3
Narkolepsi	DR2
Ankilozan Spondilit	B27
Reiter sendromu	B27
Psöriatik spondilit	B27
Akut anterior üveit	B27
Behçet Hastalığı	B5
Romatoid artritis	DR4
Kronik hepatit	B8
Sjögren sendromu	DR3
İnsüline bağımlı diabet	DR4/DR3/DQ8
Multipl skleroz	DR2
Myastenia gravis	DR2/B8/A2
Optik Nörit	D/DR2
Hodgkin hastalığı	B18
Preeklampsi	DR4
Graves Hastalığı	D/DR3
Subakut Tiroidit	B35
Çölyak Hastalığı	D/DR3
Sistemik Lupus Eritematosus	D/DR3

HLA-Hastalık İlişkisi ile İlgili Hipotezler:

1. HLA molekülleri etiyolojik ajanların reseptörleridir .

Bazı HLA molekülleri; virüsler, toksinler, bazı yabancı maddeler gibi etiyolojik ajanlar için reseptör görevi görürler (30).

2. HLA antijenik peptid için seçicidir .

Sadece belirli HLA moleküllerinin antijen bağlama bölgeleri, hastalığa neden olan antijenik peptid fragmanını bağlayabilir.

3. T hücre reseptörü hastalık predispozisyonunu belirler .

T hücre antijen reseptörü hastalığa eğilimden sorumludur. Fakat T hücresinin antijeni tanınması HLA molekülü tarafından sınırlandırılmıştır. Böylece HLA ile hastalık arasında

dolaylı bir ilişki bulunmaktadır. Mesela; B-27 pozitif kişilerden bir kısmı B-27 antijen kompleksini tanıyabilen T hücre reseptörlerini içeren B-27 sınırlı (B-27 restricted) T lenfositlerine sahiptir. Böylece B-27 antijen kompleksinin, bu B-27 sınırlı T lenfositleri tarafından tanınması ankilozan spondilite neden oluyorsa, o zaman belirli T lenfositlerine sahip kişilerde hastalık gelişir.

4. Hastalık ajanları HLA molekülünü taklit ederler (moleküler mimik) .

Hastalık ajanı ile hastalıkla ilişkili HLA antijeni immünolojik olarak benzerlik gösterebilir. Bu moleküler benzerlik hipotezi şu şekilde açıklanır: 1) HLA antijeni ve etiyolojik ajan arasındaki benzerlikten dolayı etiyolojik ajan vücudun kendi molekülü gibi algılanır ve hiçbir immün cevap oluşturulmaz. Etiyolojik ajan konağın immün sistemini harekete geçirmeden hastalık oluşturur. 2) Etiyolojik ajan yabancı olarak algılanır ve şiddetli bir immün cevap oluşturur ve otoimmün bir hastalık oluşur (22,30).

HLA ANTİJENLERİNİ TAYİN YÖNTEMLERİ:

HLA tiplemesi; transplantasyon öncesinde, babalık tayininde, antropolojik çalışmalarda ve HLA-hastalık ilişkisini araştırmada kullanılır. Doku grubu tiplemesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar:

1. Serolojik testler (mikrolenfositotoksiste testi, isoelektrik focussing, biyokimyasal testler, iki boyutlu jel elektroforezi)
2. Hücresel testler (karışık lenfosit kültürü)
3. Genomik testler (RFLP ve PCR'a dayalı testler PCR-SSO, PCR-SSP, PCR-SSCP, PCR-RFLP ve PCR-STP)

HLA A, B, C, DR, DQ antijenlerinin tayini için en yaygın olarak kullanılan standart metod lenfosit mikrositotoksiste testidir. Bu testte HLA antijenlerinin tespiti için onlara karşı üretilmiş antiserumlar kullanılır. Bu antiserumların kaynağı çok sayıda doğum yapmış kadınlar, çok fazla transfüzyon yapılmış kişiler ve organ transplantasyonu yapılmış kişilerdir.

Tiplendirme Sınıf I antijenler için saflaştırılmış T lenfosit popülasyonunda, Sınıf II antijenler için ise saflaştırılmış B lenfosit popülasyonunda yapılır. HLA-D lokusundaki antijenler açısından uygunluğun saptanmasında MLC (Mixed Lymphocyte Culture) tekniği kullanılır. DP antijenleri (Sınıf II) ise uyarılmış lenfosit tiplemesi (Primed Lenfosit Typing-PLT) ile belirlenir.

Günümüzde artık gelişen DNA teknolojisine paralel olarak MHC doku tiplemesi, farklı teknikler kullanılarak direkt olarak DNA düzeyinde yapılabilmektedir. Ancak halen HLA antijenlerinin tayininde farklı yöntemlerin kombinasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır (31).

3)YARA İYİLEŞMESİ

Yara iyileşmesi hücrel ve biyokimyasal olayların rol oynadığı kompleks bir süreci kapsar. Yara iyileşmesi birbirini izleyen 3 faz sonucunda gerçekleşir. Bu fazlar: 1) hemostaz ve inflamasyon, 2) proliferasyon, 3) remodelizasyon fazlarıdır.

1) HEMOSTAZ VE İNFLAMASYON (0-5.Günler)

Hemostaz kan kaybının önlenmesi ve iyileşme sürecinin başlamasında önemli rol oynar. Rüptüre olan damarlardan açığa çıkan trombositler, subendotelyal kollagen ve bağ dokusu ile temas ettiklerinde aktive olarak alfa granüllerini boşaltırlar. Alfa granüllerden trombin, fibronektin, endotel kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü α ve β (TGF- α ve TGF- β), platelet aktive edici faktör (PAF) , serotonin gibi faktörlerin salınması iyileşme sürecinde önemli role sahiptir. PDGF ve TGF- β ise nötrofil, monosit, fibroblast gibi inflamatuvar hücreleri yara bölgesine yönlendirir (32,33).

HLA antijenlerinden olan sınıf III antijenleri de inflamasyon oluşumu, yabancı materyalin fagositoz için opsonize edilmesinde görevlidir. Bu etkilerini sitokinler aracılığı ile gerçekleştirirler.

Sitokinler immun yanıtın düzenlenmesinin yanında yara iyileşmesinde de önemli role sahiptirler. Tümör nekrotizan faktör - α (TNF- α) bakteriler tarafından uyarılan mononükleer hücrelerden salınır. Adezyon moleküllerinin salınmasına ve keratinosit göçünün artmasına neden olur.TNF- α 'nın aşırı salınımı immun sistem hücrelerinin aktive olmasına , doku hasarının artmasına ve kollagen sentezinin bozulmasına yol açar.

İnterlökin-1(IL-1), monosit,makrofaj ve keratinositler tarafından üretilir. Yara iyileşmesinin erken döneminde keratinosit göçü ve kollagen sentezinin artışına katkıda bulunur. Geç dönemde ise inflamatuvar hücrelerin aşırı birikimine yol açarak yara iyileşmesini engelleyebilir.

İnterlökin-2(IL-2), T lenfositleri tarafından salınır. T hücre aktivasyonu ile inflamatuvar hücrelerin ve fibroblastların yara yerine göç etmesine yardım ederler. Sınıf I HLA antijenleri, T lenfositleri tarafından tanınan hedef antijenlerdir.

İnterlökin-6(IL-6) inflamatuvar hücreler ve fibroblastlar tarafından salınır. Fibroblast proliferasyonu için güçlü bir uyarandır.

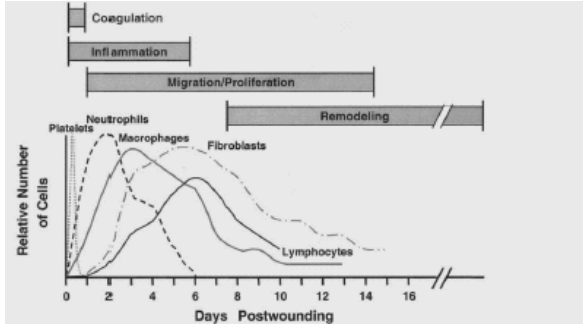
İnterferon gamma(IFN- γ), T lenfositler ve doğal öldürücü hücreler (NK) tarafından salınır. Kollagen üretimini kısıtlayarak yara kontraksiyonunun oluşmasını azaltır.

Sitokinlerle birlikte bazı büyüme faktörleri de yara iyileşmesinde rol oynamaktadır. Endotel kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) , platelet aktivasyonu ile alfa granüllerden salınır. Fibroblast,düz kas hücresi ve monositler için migrasyon ve proliferasyon yapar. Kollagen yapımını uyarır ve yaranın direnç gücünün artmasını sağlar. Fibroblast büyüme faktörü(FGF),

aktive makrofajlar tarafından salınır. Anjiogenezis için gereklidir. Transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) trombosit, makrofaj ve fibroblastlardan salınır ve kollagen ve fibronektin yapımını uyarır (34).

Nitrik oksit (NO) yarı ömrü kısa olan bir serbest radikaldir. NO, NO sentetaz(NOS) tarafından düzenlenen bir reaksiyonla L-argininden sentezlenir. NOS'ın 3 izoformu bulunmaktadır. Nöronal (nNOS), endotelial (eNOS) ve indüklenebilir form (iNOS). iNOS sitokinler, büyüme faktörleri ile salınarak NO üretimine neden olur. İyileşmenin erken döneminde iNOS salınımından makrofajlar sorumludur. Bu hücrelerin ürettiği NO kollagen yapımından sorumludur (35, 36,37).

İnflamasyon fazı yara iyileşmesinin en önemli fazıdır. İyileşme sürecinin farklı evrelerinde yara bölgesinde farklı hücre tipleri yer alır (Şekil 4)(38). İnflamasyonun erken döneminde nötrofil infiltrasyonu ön plandayken, geç dönemde makrofaj ve lenfositler ön plana geçerler.



Şekil 4: Yaralanmayı izleyen günlerde yara bölgesindeki farklı hücre tipleri

Nötrofil kemotaksisi sırasında monosit ve lenfositler de yara bölgesine göç ederler. Monositler burada makrofajlara farklılaşırlar. Opsonize olan bakterilerin yok edilmesi, yara bölgesindeki hücre artıklarının fagositozundan sorumludurlar. Yara bölgesinde T lenfositleri baskın olan lenfositlerdir (38).

2) PROLİFERASYON (3-14.günler)

Yara bölgesindeki ölü hücre ve nekrotik dokuların temizlenmesi ile proliferasyon fazı başlar. Bu evre granülasyon dokusu ile karakterizedir. Fibroblastlar ve endotelial hücreler bu fazın önemli hücreleridir. Fibroblastlar özellikle yaranın gerilme gücünü artıracak olan kollagenin yapımından sorumludur. Yara kenarlarında üçüncü gün kollagen lifler görülmeye başlar ve üçüncü haftaya kadar artış gösterir. Üçüncü aya dek sabit hızda artmaya devam eder.

Anjiogenez yeni oluşan dokuya kan akımının sağlanması için gereklidir. Fibroblast büyüme faktörü(FGF) ve makrofajlardan salınan vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF) etkisi ile yara kenarlarında bulunan damarların duvarlarındaki endotel hücreleri proliferer olur. Endotel hücreleri TGF- β , IL-1 ve TNF- α ile aktive olarak salgıladıkları proteazlarla granülasyon dokusu içine göç ederler (39).

3) REMODELİZASYON (7.gün-1yıl)

Remodelizasyon fazının en önemli özelliği yara dokusunda kollagen depolanmasıdır. Yaranın gücü ve skar dokusunun oluşumu primer olarak kollagen depolanması ile ilişkilidir. Kollagen yapımı lökositler tarafından salgılanan büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından uyarılır.

Zaman içinde kollagen skar dokusunun baskın proteini haline gelir. Yara dokusunda kollagen birikimi kollagenin yapımına olduğu kadar yıkımına da bağlıdır. Kollagenaz normal koşullarda kollagenin üçlü heliks yapısını bozar. Kollageni eşit olmayan iki parçaya bölerek diğer proteazların sindirimine duyarlı hale getirir. Yara dokusunda nötrofil, makrofaj ve fibroblastlar tarafından yapılan kollagenazlar kollagenin parçalanmasında rol oynar (34).

Dermis % 80-90 oranında tip I kollagen , % 10-20 oranında tip III kollajenden oluşur. Granülasyon dokusunda ise %30 oranında tip III kollagen bulunur. Matur skar dokusunda % 10'un altında tip III kollagen bulunmaktadır (32).

Remodelizasyon hasarın yaklaşık 3. haftasında başlar ve 3. ayın sonunda bir plato oluşturur. Kollagen lifleri başlangıçta düzensiz olarak yerleşim gösterir. Lizil oksidaz enzimi kollajendeki bazı lizil ve hidrokstilizil kalıntılarını deamine ederek komşu kollagen moleküllerindeki lizil ve hidrokstilizil kalıntılarıyla kovalent çapraz bağların oluşumunu sağlar. Bu çapraz bağlar gerilim kuvvetinin sağlanmasına yardımcı olur (40). Üç hafta içinde yara gerilme gücünün %20'sini kazanır. Üçüncü ayın sonunda plato düzeyi olan %70-80 düzeyine yükselir. Kollagen 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.

Kollagen sentezi ve yıkımı yara dokusunda denge halinde olmalıdır. Skar dokusu hiperemik görüldüğü sürece remodelizasyon devam etmektedir. Bu aşamada amaç yara tam olarak olgunlaşana kadar kontrollü bir bası uygulayarak skar oluşumunu düzenlemektir (33).

Keloid ve hipertrofik skarlar yara iyileşmesi sürecinde meydana gelen anormallikler sonucu oluşur. Bu hastalıklar ekstrasellüler matriks proteinlerinin aşırı depolanması ile karakterizedir. Yara iyileşmesi sürecinde inflamasyon fazının uzamasına neden olan yanık ya da enfeksiyon gibi durumlar , fibrojenik sitokinler olan TGF- β ve IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü), IL1- β , TNF- α , PDGF aktivitesini artırır. Bu da hipertrofik skar oluşumunu kolaylaştırır (41). Yapılan immunhistokimyasal çalışmalarda TGF- β , IL-6 ve TNF- α 'nın hipertrofik skar dokusundaki ekspresyonunun normal skar dokusundan farklı olmadığı

görülmüştür. Ancak, IL-1 ve IFN- γ 'nın hipertrofik skar dokusunda artmış olduğu gösterilmiştir.

Hipertrofik skar dokusunda , normal yara iyileşmesi sürecinde görülen granülasyon dokusundaki hücrelerin apopitozu ve ekstrasellüler matriksin(ESM) remodelizasyonu tam olmamaktadır. Granülasyon dokusunda bulunan aktin içeren α -düz kas hücreleri olan miyofibroblastlar ESM'in çoğalmasını devam ettirirler. Yapılan deneysel çalışmalarda basınç tedavisinin skar dokusunda apopitozu artırdığı ve IL-1 ve IFN- γ 'nın salınımını düzenlediği gösterilmiştir (33).

Yara iyileşmesi tüm dokular için benzer özellikler taşımasına rağmen dokunun tipine göre sonuçlar farklılık gösterebilir. Özellikle lümenli organlarda meydana gelen daralma ile sonuçlanan yara iyileşmesi klinik sorun oluşturmaktadır. Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi dermis ve epidermisten birtakım farklılıklar göstermektedir. Submukoza, gastrointestinal sistemde yaranın dayanıklılığını en çok sağlayan tabakadır. Serozanın da özellikle anastomozlarda karşı karşıya iyi bir şekilde yaklaştırılması kaçak riskini en aza indirmede önemlidir. Ancak özofagus ve rektumun alt 1/3 kısmı gibi serozası bulunmayan organlarda risk daha fazladır (TABLO 4)(42).

TABLO 4: Gastrointestinal sistem ve derideki yara iyileşmesinin karşılaştırılması

	Gastrointestinal(Gİ) Sistem	Deri
<i>Yara Çevresi</i>		
pH	Lokal ekzokrin salgılara göre değişiklik gösterir	Sepsis ya da lokal enfeksiyon dışında sabittir
Mikroorganizma	Özellikle kolon ve rektumda aerobik ve anaerobik mikroorganizmalar	Kontaminasyon ya da hematojen yayılım
Doku oksijenasyonu	Yeni kapiller oluşumu ve intakt vasküler dolaşıma bağlıdır	Oksijen transportu diffüzyon ile sağlanır
<i>Kollagen Sentezi</i>		
Hücre tipi	Fibroblast ve düz kas hücreleri	Fibroblast
Steroidler	Yara iyileşmesine negatif etkileri mevcuttur. Anastomoz hattında abse oluşumuna neden olur.	Kollagen depolanmasını belirgin azaltır
<i>Yara direnci</i>	Hızla preoperatif seviyeye ulaşır	Gİ dokudan daha yavaştır
<i>Skar Oluşumu</i>		
Yaş	Fetusta dahi skarla iyileşir	Fetusta genelde skarsız iyileşir

MATERYAL ve METOD

Araştırma grubu, 19.06.2006 tarihinde 14644 sayılı yazı ile etik kurul onayı alındıktan sonra Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda koroziv madde içimi nedeni ile halen takip edilen hastalardan oluşturuldu.

Hastaların hepsine koroziv madde alımını takiben ilk 24-48 saatte genel anestezi altında endoskopi yapıldı. Çalışma grubu, ilk endoskopide grade 1 ve üzeri özofagus yanığı saptanan 20 hastayı kapsadı. Başvuruda tüm hastalara intravenöz yolla kortikosteroid (prednisolon 2 mg/kg) ve H2 reseptör antagonisti (ranitidine 5 mg/kg) başlanmıştı. Yanık saptanan tüm hastalara 10. gün kontrol endoskopi yapıldı. Yanığın iyileşme durumuna ve epitelizeasyon gelişimine göre oral beslenmeye geçildi.

Hastaların tümüne kostik madde alımının 3. haftasında özofagus pasaj grafisi çekilerek darlık olup olmadığı saptandı. Grup 1, takibinde yutma güçlüğü gelişen, pasaj grafisinde darlık saptanan ve endoskopi-dilatasyon programına alınan 10 hastadan oluşturuldu. Grup 2'deki hastalarda klinik ve radyolojik olarak özofagus darlığı saptanmadı. Grup 2'de de 10 hasta mevcuttu. Grup 1, 4 kız, 6 erkekten, grup 2 ise 2 kız, 8 erkekten oluşmaktaydı.

Her iki gruptaki hastalardan da 10 cc heparinle yıkanmış enjektöre ve 1 cc EDTA'lı tüpe kan örneği alındı. Kanlar bekletilmeden aynı tür plaklarda çalışıldı.

HLA tiplemesi CTF Kan Merkezi Doku Tipi Laboratuvarında yapıldı. HLA A,B,C grupları için standart mikrolenfositotoksitesite yöntemi kullanıldı. Doku tipi tayini ise PCR SSP metodu ile gerçekleştirildi.

Kullanılan Çözeltiler

Eozin Çözeltisi: 5 gr toz eozin tartılır, 1000 cc distile suda çözülür .Kullanmadan önce santrifüj edilir.

Fiksatif Çözeltisi: 1 gr kalsiyum karbonat tartılır ve 1000 ml formaldehid içine eklenir. Oda ısısında 24 saat bekletilir. Santrifüj edilir,sıvı kısım filtre kağıdından süzülerek kullanılır.

Fosfat Tampon Çözeltisi: 8 gr sodyum klorür, 0,2 gr potasyum klorür, 0,2 gr potasyum dihidrojen fosfat, 115 gr sodyum monohidrojen fosfat 1000 ml distile suda çözülür.

Tavşan komplemanı dondurulmuş olarak saklanır. MN Kwik de donmuş olarak saklanır ve lenfosit dışındaki monosit, eritrosit, granülosit gibi hücrelerin uzaklaştırılması için kullanılır.

Lenfositlerin Hazırlanması

pH 7,4 olan fosfat tampon çözeltisi ile alınan kan örnekleri 1/1 oranında karıştırılarak cam santrifüj tüplerindeki 4 ml Fikol üzerine yayılarak 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Oluşan 3 fazdan üstteki aspiratör ile alınıp ortada lenfosit,monosit ve granülositlerden oluşan faz Pastör pipetiyle alındı. Bu faz sivri tabanlı cam santrifüj tüpüne konularak 2000

devirde 10 dakika santrifüj edildi. Üst faz atıldıktan sonra PBS ile yıkandı ve 2000 devirde 3 dakika daha santrifüj edilerek üst faz tekrar atıldı. Dipte kalan hücrelerin üzerine 0,8 ml MN Kwik eklenerek 37 derecedeki etüvde 15 dakika bekletilerek lenfositler dışındaki hücrelerin ölmesi sağlandı. Tüplere 0,5 ml PBS yayılıp 2000 devirde 3 dakika santrifüj edilerek üst faz ve ortada ölü hücrelerin olduğu faz atıldı.

Doku Plaklarının Ekimi

Dondurucudan çıkartılan plaklar oda ısısında 30 dakika bekletilerek ekime hazır hale getirildi. Hazırlanan lenfositler plaktaki her çukura 1 lambda olmak üzere 50 mikrolitrelik Hamilton enjektörü ile ekildiler. Oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra her çukura 5 lambda tavşan komplemanı 250 mikrolitrelik Hamilton enjektörü ile eklendi. Oda ısısında bir saat daha bekletilerek çukurlara önce 100 mikrolitrelik Hamilton enjektörü ile 2 lambda eosin boyası ve 2 dakika sonra 5 lambda fiksatif eklendi. Plaklar bir saat sonra değerlendirildiler.

İstatistiksel analiz, EPI INFO 6.04 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Her iki grup arasındaki HLA tipleri için Fisher exact test kullanılarak olasılık hesabı yapıldı. $p < 0.05$ anlamlılık seviyesine göre fark bulunan HLA tipleri için Odd's ratio (OR) hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmamızda her iki grupta 10'ar hasta olmak üzere toplam 20 hasta bulunmaktaydı. Tüm çalışma grubu 2 ile 10 yaşları arasında değişmekte idi ve yaş ortalaması 4.75 olarak bulundu. Çalışma grubu 6 kız (%30) ve 14 erkekten (%70) oluşmaktaydı.

Alınan koroziv madde tipleri grup 1'de 7 hastada yağçöz(alkali), 1 hastada porçöz (alkali), 1 hastada halı şampuanı ve 1 hastada çamaşır suyu idi. Grup 2'de ise 7 hasta yağçöz(alkali), 2 hasta kirçöz(alkali) ve 1 hasta çamaşır suyu içmişti. Toplam 17 (%85) hastanın alkali ajan, kalan 3 (%15) hastanın ise diğer koroziv ajanlardan aldığı saptandı. Alınan maddenin tipi ve darlık gelişimi arasındaki ilişkiye bakıldığında şu bulgular saptandı: Darlık gelişen gruptaki 10 hastanın 8'i (%80) alkali ajan almıştı. Bu hastalardan 5'inde 3 cm.nin üzerinde dar segment oluşmuştu. Kolon interpozisyonu yapılan iki hasta da bu uzun segment darlık gelişen gruptandı. Endoskopi – dilatasyon programı sırasında perforasyon gelişen 5 olgunun 4'ü de alkali ajan almıştı.

İlk endoskopi bulgusuna bakıldığında; grup 1'deki hastalardan 5'inde grade 2A, 5'inde grade 2B yanık, grup 2'de 7 hastada grade 2A ve 3 hastada grade 2B yanık mevcuttu. Toplam 12 (%60) hastada grade 2A ve 8(%40) hastada grade 2B yanık saptandı. Çalışmamızda darlık gelişimi ile yanık derecesi arasında bağlantı saptanamadı.

İki grup arası karşılaştırmada HLA antijenlerinden HLA-DRB1'11 antijeni darlık gelişen grupta 6 (%60) hastada pozitif iken, darlık gelişmeyen grupta 3 (%30) hastada pozitif idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.(p>0.05) Ancak klinik olarak farklılık gözlemlendi.

Grup 1 'deki HLA-DRB1'11 pozitif olan 6 hasta kendi arasında incelendiğinde; 5 (%83,3) olgunun alkali ajan , 1 (%16,6) olgunun çamaşır suyu içtiği görüldü. Bu hastaların ilk endoskopi bulguları 2 hastada grade 2A , 4 hastada grade 2B yanık şeklinde idi.

Grup 1'deki tüm hastalar başlangıçta dilatasyon programına alınmışlardı. Dilatasyon programına yanıt vermeyen 2 hastaya kolon interpozisyonu uygulandı. Kolon interpozisyonu yapılan 2 hasta da HLA-DRB1'11 antijeni pozitif olan gruptandı.

Grup 1'deki 10 hastanın 5'inde (%50) dilatasyon programı sırasında özofagus perforasyonu geliştiği saptandı. Perforasyon gelişen 4 (%80) hastanın da HLA-DRB1'11 antijeni pozitif olan gruptan olduğu görüldü.

HLA-A3 antijeni darlık gelişmeyen grupta 6 olguda pozitif iken, darlık gelişen grupta 3 olguda pozitif saptandı. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, OR 0,29 , güven aralığı 0,03-2,52 olarak saptandı.

	Grup 1		Grup 2		p	OR	CI(%95)
	n	%	n	%			
A1	3	30	4	40	1.00	0,64	0,07-5,80
A2	4	40	2	20	0,628	2,67	0,26-31,8
A3	3	30	6	60	0,369	0,29	0,03-2,52
A10	1	10	1	10	p>0,05	-	-
A11	4	40	2	20	0,628	2,67	0,26-31,8
A23			1	10	p>0,05	-	-
A24	3	30	3	30	p>0,05	-	-
A26			1	10	p>0,05	-	-
A29	1	10			p>0,05	-	-
A32	1	10			p>0,05	-	-
B7			1	10	p>0,05	-	-
B14			1	10	p>0,05	-	-
B18			1	10	p>0,05	-	-
B22	3	30	1	10	0,582	3,86	0,24-121,4
B35	3	30	4	40	1.00	0,64	0,07-5,80
B44	2	20	2	20	p>0,05	-	-
B49			2	20	p>0,05	-	-
B50	1	10			p>0,05	-	-
B51	2	20	3	30	1,00	0,58	0.05-6,55
B51(52)		1	10	p>0,05	-	-	-
B52	1	10			p>0,05	-	-
B57			1	10	p>0,05	-	-
B62			1	10	p>0,05	-	-
DRB1'01	3	30	1	10	0,582	3,86	0,24-121,4
DRB1'03	2	20	2	20	p>0,05	-	-
DRB1'04	4	40	4	40	p>0,05	-	-
DRB1'07			3	30	0,582	0,26	0,01-4,10
DRB1'09	1	10	1	10	p>0,05	-	-
DRB1'10	2	20	2	20	p>0,05	-	-
DRB1'11	6	60	3	30	0,369	3,50	0,40-35,48
DRB1'13	1	10			p>0,05	-	-
DRB1'14			2	20	p>0,05	-	-

TARTIŞMA

Koroziv maddelerin kaza sonucu alımı ve buna bağlı meydana gelen özofagus yanıkları ve darlık gelişimi çocuk cerrahisi pratiğinde özellikle ülkemizde sık karşılan bir durumdur. Koroziv madde alımlarının yaklaşık % 20-40'ı özofagus hasarı ile sonuçlanmaktadır (6,7). Bu hasarın oluşumunda koroziv maddenin asit ya da alkali oluşu, konsantrasyonu ve alınan miktarın etkili olduğu bilinmektedir. Tedavi konservatif yaklaşımdan cerrahiye kadar giden geniş bir yelpaze oluşturur ve cerrahi tedavide pek çok seçenek mevcuttur (20,43).

Özofagustaki hasarı belirlemek için ilk 24-48 saat içinde yapılan endoskopi klinik gidişe paralellik göstermeyebilir. Fakat yanığın derecelendirilmesi ve tedavinin planlanmasında önemli bir girişimsel tanı yöntemidir. Aynı yanık derecesine sahip olan olguların iyileşmesi ve sonuçta darlık gelişimi farklılıklar göstermektedir. Bu durum kişiler arasında yara iyileşmesinde farklı doku yanıtları olabileceğini düşündürmektedir.

Yara iyileşmesinde immun sistem ana rolü oynamaktadır. Nötrofil, makrofaj ve özellikle T lenfositlerin yara iyileşmesinde önemli rolleri olduğunu gösteren pek çok deneysel çalışma mevcuttur. T hücrelerinin antijeni tanıması, antijenin sınıf I veya sınıf II HLA molekülleriyle birleşmesi sonucu oluşur (32).

Castagnoli ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hipertrofik skarlarda T ve B hücre proliferasyonunu artıran ve antikor üretimini uyaran IL-15 aktivitesinin arttığını göstermişlerdir (44).

Bernabei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yanık sonrası oluşan skar dokusunda T lenfosit infiltrasyonunun arttığı ve bunun inflamatuvar cevabın kanıtı olduğu gösterilmiştir(45).

Organ transplantasyonu ,transfüzyon reaksiyonları ve babalık tayininde kullanılan HLA antijenlerinin çeşitli hastalıklarla; örneğin; maligniteler, benign hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları ile ilişkileri ortaya konmuş ve bunlarla ilgili çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (46,47). Ancak literatürde koroziv özofagus darlığı gelişimi ve HLA ilişkisi ile ilgili yayına rastlanmamıştır. Bunun yanı sıra; kliniğimizde brid ileus gelişimi ile HLA antijenlerinin ilişkisi araştırılmış ve brid ileus oluşumunda HLA-A24(9) ve HLA-DR11(5) antijenlerinin rol oynayabileceği gösterilmiştir (48).

İntestinal epitelyal hücreler de immun cevabın düzenlenmesinde önemli role sahiptir. HLA sınıf 2 antijenlerinin normal intestinal epitelyal hücrelerde düşük seviyede olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. (49)

Yara iyileşmesinde immun yanıtın rolü olduğu ve bu yanıtta HLA moleküllerinin de rol oynadığı göz önüne alındığında , koroziv özofagus yanıklarının farklı şekillerde iyileşmesinde HLA moleküllerinin etkili olabileceği düşünülebilir. Bu bilgiler ışığında koroziv madde içimi sonrası özofagus darlığı gelişen ve gelişmeyen olgularda HLA tipleri araştırıldı.

Çalışmamızda HLA antijenlerinin 2 grup arasındaki karşılaştırmalarında; HLA antijenlerinden yalnızca HLA-DRB1'11 antijeni darlık gelişen grupta, darlık gelişmeyen gruba göre yüksek bulundu. Bu antijenin Türk toplumu ve Akdeniz bölgesinde saptanma oranı % 27 idi (22,30). Çalışmamızda ise darlık gelişen grupta 6 (%60) hastada pozitif iken, darlık gelişmeyen grupta 3 (%30) hastada pozitif idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak anlamlı idi. Bu nedenle HLA-DRB1'11 antijeninin koroziv madde içenlerde darlık gelişimine yatkınlık sağlayabileceği düşünüldü.

Grup 1'deki dilatasyon programına yanıt vermeyen 2 hastaya kolon interpozisyonu uygulandı. Kolon interpozisyonu yapılan 2 hasta da HLA-DRB1'11 antijeni pozitif olan gruptandı. Bu durum HLA-DRB1'11 antijeninin dilatasyona yanıtızsızlık ile ilişki olabileceğini düşündürdü.

Grup 1'deki 10 hastanın 5'inde (%50) dilatasyon programı sırasında özofagus perforasyonu geliştiği saptandı. Perforasyon gelişen 4 (%80) hastanın da HLA-DRB1'11 antijeni pozitif olan gruptan olduğu görüldü. Bu bulgu da HLA-DRB1'11 antijeni özofagus perforasyonuna predispozan bir faktör olabilir mi? sorusunu akla getirdi.

HLA-A3 antijeni ise darlık gelişmeyen grupta 6 olguda pozitif iken, darlık gelişen grupta 3 olguda pozitif idi. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak HLA-A3 antijeninin koroziv madde içen hastalarda darlık gelişimine karşı koruyucu rolü olabileceği düşünüldü. Bu antijenin de Türk toplumunda görülme oranı % 30 olarak bildirilmişti (22,30) .

Bu araştırmada her iki grup arasında net ayırım yapılabilecek sayıda HLA antijen grubu bulunamamıştır. Bunun nedeni çalışılan hasta sayısının azlığı gibi gözükmemektedir. Ancak araştırmamız bu konuda yapılacak çalışmalara yol gösterecek bir ön rapor niteliğindedir.

SONUÇLAR

Sonuçları 4 ana başlık altında değerlendirebiliriz:

1) HLA-DRB1'11 antijeni darlık gelişen grupta, darlık gelişmeyen gruba göre yüksek bulunmuştur. HLA-DRB1'11 antijeni pozitif olan hastaların darlık gelişimi açısından risk altında olduğu gözönüne alınmalı ve profilaktik tedavi yöntemlerine daha erken dönemde başvurulmalıdır.

2) Darlık gelişmeyen grupta HLA-A3 antijeni yüksek bulunmuştur. Bu antijenin koruyucu rolü olduğu düşünülmüştür.

3) Başlangıçta HLA taraması, olguların prognozu ve tedavisinin planlanması açısından ön bilgi verebilir.

4) Olgu sayısının artırılması bu konudaki araştırmanın sonuçlarını belirlemede ve HLA doku tipi ile ilişkisi hakkında daha anlamlı bilgi verebilir.

ÖZET

Koroziv madde alımı sonrası özofagus yanığı oluşan olgularda endoskopik olarak aynı yanık derecesi saptansa dahi darlık gelişimi açısından fark olabilmektedir. Bu çalışmada, koroziv madde alımını takiben yara iyileşmesi ve özofagus darlığı oluşumunda HLA antijen tipine göre bir farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya koroziv madde için 20 hasta (6 kız, 14 erkek, yaş ortalaması 4.75) alındı. Hastalar özofagus darlığı gelişip gelişmemesine göre grup 1 ve grup 2 olarak ayrıldı. Her iki grup da 10'ar hastadan oluşturuldu. Tüm hastalardan kan örneği alınarak HLA antijen tiplendirmesi yapıldı.

Her iki grup arasındaki HLA tipleri için Fisher exact test kullanılarak olasılık hesabı yapıldı.

İki grup arası karşılaştırmada HLA antijenlerinden HLA-DRB1'11 antijeni darlık gelişen grupta 6 hastada pozitif iken, darlık gelişmeyen grupta 3 hastada pozitif saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.($p>0.05$) Ancak klinik olarak anlamlı idi. Bu nedenle HLA-DRB1'11 antijeninin koroziv madde içenlerde darlık gelişimine yatkınlık sağlayabileceği düşünüldü.

HLA-A3 antijeni darlık gelişmeyen grupta 6 olguda pozitif iken, darlık gelişen grupta 3 olguda pozitif saptandı. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak HLA-A3 antijeninin koroziv madde içen hastalarda darlık gelişimine karşı koruyucu rolü olabileceği düşünüldü.

Elde edilen verilerde her iki grup arasında net ayrım yapılabilecek sayıda HLA antijen grubu bulunamadı. Bunun nedeni çalışılan hasta sayısının azlığı gibi gözükmemektedir. Ancak araştırmamız bu konuda yapılacak çalışmalara yol gösterecek bir ön rapor niteliğindedir. Veri sayısının artırılması ile koroziv özofagus darlıklarının erken tanı ve tedavisinde HLA antijenlerinin rolü hakkında daha kesin bilgiler edinilebilir.

SUMMARY

The development of esophageal stricture after corrosive substance ingestion may vary even if the endoscopic grading related to burn are the same. The purpose of our study was to determine the correlation between the esophageal burn, stricture formation and HLA antigen type.

20 patients (6 girls, 14 boys , average age 4.75) with corrosive ingestion were included in the study.

The patients were divided as group 1 and 2 according to development of esophageal stricture. Both groups included 10 patients each and HLA antigen typing in blood was performed in each patient.

Fischer exact test was used to determine the statistical significance between HLA types in both groups.

HLA-DRB1*11 antigen was positive in 6 patients in the stricture group, and in 3 patients in the non stricture group. The difference was not statistically significant ($p>0.05$) but clinically relevant. This lead to the opinion that HLA-DRB1*11 antigen could predispose to esophageal stricture formation following caustic ingestion.

HLA-A3 antigen was positive in 3 patients in the stricture group, and in 6 patients in the non stricture group. This difference was not statistically significant either, but lead to the opinion that HLA-A3 being protective against stricture formation.

HLA antigen groups were not enough in number to make a distinction between the two groups. The reason for this seems to be the lack in patient number. Thus, our study has the role of being a preliminary report to future studies. More exact information on the role of HLA antigen in early diagnosis and treatment of caustic esophageal strictures can be obtained by increasing number of data.

KAYNAKLAR

1. Miller JW, Numanoglu A, Rode H: Caustic strictures of the esophagus. In O'Neill AJ, Rowe IM, Grosfeld LJ, Fonkalsrud WE and Coran GA (eds): Pediatric Surgery, 6th ed. Mosby Company, 2006, pp.1082-1092
2. Aksu B, İnan M: Çocuklarda koroziv özofagus yanıkları. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2002;19(3-4):183-188
3. Christensen HBT: Epidemiology and prevention of caustic ingestion. Acta Pediatr, 1994;83:212
4. Hamza FA, Abdelhay S, Sherif H, et al: Caustic esophageal strictures in children: 30 years' experience. J Pediatr Surg, 2003;38(6):828-833
5. Ul-Haq A, Tareen F, Bader I, et al: Oesophageal replacement in children with indolent stricture of the oesophagus. Asian Journal of Surgery, 2006;29(1):17-21
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 O, et al: Surgical management of esophageal strictures after caustic burns : A 30 years of experience. World J Gastroenterol, 2004;10(19):2846-2849
8. Mutaf O: Çocuklarda Kostik Özofagus Yaralanmaları. Başaklar C(ed). Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları, 1.baskı, Palme Yayıncılık, 2006;395-409
9. Bulut T: Özofagus Yanıkları. www.geocities.com/turkerbulut/trOzofagus.html
10. Tekant G, Eroğlu E, Erdoğan E, Yeşildağ E, Emir H, Büyükcinal C, Yeker D: Corrosive injury-induced gastric outlet obstruction: A changing spectrum of agents and treatment. J Pediatr Surg, 2001;36:1004-1007
11. Litovitz T, Schmitz BF: Ingestion of cylindrical and button batteries: An analysis of 2382 cases. Pediatrics, 1992;89:747-757
12. Poley JW, Steyerberg EW, Kuipers JE: Ingestion of acid and alkaline agents: Outcome and prognostic value of early upper endoscopy. Gastrointest Endosc, 2004;60:372-7
13. Di Costanzo J, Noirclerc M, Jouglard J, Escoffier JM, et al: New therapeutic approach to corrosive burns of the upper gastrointestinal tract. Gut, 1980;21:370-5
14. Genç A, Mutaf O: Esophageal motility changes in acute and late periods of caustic esophageal burns and their relation to prognosis in children. J Pediatr Surg, 2002;37:1526-1528
15. Gündoğdu H, Tanyel CF, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A: Conservative treatment of caustic esophageal strictures in children. J Pediatr Surg, 1992;27:767-770
16. Baskın D, Urgancı N, Abbasoğlu L, et al: A standartised protocol for the acute management of corrosive ingestion in children. Ped Surg Int, 2004;20:824-828

17. Ferguson DD: Evaluation and management of benign esophageal strictures. Diseases of the Esophagus, 2005; 18:359-364
18. Bittencourt PFS, Carvalho SD, Ferreria RA, et al: Endoscopic dilatation of esophageal strictures in children and adolescents. J Pediatr, 2006;82-2:127-131
19. Gündoğdu H, Tanyel CF, Büyükpamukçu N: Colonic replacement for the treatment of caustic esophageal strictures in children. J Pediatr Surg, 1992;27:771-774
20. Erdoğan E, Eroğlu E, Tekant G, Yeker Y, Emir H, Sarımurat N, Yeker D: Management of esophagogastric corrosive injuries in children. Eur J Pediatr Surg, 2003;13:289-293
21. Erdoğan E, Emir H, Eroğlu E, Danişmend N, Yeker D: Esophageal replacement using the colon: A 15-year review. Pediatr Surg Int, 2000;16:546-549
22. Temiz N: Akdeniz Bölgesinde HLA(Human Leucocyte Antigens) Tipleri ve Sıklığının Saptanması. 2005, Yüksek Lisans Tezi
23. Schwartz DB: The HLA major histocompatibility complex. Rich RR(ed). In Clinical Immunology Principles and Practise. Mosby Year Book, 1996,95-113
24. Levinson W, Jawetz E: MHC proteinleri. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmunoloji, Beşinci baskı, Barış Kitabevi, 1998,364-368
25. Walker RH: HLA system. In Technical manual, 11th ed. American of Blood Banks, Bethesda, pp 287-307
26. Özalp AU: Mesane tümörü ve HLA ilişkisinin incelenmesi. 2001, Uzmanlık Tezi
27. Diogo M, Richard MS, Steven JM, Henry AE: Signatures of demographic history and natural selection in the human MHC Loci. Genetics, 2006;173(4):2121-42
28. Dönmez B, Özakbaş S, et al: HLA genotypes in Turkish patients with Myasthenia Gravis: Comparison with Multiple Sclerosis patients on the basis of clinical subtypes and demographic features. Human immunology, 2004;65:752-757
29. Chen H, Hsieh R, Yang H, Kuo Y, Kuo M: HLA typing in Taiwanese patients with oral submucous fibrosis. J Oral Pathol Med, 2004;33:191-9
30. Altuntaş Y, Yılmaz E, Taşan E, Hatemi H: Türk toplumunda HLA dağılımı ve bazı HLA'lar ile bazı hastalıklar arasındaki ilişkiler, Endokrinolojide Yönelişler, 5(2): 58-62
31. Monien S, Salama A, Schönemann C: ELISA methods detect HLA antibodies with variable sensitivity. International Journal of Immunogenetics, 2006;33:163-166
32. Witte MB, Barbul A: General principles of wound healing. The Surgical Clinics of North America, 1997, volume 77(3):509-522
33. Ergün O: Yara iyileşmesi. Başaklar C(ed). Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları, 1. baskı, Palme Yayıncılık, 2006;129-136

34. Kumar V, Cotran R, Robbins SL, Onarım: Hücre büyümesi, rejenarasyon ve yara iyileşmesi. Basic Pathology, 5th ed. W.B. Saunders Company, 1992, pp.47-60
35. Witte MB, Barbul A: Role of nitric oxide in wound repair. The American Journal of Surgery , 2002;183: 406–412
36. Rizk M, Witte MB, Barbul A: Nitric Oxide and Wound Healing. World J. Surg, 2004; 28, 301–306
37. Basaran UN, Eskiocak S, Altaner S, et al: Inhibition of iNOS with S-methylisothiourrea was impaired in wound healing in caustic esophageal burn. Int J Pediatr Otorhinolaryngology, 2005;69:471-477
38. Park JE, Barbul A: Understanding the role of immune regulation in wound healing. The American Journal of Surgery, 2004;187:11–16
39. Martin P: Wound Healing-Aiming for perfect skin regeneration. Science, 1997;276:75-81
40. Champe CP, Harvey AR: Globüler ve fibröz proteinler. Tokullugil A. (eds). Biyokimya, 2.baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 1997:25-46.
41. Tredget E, et al. Hypertrophic scars, keloids and contractures. The Surgical Clinics of North America ,1997, volume 77(3):701-730
42. Thorton FJ, Barbul A: Healing in the gastrointestinal tract. The Surgical Clinics of North America ,1997, volume 77(3):549-575
43. Yeker D: Kostik özofagus yanıkları ve ağız mide geçişinde kullanılan organlar. Yeker D(ed). Çocuk Cerrahisi, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2005,277-284
44. Castagnoli C, Trombotto C, Ariotti S, et al: Expression and role of IL-15 in post-burn hypertrophic scars. J Invest Dermatol, 1999;113:238-245
45. Bernabei P, Rigamonti L, Ariotti S, et al: Functional analysis of T lymphocytes infiltrating the dermis and epidermis of post-burn hypertrophic scar tissues. Burns, 1999;25:43-48
46. Altıntaş A, Yılmaz E, Kantarcı O, Erdoğan E: Multipl Sklerozlu olgularda HLA tiplemesi. Symposium, 1998;36(1):29-32
47. Davutoğlu C, Yılmaz E, Çelik A, et al: Ülseratif kolitli olgularda HLA antijenlerinin rastlanma sıklığı. 14. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi ,1997.
48. Erdoğan E, Celayir S, Eroğlu E, Yılmaz E: The relation between human leukocyte antigen (HLA) distribution and intestinal obstruction and adhesions in childhood: preliminary report. Pediatr Surg Int, 2000;16:374-376
49. Hershberg RM, Framson PE, Cho DH, et al: Intestinal epithelial cells use two distinct pathways for HLA class II antigen processing. J Clin Invest, 1997;100:204-215