

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

**RATLARDA OLUŞTURULAN KOSTİK ÖZOFAGUS
YARALANMA SONRASI STRİKTÜR OLUŞUMUNA
CONTRACTUBEX'İN (EXTRACTUM CEPAE VE EKLERİ)
KORUYUCU ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Kıvanç ŞEREF**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kaan SÖNMEZ**

**ANKARA
AĞUSTOS 2019**

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

**RATLARDA OLUŞTURULAN KOSTİK ÖZOFAGUS
YARALANMA SONRASI STRİKTÜR OLUŞUMUNA
CONTRACTUBEX'İN (EXTRACTUM CEPAE VE EKLERİ)
KORUYUCU ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Kıvanç ŞEREF**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kaan SÖNMEZ**

**Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
01/2019-26 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ANKARA
AĞUSTOS 2019**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca olduğu gibi, tez çalışmalarımın da her aşamasında destekleri ve fikirlerinin ışığında ilerlememi sağlayan değerli hocalarım Prof Dr. Kaan SÖNMEZ ve Prof. Dr. Ramazan KARABULUT'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, cerrahinin temel ilkelerini bizlere öğreten değerli hocalarım; Prof. Dr. A. Can BAŞAKLAR, Prof. Dr. Zafer TÜRKYILMAZ, Prof. Dr. İ. Onur ÖZEN ve Prof Dr. Hakan ÇAVUŞOĞLU'na,

Bu uzun ve zorlu süreçte yan yana çalıştığım desteklerini her zaman yanımda hissettiğim ve güvendiğim çalışma arkadaşlarım Teymursha MURADİ, Merve ALTIN GÜLBURUN, diğer tüm asistan arkadaşlarım, Gazi Çocuk Cerrahisi hemşire ve personeline,

Tez çalışmamda bana yardımcı olan Prof. Dr. Özlem GÜLBAHAR ve doktora asistanı Hasan DAĞLI'ya; Doç DR. Özgür EKİNCİ ve asistanı Ceren BİLKAN ÖGE'ye

Eğitim hayatımın en zor dönemi olan asistanlık hayatımın her aşamasında yanımda olan zor zamanlarımı paylaşıp kolaylaştıran, sevgi ve sabrını esirgemeyen sevgili eşim İrem ŞAHAN ŞEREF'e

Son olarak hayata dair temel doğruları bana gösteren ve her zaman yanımda olan babama, anneme, ağabeyime ve ablama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kıvanç ŞEREF

KABUL ve ONAY

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş
olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul
edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi: 28/08/2019

**BAŞKAN
Prof. Dr. Kaan SÖNMEZ
Gazi Üniversitesi**

**ÜYE
Prof. Dr. Zafer TÜRKYILMAZ
Gazi Üniversitesi**

**ÜYE
Prof. Dr. Ramazan KARABULUT
Gazi Üniversitesi**

**ÜYE
Prof. Dr. İ.Onur ÖZEN
Gazi Üniversitesi**

**ÜYE
Prof. Dr. Fazlı POLAT
Gazi Üniversitesi**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KABUL ve ONAY	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİL, TABLO, GRAFİK ve RESİM DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Özofagus Embriyolojisi	4
2.2. Özofagus Histolojisi	5
2.2.1. Özofagusun Bölge ve Tabakaları:	5
2.2.2. Özofagusun Tabakaları:	6
2.3. Özofagusun Anatomisi	8
2.3.1.Özofagusun Genel Özellikleri.....	8
2.3.2. Özofagusun Anatomik Bölümleri ve Komşulukları	8
2.3.3. Özofagusun Damarları	10
2.3.4. Özofagusun Lenfatik Akımı.....	11
2.3.5. Özofagusun Sinirleri	11
2.3.6. Özofagusun Darlıkları.....	12
2.4. Epidemiyoloji	13
2.4.1. İnsidans	13
2.4.2. Yaş ve Cinsiyet	14
2.4.3. Korozif Madde Dağılımı	14
2.5. Korozif Ajanlar ve Hasar Mekanizmaları.....	15
2.5.1. Asitler ve Hasar Mekanizmaları	16
2.5.2. Alkaliler ve Hasar Mekanizmaları	16
2.5.3. Hasar Oluşumu ve Dönemleri.....	18
2.6. Klinik Belirti ve Bulgular	19
2.7. Klinik Yaklaşım ve Tanı Yöntemleri	20
2.8. Evreleme	21

2.9. Komplikasyonlar.....	24
2.9.1 Erken Komplikasyonlar	24
2.9.2. Geç Komplikasyonlar	25
2.10 Tedavi	27
2.10.1. Striktürün Önlenmesinde Kullanılan Tedaviler	27
2.11. Contractubex (Extractum Cepae) Etki Mekanizması	31
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
3.1. Korozif özofageal hasar modeli oluşturulması	32
3.2. Deneyin Sonlandırılması	34
3.3. Histopatolojik Çalışma	35
3.4. Hidroksiprolin (HP) Tespiti.....	36
3.5. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	38
5.TARTIŞMA.....	42
6.SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR.....	49
8. ÖZET.....	65
9. SUMMARY	67
10.ÖZGEÇMİŞ.....	69

KISALTMALAR

- BT** : Bilgisayarlı Tomografi
- DMSO**: Dimetil Sülfoksitin
- EUS** : Endoskopik Ultrason
- H⁺** : Hidrojen İyonu
- HP** Hidroksiprolin
- IL** : İnterlökin
- MDA** : Malondialdehit
- MR** : Manyetik Rezonans
- NaOH**: Sodyum Hidroksit
- NO** : Nitrik Oksit
- OH⁺** : Hidroksil İyonu
- PBS** : Phosphate Buffer Saline
- SI** : Stenoz İndeksi
- SS** : Standart Sapma
- TGF** : Transformin Growth Factor
- TNF** : Tumor Necrosis Factor
- USG** : Ultrasonografi

ŞEKİL, TABLO, GRAFİK ve RESİM DİZİNİ

ŞEKİLLER

Şekil 1. Trakeanın Ön Barsaktan Ayrılması.....	4
Şekil 2. Özofagusun Tabakaları	7

TABLolar

Tablo 1. Korozif maddelerin içerikleri ve kullanım alanları.....	17
Tablo 2. Zargar sınıflaması ve buna karşılık gelen endoskopik açıklamalar	22
Tablo 3. Histopatolojik hasar skorlaması	36
Tablo 4. İşlem Öncesi ve sonrası gruplara göre deneklerin ortalama \pm SS ağırlıkları.	38
Tablo 5. Grupların ortalama stenoz indeksi \pm SS (duvar kalınlığı/lümen genişliği) değerleri.....	39
Tablo 6. Grupların ortalama histopatolojik hasar skoru \pm SS değerleri.....	40
Tablo 7. Grupların ortalama hidroksiprolin \pm SS değerleri.....	40

GRAFİKLER

Grafik 1. Grupların rat ağırlık ortalamalarındaki yüzde cinsinden günlük ağırlık değişimi	39
--	----

RESİMLER

Resim 1.....	23
Resim 2.. Korozif Özofagus Yanık Modeli.....	34
Resim 3. Özofagus duvar kalınlığı ve lümen genişliği ölçüلتü	35

1. GİRİŞ

Her ne kadar yasal düzenlemelerle temizlik malzemelerinin içerikleri seyreltilip daha az zarar verecek hale getirilse de ülkemizde çocukların korozif madde içimi sonrası karşılaştıkları sorunlar hala ciddi seviyededir. Halen koruyucu hekimlik uygulamaları ile korunmaya çalışılmasına rağmen yanlışlıkla veya kasti olarak korozif madde içimiyle her yıl acile birçok başvuru olmaktadır. Türkiye’de geniş çaplı bir çalışma olmasa da gelişmekte olan, sosyoekonomik düzeyin ve eğitim seviyesinin düşük olduğu toplumlarda daha sık görülmektedir (1). Göllü ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli bir çalışmada annelerin eğitim düzeyi ve sosyoekonomik durumu ile korozif madde saklanma koşulları arasında anlamlı ilişki görülmüştür (2). Rafeey ve arkadaşlarının yaptığı uluslararası makale derlemesinde sosyoekonomik düzeye göre korozif madde içimi önlenmesinde ülkelerin farklı stratejiler geliştirmesi gerektiği vurgulanmıştır (3). Gelişmiş ülkelerde, ailelere yazılı ve görsel eğitim programlarının uygulanması, korozif maddeleri saklamada koruyucu önlemlerin alınması ve güçlü korozif maddelerin serbestçe satılmasına çeşitli yasal kısıtlamaların getirilmesiyle korozif özofagus yanığı sıklığının %75 oranında azaldığı bildirilmektedir (4).

Ev temizlik malzemelerinde daha çok alkali madde bulunması ve asitlere göre alkali maddelerin daha derin yanıklar oluşturması korozif madde içimini daha büyük bir sorun haline getirmektedir (5). Korozif özofajit, sıklıkla alkali türde maddelerle oluşmakla beraber asit veya alkali korozif maddeler, içilme miktarı ve cinsiyle alakalı olarak hiç hasar oluşturmayabildikleri gibi, ağızda ve

özofagusta gözlenen ağır yanıklar ve ölümlerle sonuçlanabilecek ciddi komplikasyonlara da yol açabilmektedir. Bu nedenle korozif özofagus yanığı önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Korozif özofagus yaralanmalarının tedavisinde nötralize edici ajanlar, steroid ve antibiyotik gibi uygulanması basit yöntemlerle beraber komplikasyon gelişmesini takiben endoskopik balon dilatasyonu, özofageal stent yerleştirme ve özofagus replasmanına kadar uzanan yapılması zor ve ağır sonuçlar doğuran yöntemler bulunmaktadır (5). Korozif madde içimi sonrasında ortaya çıkabilecek komplikasyonlardan olan özofageal striktür gelişimi özellikle yanığın derecesi 2b ve 3 olduğunda %70-100'e kadar çıkmaktadır (6, 7). Hastalar böyle bir komplikasyonla karşılaştıklarında hem maddi, hem manevi kayba ve hasara yol açan uzun ve zor bir yola girmektedirler. Johnson ve arkadaşlarının Amerika'da yaptığı bir çalışma, 2009 yılında korozif madde içimi nedeniyle 807 çocuk hastanın hastanelere başvurduğunu, hastanede yatış nedeniyle harcanan paranın 22.900.000 \$ olduğunu ve hasta başına ortalama 28.860 \$ harcandığını göstermiştir (8).

Şimdiye kadar özofageal striktür gelişmesini önlemek için kostik madde alımını takiben ipeca, oral seyreltme, nötralize edici ajanlar, antibiyotikler, sistemik kortikosteroidler, antiasitler, total parenteral beslenme ve nazogastrik tüp gibi çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmıştır (9). Günümüzde hala bu alanda çeşitli maddeler geliştirilerek denenmektedir. Bu çalışmada, topikal olarak kullanılan özellikle allium capae ekstresi içeren Contractubex'in antiskatrisan ve

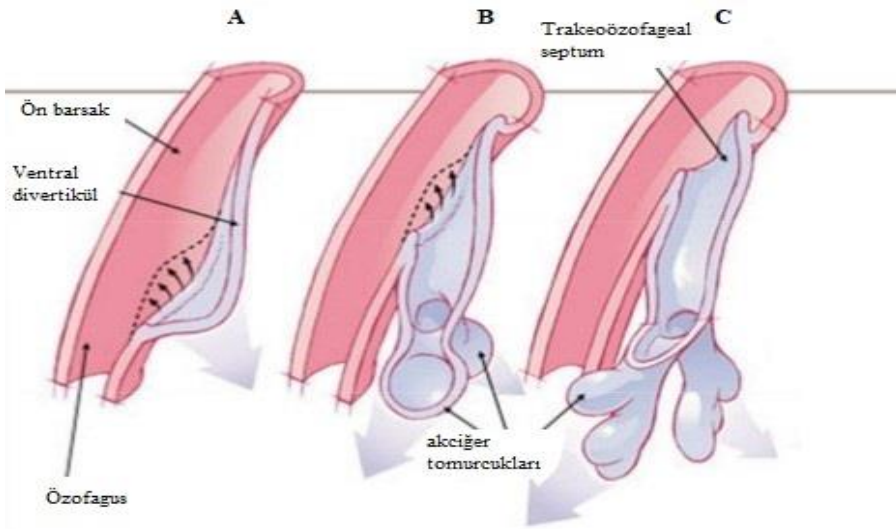
antiinflammatuar etkilerinden faydanılarak korozif özofagus yaralanmasını
takiben oluşabilecek özofageal striktürün gelişimini azaltmak amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Özofagus Embriyolojisi

Gastrointestinal sistem Yolk kesesinin daralmasıyla oluşur (Carnegie evre 11-13). Embriyo 3 haftalıkken faringeal barsak ile ön barsağın birleşim yerinin ventral duvarında trakeobronşiyal divertikül oluşur. Böylece ön barsağın proksimal kısmının ventralinden primordiyal hava yolları ile dorsalinden özofagus gelişir. İki ayrı kanal haline gelen ancak hala birbiriyle devamlılık gösteren tek bir tüp halindeki özofagus ve trakea bir yandan boyca uzarken bir yandan da özofagusun lateral katlantılarının birbirine yaklaşmasıyla endoderm hücreleri birleşerek birbirinden ayrılır. Bu ayrılma süreci trakea bifurkasyonu 4. torakal vertebra seviyesine gelene kadar devam eder ve gestasyonun 36. gününde tamamlanır (10).



Şekil 1. Trakeanın Ön Barsaktan Ayrılması

Fertilizasyondan 7-8. haftaya kadar özofagus lümeni respiratuar epitel ile doludur. (11, 12). Epitel hızlı bir şekilde proliferasyonla 4. haftanın sonunda lümeni kapatır fakat 8. haftanın sonunda rekanalize olarak lümen tekrar açılır (13). Çok katlı yassı epitel, mukozal ve submukozal bezler endodermden; lamina propria, muskularis mukoza, submukoza, kas tabakası ve adventisya mezodermden gelişir. Başta kısa olan özofagus; akciğer ve kalbin aşağı doğru büyüyerek inmesi ile hızla uzar.(10)

2.2 Özofagus Histolojisi

Özofagus histolojisini bölge olarak üç, katman olarak dört bölgeye ayırabiliriz. Bölge olarak üst, orta ve alt bölümleri; tabaka olarak mukoza, submukoza, muskularis eksterna ve seroza/adventisya tabakaları bulunmaktadır.

Gastrointestinal sistemin çoğunda tek katlı kolumnar epitel bulunmasına rağmen özofagus ve anal kanal çok katlı non-keratinize yassı epitel ile döşelidir.(14)

2.2.1. Özofagusun Bölge ve Tabakaları:

Üst Özofagus: Orofarinks ile bağlantılı olan üst kısımdır ve muskularis eksternayı iki tabaka çizgili kas oluşturur. Burdaki kaslar istemli çalışan ve yutma refleksini başlatan çizgili kastan oluşup 9. kafa çifti olan glossofaringeal sinir tarafından innerve edilir (14).

Orta Özofagus: Buradaki kas lifleri çizgili ve düz kas olarak karışık şekildedir. Çizgili kaslar daha koyu, çekirdekleri multiple ve hücre çevresine

dağınık şekildedir. Düz kasları ise açık renkte, çekirdekleri tek ve merkezde olacak şekilde konumlanmıştır.

Alt Özofagus: Burada özofagus mide ile özofagogastrik bileşke ile birleşir. Buradaki kaslar iki tabaka düz kas şeklindedir ve onuncu kafa çifti olan nervus vagus tarafından inerve edilir. Mukozal bezler burda da lamina propria da bulunur ve özofageal kardiak bezler adı verilir (15). Yaptıkları mukozal salgı ile epiteli midenin gastroözofageal reflü ile gelebilecek asit salgısına karşı korurlar (16). Alt özofagusun alt ucunda sirküler kasların kalınlaşarak özelleşmiş olan alt özofagus sfinkteri bulunur ve bu sfinkter özofagogastrik bileşke basıncının yaklaşık %90'ını sağlar (17).

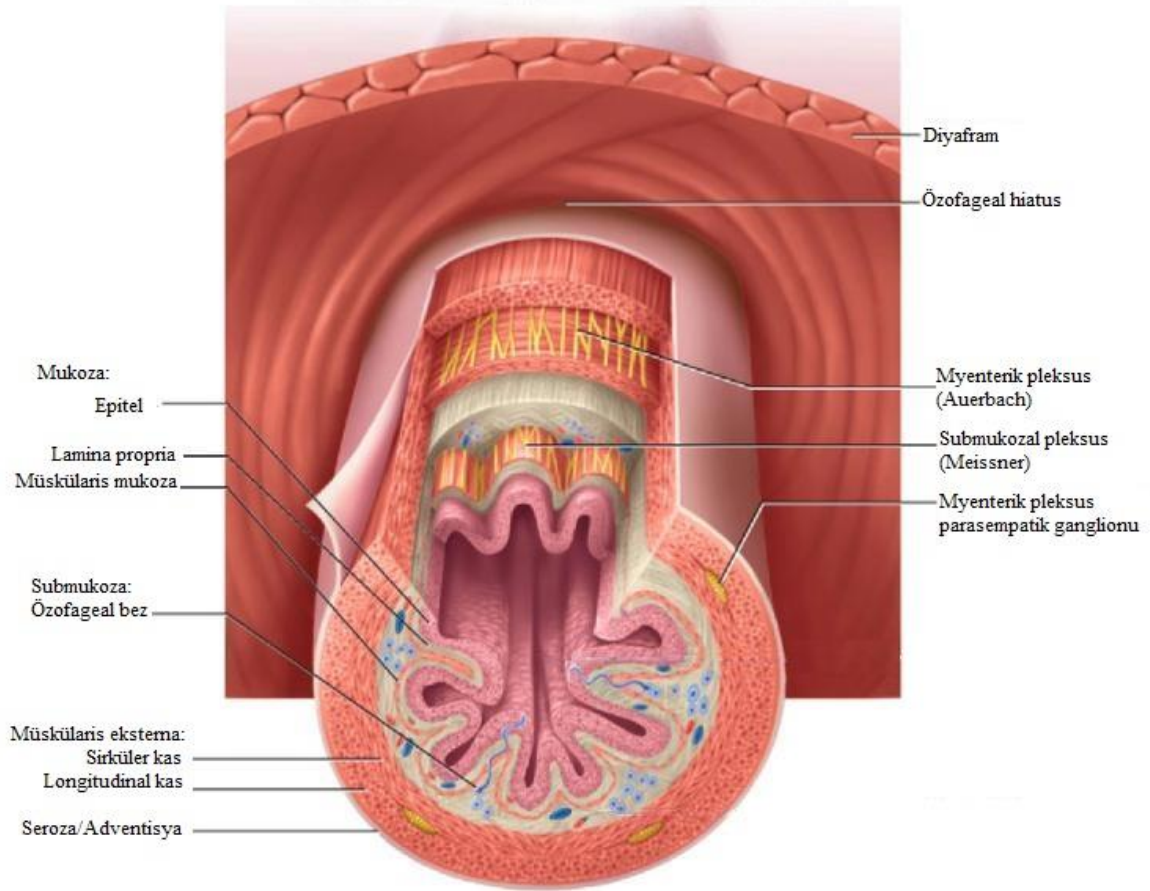
2.2.2. Özofagusun Tabakaları:

Mukoza: Mukozal tabaka epitelyum, lamina propria ve m. muskularis mukozadan oluşur. Epitelyum çok katlı non keratinize yassı epitelden oluşur. Lümen içine doğru kıvrım oluşturur. Lamina propria gevşek bağ dokudan oluşup içinde fibroblastlar, makrofajlar, plazma hücreleri, mast hücreleri ve birçok çeşit salgı hücresi bulunur. M. muskularis mukoza tek katlı düz kasta oluşur.

Submukoza: Yoğun irregüler bağ dokudan oluşur. İçinde damar ve lenfatikler bulunur. İçerdiği özofageal bezler adı verilen mukozal bezlerin salgısıyla yutma işlemi için kayganlaştırıcı sağlar. Submukozal (Meissner) plexus burada bulunur. Kalın submukoza, özofagusun en sağlam tabakasıdır. Cerrah anastomozda bu tabakaya güvenebilir (14, 18).

Müskülaris eksterna: İki kat kas tabakasından oluşur. İçte sirküler dışta longitudinal kas grupları bulunur. Bu iki kas grubu arasında Auerbach pleksusu bulunur.

Seroza/Adventisya: Gastrointestinal sistemin büyük kısmı ince gevşek bağdoku ve bunu çevreleyen mezotelyumdan oluşan seroza ile kaplıdır. Fakat özofagusun büyük üst kısmı, duodenumun bir kısmı, rektum, anal kanal ve retroperitoneal organ komşuluğu olan birçok barsak kısmı mezotelyum bulunmayan ince bağdokudan oluşan adventisya ile çevrelidir.



Şekil 2. Özofagusun Tabakaları

2.3. Özofagusun Anatomisi

2.3.1 Özofagusun Genel Özellikleri

Özofagusun uzunluğu doğumda 8-10 cm'den başlayarak yetişkinde 25 cm'ye kadar uzunluğa ulaşan tübüler bir organdır. Çocuk özofagusu başlangıç ve bitişi yetişkinden 1-2 vertebra önce yaklaşık 4-6. servikal vertebra seviyesinde başlayıp 9. torasik vertebra seviyesinde biter (19). Özofagusu tanımlarken servikal, torakal ve abdominal segment olarak üç bölümde incelemek uygun olur.

2.3.2. Özofagusun Anatomik Bölümleri ve Komşulukları

Özofagus üç segmentten oluşur: servikal, torakal ve abdominal segment.

2.3.2.1. Servikal Segment

Faringoözofageal bileşkeden itibaren başlar. Ön tarafında trakeanın membranöz kısmı ile, arkada servikal vertebra, musculus longus colli ve fascia prevertebralis ile, yanlarda tiroid bezinin lateral kısımlarının arkası ve arteria carotis communis ile komşuluk yapar. Özofagus göğüs boşluğuna giriş yerinde sola doğru bir kavis yaptığı için soldaki komşulukları daha yakındır. Nervus laryngeus rekürrens yukarı çıkarken trakeoözofageal oluktan geçer. Ayrıca sol tarafında ductus thoracicus bulunur (20).

2.3.2.2. Torakal Segment

Torakal segment trakeanın arkasında yer alır. Trakea T5 seviyesinde bifurkasyonunu oluştururken sağa doğru bir kavis çizer ve bu seviyede sol ana bronş özofagusun önünden geçer. Bu seviyenin altında perikardium özofagusun önünde özofagus ve sol atriumu ayırır. Üst torakal bölümde özofageal duvarın sol tarafında sol subklavian arter ve parietal plevra bulunur. T4 seviyesinde aort özofagus arkasına doğru geçerek sol arka tarafından devam eder ve inen aortu oluşturur. Bu büyük damar özofagusun sol yanında bulunur fakat arkasına doğru geçerken özofagus parietal plevra ile tekrar komşuluk yapar. Özofagusun sağ tarafında azigoz venin öne doğru çıkışı dışında sürekli sağ parietal plevra ile komşuluk yapar.

Üst toraksta özofagus vertebralar, musculus colli ve prevertebral fasyanın önünde bulunur T8 seviyesinde aorta özofagusun arkasına geçer. Azigos veni özofagusun sağ arkasından yukarı çıkar ve T4 seviyesinde öne döner. Hemiazigos veni ve 5 üst sağ interkostal arter soldan sağa doğru özofagusun arkasından geçer. Duktus torasikus T5 seviyesinde özofagusun arkasından soluna geçene kadar sağ tarafında yükselir (21).

2.3.2.3. Abdominal Segment

Özofagusun en kısa bölümüdür ve 1,25 cm boyundadır. Karaciğerin sol lobunun arkasındaki sulkus özofageustan geçerek mide ile bağlanır. Bu bölümün sadece ön ve sol kısmı periton ile kaplıdır (20).

2.3.3 Özofagusun Damarları

2.3.3.1. Özofagusun Arterleri

Özofagusun arterial dolaşımı segmentaldir. Üst özofageal sfinkter ve servikal özofagus inferior tiroid arter tarafından beslenir. Torakal özofagusu aortik özofageal arter çiftleri ya da bronşial arterlerin terminal dalları besler. Sol gastrik arter ve sol frenik arterin dalları alt özofagus sfinkteri ve abdominal özofagusu besler. Özofagusu besleyen arterler submukoza tabakasında sonlanır (22).

2.3.3.2. Özofagusun Venleri

Özofagusun arterleri gibi venleri de segmenterdir. Özofagusu drene eden venler küçük başlayıp özofagus çevresinde venöz bir ağ oluşturup sonunda azigos ve hemiazigos vene dökülür. Servikal periözofageal venöz plexus inferior tiroid vene bu ven de sağ veya sol brakiosefalik vene ya da ikisine birden dökülür.

Sağ tarafta torasik periözofageal venöz pleksus azigosa, sağ brakiosefalik vene ve bazen de vertebral vene dökülür. Sol tarafta hemiazigoz, aksesuar hemiazigos, sol brakiosefalik ven ve bazen de vertebral vene dökülür.

Kısa olan abdominal özofagus venleri ise sol gastrik vene (koroner ven) dökülür.

Diğer kollar ise short gastrik, splenik, sol gastroepiploik venlere dökülür (21).

2.3.4. Özofagusun Lenfatik Akımı

Üst 1/3'ü nodi lymphatici servicales laterales profundi'ye, orta 1/3'ü nodi lymphatici mediastinales superiores ve posteriores'e, alt 1/3'ü de nodi lymphatici gastrici sinistri'ye burdan da nodi lymphatici coliaci'ye açılır (20).

2.3.5. Özofagusun Sinirleri

Özofagus diğer visseral organlar gibi çift duyusal innervasyon alır. Daha geleneksel söylemek gerekirse sempatik ve parasempatik, fakat en uygun söyleniş asıl sinirleri olan vagal ve vertebral sinirler ile innerve edilir (22).

Çizgili kaslarını nervus laryngeus rekürrens'ten (nervus vagusun dalı) gelen somatomotor lifler, düz kaslarını ise trunkus sympathicus (sempatik) ve nervus vagus'tan (parasempatik) gelen lifler innerve eder. Bu sempatik ve parasempatik lifler, birisi eksternal kas tabakası arasında (Auerbach), diğeri submukozada (Meissner) bulunan iki sinir ağı oluşturur. Özofagustan ağrı duyusu taşıyan lifler sempatik liflerle birlikte seyreder ve ağrısı sternumun alt yarısında hissedilir (20).

Anterior ve posterior vagal sinirler özofagusun afferent ve efferent parasempatik liflerini taşır. Bu parasempatik lifler visseral afferent ve efferent hücreler içeren dorsal vagal nukleusta biter. Farinks ve üst özofagusun çizgili kasları nukleus ambiguus giden parasempatik liflerle kontrol edilir. Vagus siniri paravertebral sempatik trunkus ve dallarının lifleri ile karışarak boyun içi ve altındaki parasempatik ve sempatik kombinasyonlu sinirleri yapar (21).

2.3.6 Özofagusun Darlıkları

Majör Darlıklar

Üç majör darlık vardır:

- Krikofaringeal veya faringoözofageal darlık çapı 1.7x2.3 cm'dir.
- Bronkoartik darlık anatomik olarak iki ayrı darlıktır: T4'te aortik seviye darlık çapı 1.9x2.3 (çocuklarda 0.7x1.3 cm) ve T5'te bronşial seviye darlık çapı 1.7x2.3 cm'dir (yenidoğanda 0.6x1.3cm).
- Diafragmatik darlık T9-10 seviyesinde çapı 2.3 cm'dir (yenidoğanda 1.3 cm) (23).

Minör Darlıklar (bazen görülür)

- Retrosternal darlık faringoözofageal darlık ve aortik darlık arasında görülür.
- Kardiak darlık mitral kapak darlığı gibi sağ atriumu büyüten hastalıklarda perikardiumun arkasında görülebilir.
- Supradiafragmatik darlık tortiyöze aterosklerotik aort tarafından oluşturulur (18).

Yabancı cisme bağlı tıkanıklıklar, korozif madde alımına bağlı yanıklar gibi birçok kazanılmış özofagus hasarı bu darlık bölgelerinde ve en sık olarak da bronkoartik darlık bölgesinde ortaya çıkar (24).

2.4. Epidemiyoloji

Korozif madde içimi Türkiye’de de olduğu gibi gelişmekte olan ülkelerde hala büyük bir sorun olmaya devam etmektedir. Paketlerin renkli olması, korozif madde kapaklarının kolayca açılabilir olması ve bu maddelerin açıkta şişelenerek satılması gibi korozif madde içim olasılığını artıracak olan öğeler yasal düzenlemelerle daha güvenli hale getirilmektedir. Bu düzenlemelerin yanında ailelere yazılı ve görsel eğitim programlarıyla korozif madde içimi vakaları %75 azaltılmıştır (4). 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 (25).

2.4.1. İnsidans

Türkiye’de geniş çaplı bir çalışma olmasa da gelişmekte olan sosyoekonomik düzeyin ve eğitim seviyesinin düşük olduğu toplumlarda daha sık görülmektedir (1). Amerika’da elde edilen verilere göre yılda tahminen 5.000 ile 15.000 korozif madde içme olgusu meydana gelirken Türkiye gibi ülkelerde bu sayı daha da artmaktadır (26).

Korozif madde içimi, olguların görülme sıklığında ülkeler arası farklılık olsa da, tüm dünyada hala ciddi bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. 1950’lerin başlarında İrlanda’da 6 yaş altı korozif özofagus yanığı vakalarının yaklaşık 286:100.000 olduğu; erkek ve kız için mortalite oranlarının sırasıyla 10.6:100.000, 5,9:100.000 olduğu gösterilmiştir (27). Christese’nin Danimarka’da yaptığı bir çalışmada 5 yaş altı kostik madde içim insidansının

34.6:100.000 olduğunu ve özofageal yanık gelişme insidansının 15.8:100 000 olduğunu göstermiştir (4).

2.4.2 Yaş ve Cinsiyet

Korozif madde içiminin görülme yaş aralığında bimodal patern görülür (28). İlk pik bir ve beş yaş arasında görülür ve çoğu vaka kaza olmasına rağmen çocuk istismarına da rastlanmaktadır (28, 29). Bu vakalarla 5 yaş altı çocuklar arasında da en sık 2 yaşta karşılaşılmaktadır (30). İkinci pik olan 21 yaş ve üzerinde ise neredeyse her zaman intihar girişimi olarak görülür (28, 29). Kostik madde içimi için ortalama yaş 3,7 olup bunların %60'ını erkekler oluşturur (31).

Gelişmekte olan ülkelerdeki çalışmalar, kostik ajanlara ulaşılması kolaylaştıkça çocuklarda korozif madde içimi probleminin arttığını göstermektedir (32).

Pediyatrik grupta erkek-kız oranınının 2:1 olduğu görülmüştür (33). Bu vakaların erkek çocuklarda daha fazla görülme nedeni olarak öğrenilmiş cinsiyet ile ilişkili davranışlar ve ailelerin erkeklere kızlardan daha fazla özgürlük tanınmasının önemli rol oynadığı görülmüştür (34).

2.4.3. Korozif Madde Dağılımı

Görülme sıklığının değiştiği gibi korozif madde tipi de etnik kökene göre değişmektedir. Are'valo-Silva ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre korozif madde içimi vakaları Kudüs'te daha sık alkali ajan nedenliyen (%82) tüm Arap çocuklarında asetik asitin neden olduğu (%100) gösterilmiştir (33). Çeşitli

kaynaklardan toplanmış verilere göre korozif madde içiminde evde kullanılan çamaşır suları %30-40, çamaşır deterjanları %20, asit ve alkali tuvalet temizleyici ve lavabo açıcılar %50 oranında rol oynamaktadır (25, 31, 35). Casasnovas ve arkadaşlarının Galiçya'da yaptığı bir çalışmada alkali içme vakalarının asitten 11 kat daha fazla olduğu ve ev çamaşır sularının %73 sorumlu olduğu gösterilmiştir (36). Rafeey ve arkadaşlarının uluslararası bir derlemesi, çalışmadaki ülkelerin toplam verileri incelendiğinde korozif özofagus yanığının %63 sebebinin alkali, %33 sebebin asit olduğu, bu oranların Afrika'da %33 alkali, %33 asit; Amerika'da %22 alkali, %0 asit, Asya'da %48.3 alkali, %41.4 asit, Avrupa'da %41.2 alkali, %35.5 asit ve Okyanusya'da %40 alkali olduğunu göstermiştir (3).

2.5. Korozif Ajanlar ve Hasar Mekanizmaları

Korozif madde içimine bağlı yaralanmanın derecesi alınan maddenin tipi ve konsantrasyonu, alım miktarı ve dokunun alınan maddeye maruz kalma süresine göre değişir (29, 37). Kimyasallar genelde asit ve alkali olarak ikiye ayrılır. pH'sı 3'ün altında olan asitler ve 11 üstünde olan alkaliler kostik yaralanmalar için endişe vericidir (38).

Alkali içerikli ajanlar daha çok çamaşır sularında, tuvalet temizleyicilerinde, bulaşık deterjanlarında ve deterjanlarda kullanılırken, asit içerikli ajanlar tuvalet temizleyicilerinde, pas sökücü bileşiklerde, havuz temizleyicilerinde, sirkede bulunur ve kauçuk tabakalamada kullanılır (39, 40). Katı korozif ajanlar daha çok ağız ve farinkste kaldıkları için bu bölgelere zarar verirken; sıvı korozif ajanlar, ağız ve farinksten hızla geçerek korozif etkisini

özofagus ve midede gösterir (5). Özellikle kristalize alkaliler yapışarak derin özofageal yanıklar ve darlıklara sebep olurlar (25).

2.5.1. Asitler ve Hasar Mekanizmaları

Suyla karşılaştığında ortama H^+ iyonu yayan, proton veren ya da elektron kabul eden ve pH'sı 7'nin altında olan bileşikler asittir. Bu madde genelde ekşi ve alımı acı vericidir. Bu nedenle sıklıkla yüksek miktarlarda alınmaz. Asit içerikli maddeler düşük yoğunlukta olduğu için yerçekiminin etkisiyle hızlı bir şekilde özofagusu geçerek mideye ulaşır bu yüzden özofagustan çok mide ve mide çıkışına hasar verir (41). Asit içerikli korozif madde doku proteinleriyle tepkimeye girdiğinde, bunlar, asit proteinlerine dönüşür. Buradaki doku hasarı şekli, koagülasyon nekrozudur (42). Bu oluşan koagulum asidin transmural olarak geçişini ve böylece tam kat hasarı engelleyerek özofagusu bir miktar korur (40). Fakat durum her asidik korozif madde içiminde aynı olmaz. Güçlü asitler ve bazlar ile oluşan hasarlarda özofageal ve gastrik mukoza kolayca penetre olarak tam kat hasar meydana gelir (43).

2.5.2 Alkaliler ve Hasar Mekanizmaları

Alkaliler OH^- (Hidroksil) iyonunun H^+ (hidrojen) iyonunu aştığı ortamda; proton alıcısı, elektron çifti vericisi olarak görev alan ve pH'sı 7'nin üstünde olan bileşiklerdir. Alkali bileşikler kokusuz ve tatsızdır. Bu yüzden alkali nitelikteki korozif madde içim miktarları fazladır (41). Alkali maddeler protein ve yağlarla tepkimeye girerek proteinaz ve sabuna dönüşür, bu da likefaksiyon nekrozuyla sonuçlanır. Bu durum, transmural hasarla sonuçlanan derin doku

hasarı yaratır (42). Sabunlaşma, protein denatürasyonu ve damarlarda tromboz etkisi ile alkali maddeler daha derin hasara sebebiyet verir (28, 29, 44).

Tablo 1. Korozif maddelerin içerikleri ve kullanım alanları

Korozif Madde	İçerik	Kullanım Alanı
Asitler	Sülfürik asit	Piller
		Endüstriyel temizleyiciler
		Metal kaplayıcılar
	Oksalik asit	Boya incelticiler
		Metal temizleyiciler
	Hidroklorik asit	Solventler
		Metal temizleyiciler
		Tuvalet temizleyiciler
		Pas giderici ürünler
	Fosforik asit	Tuvalet temizleyiciler
Alkaliler	Sodyum hidroksit	Lavabo açıcı
		Temizlik maddeleri
		Sabun imalatı
	Sodyum hipoklorit	Çamaşır suyu
	Potasyum hidroksit	Fırın temizleyiciler
		Deterjanlar
	Sodyum karbonat	Sabun üretimi
		Meyve kurutma amaçlı

2.5.3 Hasar Oluşumu ve Dönemleri

Akut Dönem:

Korozif madde alımıyla hasar oluşan bölgede enflamatuar sürecin başlamasıyla oluşan ilk dönemdir. Granülositler ilk 24 saatte baskındır ve bölgeye ardından makrosit göçü başlar. Sonrasında bölgesel hemoraji ve tromboz görülür, ilerleyen süreçte submukozal tromboz ve lokal nekroz görülür, iki-üç gün içinde anjiyogenez başlar (45). Nekroz alanını çevreleyen sağlam doku yoğun enflamatuar reaksiyon geliştirir (6). Serbest oksijen radikallerinin (Nitrik oksit (NO), malondialdehit (MDA) ve sitokinlerin interleukin-6 (IL-6) ve tumor nekrosis faktör-alfa (TNF- α)) oluşumu, akut fazda doku hasarı gelişiminde büyük rol oynar. Doku myeloperoksidaz aktivitesindeki artış, enflamasyonun ve hasarın yaygınlığı ile ilişkili olan polimorfonükleer lökositlerin birikimini gösterir (46). Bu dönem 1-4 gün sürer.

Subakut Dönem:

Proliferatif faz olarak da bilinen, granülasyon dokusu gelişimi, fibroblastik proliferasyon ve kollajen depolanmasının olduğu fazdır. Fibroblastlar ve düz kas hücreleri submukoza ve subserozada matris proteinleri üretirler. Oluşan hasar mukoza tabakasında sınırlı ise onarımı migrasyon ve proliferasyon ile gerçekleştirilebilir. Mukozal iyileşme gastrointestinal sistemde hızlı gerçekleştirilerek, bir hafta içinde sonlandırılabilir. Hasar tam kat gerçekleşirse, fibroblastik aktivite baskınlaşır ve skar gelişimine neden olur. Yara gerilimi kollajen üretiminin artması ile sağlanarak striktür oluşumuna zemin hazırlar.

Bu faz 10-12 gün sürer ve özofagus dokusunun en zayıf olduğu dönemdir. Eğer ülserasyon müköler tabaka boyunca uzanıyorsa duvar perforasyona daha açık olur. Bu yüzden otoriteler korozif madde alınımını takiben oluşan özofageal hasarın 5. ve 15. günü arasında endoskopi yapılmasından kaçınılmasını savunurlar (39, 42).

Skatrizasyon Dönemi:

Bu dönem 15-28. günler arasındadır. Üçüncü haftada mukozal reepitelizasyonun başladığı, fibroblastik proliferasyonun artarak submukoza ve muskularis eksternada striktür oluşumunun görüldüğü dönemdir. Bu dönemde dairesel ve longitudinal gerilmeler gelişerek özofagusun çapında daralma görülür. Striktürlerin oluşmasında kollajen üretimi kritik rol oynar (47).

2.6. Klinik Belirti ve Bulgular

Kostik madde alımı sonrasında hastada hiçbir belirti olmayabileceği gibi hastanın tükürüğünü dahi yutamaması, ağız ve göğüs bölgesinde yanık yaraları önde gelen bulgulardır (10). Bu belirtilerin yanında karın ağrısı, göğüs ağrısı, mide bulantısı, kusma, disfaji, odontofaji veya stridor görülebilir (48). Semptomların olmaması veya orofaringeal lezyonların bulunmaması özofageal yaralanmayı dışlamaz. Hatta semptom bulunmayan hastaların %12'sinde ve oral lezyon bulunmayan hastaların %61'inde endoskopik bulguların olduğu görülmüştür (25, 31, 49).

Semptomatik hastalarda ise üç ya da daha fazla semptomun bulunması ağır özofageal yanık olduğunun işaretidir (25).

2.7. Klinik Yaklaşım ve Tanı Yöntemleri

Korozif madde alımında ilk yapılması gerekenler hava yolu açıklığının sağlanması ve sıvı açığının kapatılmasıdır (48). Kostik madde epiglot ile temasa geçmiş ise solunum sıkıntısı bulguları görülebilir. Koroziv madde içmiş olan çocuklarda asla N/G takarak mide lavajı yapılmaz ve kusturulmaya çalışılmaz. (10)

Tanıya yönelik başlangıçta yapılması gereken tetkiklerden biri torakal ve abdominal radyografi ile perforasyon bulgusu araştırılmasıdır.

Endoskopik ultrason (EUS) da özofagus duvarını değerlendirmek için kullanılabilir. Geleneksel endoskopiyle karşılaştırıldığında endoskopik ultrason erken komplikasyonları öngörmede bir fark ortaya koymamıştır. Raporlar EUS'un striktür formasyonu oluşturmada müköler tabakadaki yıkımın güvenilir bir işaret ve balon dilatasyonunda düşük cevap için bir gösterge olduğunu ortaya koymaktadır. Fakat kostik yaralanmada EUS'un rolünü ortaya koymak için ileri çalışmalar gerekmektedir (43, 50).

Yaralanmanın kapsamı ve sınırlarını değerlendirmede BT'nin (bilgisayarlı tomografi) tanısai katkısı endoskopiden biraz daha yüksektir. BT nekrozun derinliğini ve hatta transmural hasar varlığını göstererek klinisyenlere oluşan perforsayonu veya perforasyon tehditini gösterebilir (43, 50).

MR (manyetik rezonans) görüntüleme her ne kadar BT'deki iyonize radyasyonu içermemesi nedeniyle bir avantaj gibi görünse de özofagus duvar katmanlarının ayrı ayrı görüntülenememesi sebebiyle mukozal hasarın ayırında eksik kalmaktadır (5).

Koroziv madde aldığı belirtilen fakat ağız ve orofarinks mukozasında lezyon bulunmayan çocuklarda sadece hikaye ve fizik muayene ile özofageal yaralanmanın derecesi değerlendirilemez (10). Bu yüzden şok, solunum sıkıntısı, peritonit, mediastinit veya perforasyon bulguları gibi kontraendikasyonlar yok ise ilk 24-48 saatte endoskopi ile yanığın derecelendirilmesi gerekir (48). Bazı raporlar koroziv madde alımını takiben 96. saate kadar endoskopinin güvenle uygulanabildiğini göstermiştir (50). Endoskopi genellikle iyileşme döneminde doku kırılganlığı ve yumuşaması nedeniyle 5. ve 15. günde yapılması önerilmez (43).

Sonuç olarak endoskopi kostik madde içimlerinde tanı, prognoz ve tedavi yönetimi için temel taşı oluşturur.

2.8. Evreleme

Birkaç endoskopik evreleme vardır (Di Costanzo (51), Estrera (52)) ve en sık kullanılan evreleme Zargar (53) sınıflamasıdır. Evre 0,1 ve 2A yanığı olan tüm hastalar sekel bırakmadan iyileşir. Evre 2B hastaların çoğunluğu ve yaşayan evre 3 hastaların tümü özofageal veya gastrik skatrizasyon ile iyileşir. Zargar et al çalışmasında erken majör komplikasyonların ve ölümlerin evre 3 yaralanma olan hastalarda olduğunu bulunmuştur (53). Endoskopide özofageal hasar derecesi her

derecede 9 kat artan mortalite ve morbidite riski ile sistemik komplikasyon ve ölümün belirleyicisidir (53). Komplikasyon olasılığı hasarın evresi ile ilişkilidir (41).

Tablo 2. Zargar sınıflaması ve buna karşılık gelen endoskopik açıklamalar

Zargar sınıflaması	Açıklama
Evre 0	Normal mukoza
Evre 1	Mukozal eritem ve ödem
Evre 2A	Hemoraji, erozyonlar, veziküller, yüzeysel ülserler
Evre 2B	Dairesel kanama, ülserler, eksudatlar
Evre 3A	Fokal nekroz, derin gri veya kahverengimsi siyah ülserler
Evre 3B	Yaygın nekroz, derin gri veya kahverengimsi siyah ülserler
Evre 4	Perforasyon



Resim 1. Endoskopik Zargar Sınıflaması evre 0 – IIIB şekilleri. A: Zargar Evre 0: Normal mukozaya; B: Zargar Evre I: Mukozal ertem ve ödem; C: Zargar Evre IIA: Hemoraji, erozyonlar, veziküller, yüzeysel ülserler; D: Zargar Evre IIB: Dairesel kanama, ülserler, eksudatlar; E: Zargar Evre IIIA: Fokal nekroz, derin gri veya kahverengimsi siyah ülserler; F: Zargar Evre IIIB: Yaygın nekroz, derin gri veya kahverengimsi siyah ülserler.

Ryu et al çalışmasında hastaların evrelemeleri bilgisayarlı tomografi sonuçlarına göre yapılmıştır.

Evre 1: Özofagus duvarında kalınlaşma yok

Evre 2: Periözofageal dokuların etkilenmediği ödematöz duvar kalınlaşması

Evre 3: Ödemli duvar kalınlaşmasıyla periözofageal yumuşak doku infiltrasyonu ve demarkasyon hattının iyi seçilmesi

Evre 4: Periözofageal yumuşak doku infiltrasyonu ile birlikte ödemli duvar kalınlaşması ve dokunun bulanıklaşması veya özofagus ya da inen aortun çevresinde lokalize sıvı birikimi

Bu çalışmadaki amaç bilgisayarlı tomografinin hasta evreleme ve komplikasyon olasılıklarının tahmininde yaygın kullanılan endoskopik evreleme ile karşılaştırılması olmuştur. Sonuçların benzer görülmesi ile bilgisayarlı tomografinin invaziv olmayan bir tetkik olması nedeniyle endoskopik evrelemeden bir adım önde olduğunu göstermektedir (54).

Bir başka sınıflama ise endoskopik ultrason yardımıyla hasarın derinliğini gösteren evrelemedir (55, 56).

2.9. Komplikasyonlar

2.9.1 Erken Komplikasyonlar

Kimyasal pnömoni, aspirasyon pnömonisi, atelektazi, yutma güçlüğü, üst gastrointestinal kanamalar, özofagus perforasyonu ve ani ölüm koroziv özofagus yanıklarında oluşabilecek erken dönem komplikasyonlar arasında yer alır. Özofagus perforasyonu, koroziv hasar ile oluşan derin yanıklar ve frajil özofagusa uygulanan endoskopik girişimler sonucu meydana gelebilir. Mediastinit, perforasyon veya zayıflamış özofagus duvarından bakteri transpozisyonu sonucu gelişebilir. Koroziv maddenin midede yaptığı yanık nedeniyle gelişebilen hemorajik gastrite bağlı mide nekrozu ile perforasyonu gelişebilir (57). Özofagus

veya mide perforasyonu korozif madde içimini takiben 2-3 hafta içerisinde gerçekleşebilir (50). Özofagotrakeobronşiyal ve özofagoaortik fistüller, nadir fakat hızla ölümcül olabilen komplikasyonlardır (57).

2.9.2. Geç Komplikasyonlar

Özofageal striktür gelişimi kostik yaralanmanın en sık görülen sekellerinden biridir. Evre 2B olan hastaların %70'i ve evre 3 olan hastaların %90'ından fazlası özofageal striktür geliştirir (58). Striktürlerin en çok geliştiği zaman koroziv madde alımı sonrası 8. haftada olmasıyla beraber en erken 3. haftada gelişen striktürler de raporlanmıştır (43, 58, 59).

Özofageal striktürler morfolojik olarak iki grupta sınıflandırılabilir :

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 (60).

Bir diğer geç evre komplikasyonu ise özofagus motilitesinin bozulmasıdır. Abdülkadir ve ark. koroziv madde alımı nedeniyle ileri evre özofagus hasarı oluşan 20 çocukta özofageal motilite çalışması yapmışlar ve 7 hastada motilitenin tam olarak kaybolduğunu tespit etmişlerdir.

Ciddi striktür gelişen ve dilatasyon programına alınan bu hastaların 3 ay sonra yapılan kontrollerde peristaltizm kaybının devam ettiği saptanmıştır. Çalışmada bu kaybın nedeni koroziv maddenin kas tabaasına hasar vermesi ile

oluştugu gösterilmiştir. Aynı nedene bağlı olarak, akut fazda görülen asit yanıklarda peristaltizm kaybının geri döndüğünü gösterilmiştir (61).

Gastroözofageal reflü koroziv özofagus yaralanmalarından sonra beklenen bir sonuçtur. Yanık sonucu gelişen skar nedeni ile özofagus boyunun kısalıp alt özofagus sfinkterinin yukarı doğru yer değiştirmesi, bu sfinkter üzerindeki basıncı azaltır. Muhtemel bir kompanzasyon mekanizması bulunmayan bu sfinkter yeteri kadar basınç sağlayamayacağı için gastro özofageal reflü gelişir (62).

Korozif madde alımı sonrasında erken doyma ve kilo kaybı semptomları mide çıkış obstrüksiyonunu düşündürür. Özofageal striktür daha az görülen bir komplikasyondur. Bir çalışmada 214 hastadan 4'ünde geliştiği gösterildiği gibi insidansının %5 olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (63, 64). Bu komplikasyon 5- 6 hafta içerisinde hatta ilk birkaç yıl içerisinde görülebilir (65). Öncelikle asit alımına spesifik bir komplikasyon olduğu düşünülse de alkali hasarı sonrasında da meydana geldiğini rapor etmiş yayınlar mevcuttur (64).

Özofageal neoplazmlar (adenokarsinom ve skuamoz hücreli karsinom) benzer yaştaki hastalara göre koroziv yaralanmanın bir geç komplikasyonu olarak beklenilenden 1000-3000 kat risk ile gelişebilir (66). Hatta bu komplikasyonun 1 yıl içinde geliştiğini gösteren bir çalışma mevcuttur (67). Raporlanan insidans alanı 10 ile 30 yıl arasında %2'den %30 a kadar değişmektedir (41).

2.10 Tedavi

Korozif özofagus yaralanmasında ilk müdahale sonrası endoskopi yapıp özofagus ve midedeki lezyon saptandıktan sonra tedavideki esas amaç striktürün önlenmesine yöneliktir. Bu konuda yapılmış birçok çalışmada çeşitli tedavi protokolleri önerilmiştir. Ancak günümüzde halen standardize edilmiş bir tedavi yöntemi mevcut değildir.

2.10.1. Striktürün Önlenmesinde Kullanılan Tedaviler

Nötralizan Ajanlar

Bazı protokollerde nötralizan ajanlar (zayıf asit ve bazlar) koroziv madde içiminde ilk basamak tedavilerden biri olarak görülür (68). Ancak bu maddelerin hali hazırda olan kimyasal ve termal yaralanmaya ek hasar getirebileceği vurgulanmıştır (69, 70).

Antibiyotikler

Koroziv özefagus yanıklarında antibiyotik kullanımının yeri her ne kadar belirli olmasa da steroid tedavisi alan hastalarda antibiyotik uygulanmasında ortak bir fikir vardır ve steroid kullanılmayan hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımı savunulmaz (71). Fakat yanık evrelemesi 3 ve üzerinde olan hastalarda endoskopi uygulanması veya perforasyonu mevcut olan hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması gereklidir (50).

Steroidler

Kortikosteroidlerin özofagusun koroziv yanıklarındaki striktür önleme etkisi tartışmalıdır. Bir çalışmada 1 g/1.73 m²/gün metilprednizolonun 3 gün boyunca uygulanmasının striktür oluşumunu azalttığı gözlemlenmiş olup (72) benzer bir çalışmada ise deksametazonun (1mg/kg/gün) striktür (38.9%'e karşı 66.7%) ve ağır striktür (27.8%ê karşı 55.6%) oluşumu üzerine prednizolona (2mg/kg/gün) üstünlüğü gösterilmiştir (73). Anderson ve arkadaşlarının çalışmasında ise 2mg/kg/gün intravenöz prednizolon uygulanmasının striktür gelişimi üzerine etkisinin olmadığını göstermiştir (74). Benzer sonuçlar çıkaran bir diğer derlemede ise steroidlerin evre 2 özofagus yanıklarında striktür gelişimini önlemede başarısız olduğunu göstermiştir (75).

Mitomisin C

Mitomisin C DNA ile çapraz bağlanarak aktivite gösteren lokal veya mukozaya enjekte edilerek kullanılan striktür oluşumunu engelleyebilecek değerli bir ilaç olabilir fakat intakt mukozadan emilerek sistemik zararlı yan etkiler geliştirebilir (76). Türkyılmaz ve ark. yaptığı bir çalışmada ratlarda Mitomisin 'nin doz bağımlı olarak (5 dk boyunca %0.04 konsantrasyonda) striktür oluşumunun engellenmesinde etkin olduğunu rapor etmişlerdir (77).

Dimetil Sülfoksitin

Kılıçarslan ve ark. enflamatuar süreçte görev alan TNF α ve IL-6 seviyelerini belirgin olarak düşürdüğü gösterilen bir antioksidan ajan olan dimetil

sülfoksitinin, stenoz indeksini, histopatolojik hasarlanma skorunu ve MDA, NO, IL-6, TNF α düzeylerini belirgin olarak düşürdüğünü göstermiştir (46).

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 (25). Ancak nazogastrik tüp eğer ciddi özofageal ülser mevcutsa perforasyona neden olabileceğinden asla kör olarak takılmamalıdır (41).

Özofageal Stent

Özel olarak tasarlanan silikon kauçuk (78) veya son zamanlarda poliflex stentler (79) striktür formasyonunu önlemede yardımcı olduğu bulunmuştur fakat etkinliği %50'den az ve yer değiştirme oranı %25 olduğu görülmüştür.

Özofageal dilatasyon

Dilatasyon balon veya savary buji ile yapılabilir. Metodlar arasında açık bir avantaj bulunmamaktadır fakat pnömotik dilatasyonun başarısızlığı benin striktüre karşı koroziv striktüelerde daha fazladır (80, 81). Savary bujileri eski kostik stenozlarda görülen sağlam ve fibrotik striktürlerde veya uzun tortiyöz striktürlerde daha güvenilir sayılır (82, 83) ve operatöre dilatasyon sırasında kontrol hissi avantajını sağlar (84). Dilatasyondan 7. ve 21. gün aralığında olası

perforasyon riski nedeniyle kaçınılması gerekir fakat buji ile erken profilaktik dilatasyonun güvenli ve efektif olduğu raporlanmıştır (85).

Dilatasyon aralığının 1 haftadan az veya 2-3 hafta arası değişmekte ve 3-4 seansın sürekli sonuç sağladığı düşünülmektedir; fakat gerekli olan dilatasyon sayısı oldukça yüksek ve öngörülemez olabilir (86).

Cerrahi Yöntemler

Özofagus dilatasyonu uzun dönemde yeterli özofageal kalibrasyon sağlamada yetersiz olduğunda veya uygulanması mümkün olmadığında retrosternal mide veya tercihen sağ kolonik interpozisyon ile özofagus replasmanı düşünülmelidir. Uzman ellerde morbidite ve mortalite oranı düşüktür (87, 88). 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 (25). Erken özofago-gastro-duodonoskopi, erken dilatasyon programı veya özofagusun baypass cerrahisi özofageal kanser gelişimini engellemektedir (9). Hasarlı özofagus çıkarılabilir veya yerinde bırakılabilir. Özofagus rezeksiyonu by-pass cerrahisi ile karşılaştırıldığında morbidite ve mortalite açısından %13 özofageal kanser riski (89), 5 yıl içinde %50 mukosel gelişimi (90) ve kanser gelişimi araştırılması için endoskopik takibin imkansızlaşması ile tüm argümanlar özofagus rezeksiyonunu destekler. Aksine gerçekleşebilecek trakea ve laringeal sinir hasarı ve düşük özofageal malignensi

riski (%3.2) nedeniyle rezeksiyonun by-pass cerrahisine göre mortalite oranında iki kat artış (%11.0'a %5.9) (91)göstermesi ters bir stratejiyi destekler.

2.11. Contractubex (Extractum Cepae) Etki Mekanizması

Extractum Cepae soğan zarından elde edilen bir ekstredir ve asıl etken madde flavonoid grubu bir molekül olan “quercetin”dir (92). Quercetin, enflamatuar mediatörler ve enzim inhibisyonu sayesinde antienflamatuar etki, antihistaminik etki, serbest radikal oluşumunun engellenmesi ve tümöral proliferasyonun engellenmesini sağlar. Quercetin, yara iyileşmesinin proliferasyon fazında TGF- β antagonisti olarak görev almakta ve bu etki mekanizmasıyla skar oluşumunda temel rol oynayan fibroblastların proliferasyonu ve kollajen sentezini azaltılmaktadır (92). Yapılan doku çalışmalarında quercetin uygulamaları sonrası dokularda fibroblast aktivitesinin sınırlandığı ve normal bir dokudaki fibroblastların seviyesinde olduğu görülmüştür. Baskılanan fibroblastlardan daha az kollajen sentezlenmesi ile birlikte skar dokusunda azalma meydana gelir. Böylece daha yumuşak ve az yer kaplayan bir skar dokusu ortaya çıkar. Ayrıca oluşan yara dokuları incelendiğinde quercetin sonrası oluşan kollajen liflerinin belirgin şekilde daha düzenli olduğu görülmüştür.

Diğer bir etkisi ise sitokrom p450 2E1 inhibisyonudur. Bu kaskat yoluyla p53 mutasyon ve ekspresyonunu inhibe ederek de fibroblast proliferasyonunu inhibe etmektedir (93, 94).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Labaratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezinde Haziran 2019'da yapıldı. Histopatolojik değerlendirme Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında, biyokimyasal değerlendirme Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında çalışıldı. Çalışmanın onayı Gazi Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulundan alındı (Etik Kurul No: G.Ü. ET-18.095).

Bu çalışmada ağırlıkları 181-230 gr arasında değişen 24 adet erişkin Wistar-Albino sıçan kullanıldı. Hayvanlar, sabit oda sıcaklığında ve nem ortamında, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık standart şartlarda, kafeste beslendiler. Hayvanlar, işlemiden 6 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.

3.1. Koroziif 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'e 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) (95). Deneklerin karnı 4/0 polidioksanon ile kapatıldı.

24 adet sıçan işlemler öncesi tartıldıktan sonra her grupta 6 hayvan olacak şekilde 4 grup oluşturuldu:

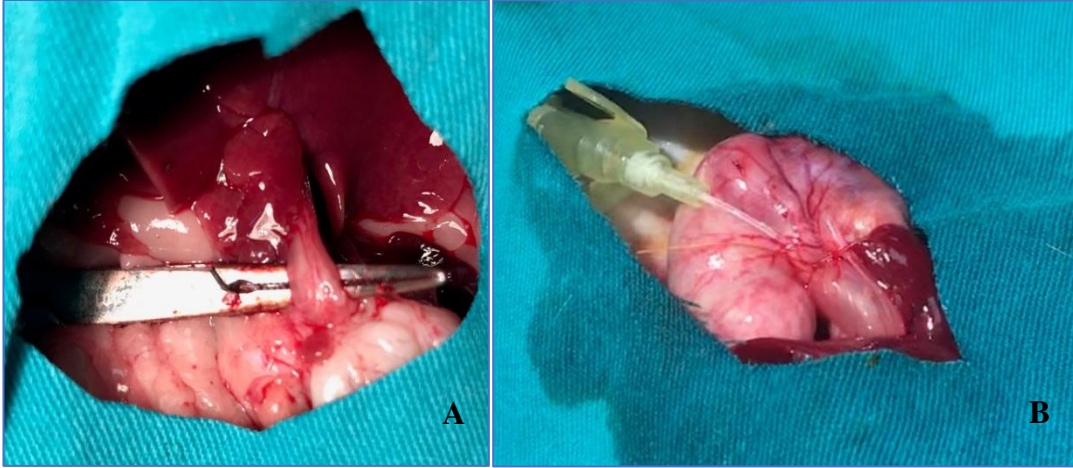
Kontrol Grubu (Grup K): Bu grupta özofagusta yanık modeli oluşturmadan özofagus serbestleştirilip kapatıldı. 4. haftada intraabdominal özofagus çıkarıldı.

Yanık Grubu (Grup Y): Sıçanlarda deneysel özofageal yanık modeli oluşturuldu ve herhangi bir tedavi verilmeden hasarı takiben 4. haftada intraabdominal özofagus segmenti çıkartıldı.

Düşük Doz Tedavi Grubu (Grup T1): Sıçanlarda deneysel özofageal yanık modeli oluşturuldu ilk 6 saatlik açlık sonrası 4 hafta boyunca 100mg/kg Contactubex® oral olarak gavaj ile özofagus girişinden verildi. Hasar oluşturulmasını takiben 4. haftada intraabdominal özofagus segmenti çıkartıldı.

Yüksek Doz Tedavi Grubu (Grup T2): Sıçanlarda deneysel özofageal hasar modeli oluşturuldu ilk 6 saatlik açlık sonrası 4 hafta boyunca 200mg/kg Contactubex® oral olarak gavaj ile özofagus girişinden verildi. Hasar oluşturulmasını takiben 4. haftada intraabdominal özofagus segmenti çıkartıldı.

Laparotomi kapatıldıktan sonra 10 ml serum fizyolojik subkutan olarak verildi. İlk 6 saat ratlar beslenmedi. Post-op 6.saat subkutan serum fizyolojik tekrar verilip ratlar tekrar beslenmeye devam edildi. Tüm deneklerden deney sonunda doku örnekleri alınarak kollajen sentezinin bir göstergesi olan hidroksiprolin düzeyleri tespit edildi ve histopatolojik olarak da özofagus duvarındaki kollajen birikimi özel olarak boyanarak derecelendirildi. Vücut ağırlıkları deney başlangıç ve sonunda ölçülerek karşılaştırma yapıldı.



Resim 2. Korozif Özofagus Yanık Modeli

A. Karına girildikten sonra özofagus segmentinin izole edilmesi.

B. Üst ve alt uç bağlanması ve kanülasyonu takiben %10 NaOH verilmesi.

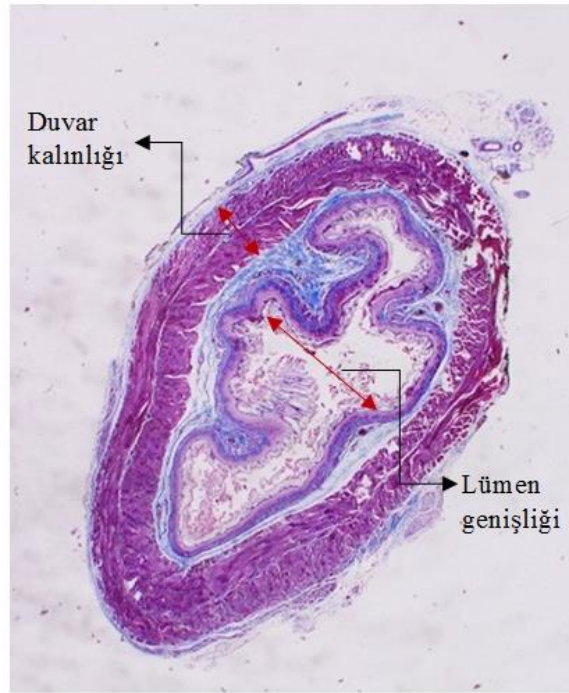
3.2. Deneyin Sonlandırılması

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 kan aspirasyonu ile sakrifiye edildi.

3.3. Histopatolojik Çalışma

Dokulardan 5 mikron kesitler hazırlanarak hematoksilin-eozin ve Masson trichrome bağ dokusu boyası ile özel olarak boyandı. Özofagus duvarı kollajen birikimi (histopatolojik hasar skorlaması) yarı nicel olarak değerlendirildi. Stenoz indeksi (SI) özofagus duvarı/özofagus lümeni şeklinde hesaplandı (Resim 3).



Resim 3. Özofagus duvar kalınlığı ve lümen genişliği ölçülmüştür. Stenoz indeksi (SI) duvar kalınlığı/lümen genişliği formülü ile hesaplandı (77).

Tablo 3. Histopatolojik hasar skorlaması

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

3.4. Hidroksiprolin (HP) Tespiti

Tüm deneklerden çıkarılan özofagus örnekleri tartılarak örneklere homojenizasyon için uygun şekilde PBS (phosphate buffered saline) eklendi. Her doku için (1/50 oranında) PBS eklenip buz içerisinde homojenize edildi. Homojenize edilen dokular ependorf tüplerine alınarak 4000 RPM hızında 10 dakika soğutmalı santrifüjde santrifüj edildi. Santrifüj sonrası süpernatantlar toplanıp USCNLIFE HYDROXYPROLINE (Hyp) GENERAL ELİSA kiti ile prosedüre uygun şekilde çalışıldı. Dokudaki hidroksiprolin değerleri kompetitif inhibisyon metodu ile değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows 22.0 programı ile bilgisayar ortamında yapıldı. Sonuçlar, ortalama değer \pm standart sapma (SS) ile ifade edildi. Tüm gruplar arasındaki farklılıkların belirlenmesi amacıyla bağımsız gruplar T testi kullanıldı. $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

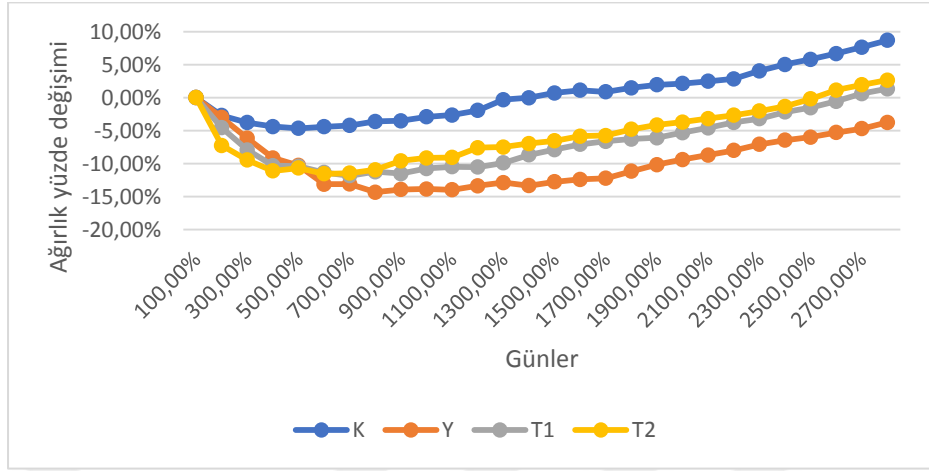
Grup T1 de bir denek çalışma tamamlanmadan kaybedildiğinden gruptan çıkarıldı.

Tablo 4. İşlem Öncesi ve sonrası gruplara göre deneklerin ortalama \pm SS ağırlıkları.

Gruplar	Deney başlangıç ağırlıkları (gr) \pm SS	Deney sonu ağırlıkları (gr) \pm SS
Grup K	189,67 \pm 6,09	206,17 \pm 8,89
Grup Y	214,67 \pm 15,29	206,50 \pm 13,62
Grup T1	209,67 \pm 17,51	212,17 \pm 13,31
Grup T2	210,67 \pm 9,99	216,17 \pm 10,48

Grupların deney öncesi ve sonrası ağırlıkları, Grup K'da sırasıyla 189,67 \pm 6,09 gr, 206,17 \pm 8,89 gr, Grup Y'de 214,67 \pm 15,29, 206,50 \pm 13,62 gr, Grup T1'de 209,67 \pm 17,51 gr, 212,17 \pm 13,31 gr, Grup T2'de 210,67 \pm 9,99 gr 216,17 \pm 10,48 gr olarak elde edilmiştir (Tablo 4).

Deney boyunca gruplar arasındaki ağırlık farkı nedeniyle ağırlık değişimi yüzde şeklinde ifade edilerek normalize edilmiştir. (Grafik1)



Grafik 1. Grupların rat ağırlık ortalamalarındaki yüzde cinsinden günlük ağırlık değişimi

Deney başlangıcı ve bitiş ağırlık farkları Grup Y ile karşılaştırıldığında Grup T1 ve T2 için ağırlık artışı sağlanmış ve anlamlı görülmüştür (T1 için p: 0,0011, T2 için p: 0,0025).

Tablo 5. Grupların ortalama stenoz indeksi \pm SS (duvar kalınlığı/lümen genişliği) değerleri

GRUPLAR	Stenoz İndeksi
Grup K	0,51 \pm 0,25
Grup Y	1,27 \pm 0,47
Grup T1	0,60 \pm 0,18
Grup T2	0,53 \pm 0,25

Gruplardan elde edilen ortalama stenoz indeksi(Sİ) değerleri Tablo 5'te verilmiştir. Grup K ile Grup Y arasında anlamlı fark saptanmıştır (p = 0,0038) . Buna ek olarak, Grup Y ile Grup T1 ve Grup T2 arasında istatistiksel olarak

anlamli fark olduğu grlmŖtir (sirasıyla $p = 0,0082$ ve $0,0046$). Grup T1 ve T2 karŖılaŖtırıldıđında fark grlmemiŖtir ($p = 0,32$).

Tablo 6. Grupların ortalama histopatolojik hasar skoru \pm SS değerleri

GRUPLAR	Histopatolojik Hasar Skoru
Grup K	0
Grup Y	$4,17 \pm 1,17$
Grup T1	$3,33 \pm 0,51$
Grup T2	$2,33 \pm 0,82$

Histopatolojik hasar skoru Grup K'da 0, Grup Y'de $4,17 \pm 1,17$, Grup $3,33 \pm 0,51$ ve Grup T2'de $2,33 \pm 0,82$ olarak tespit edilmiŖtir (Tablo 6) . Grup Y, Grup K ve T2 ile karŖılaŖtırıldıđında aralarında anlamlı bir fark elde edilmiŖtir (Sirasıyla $p = 0,0002$ ve $0,0059$). Grup Y ile Grup T1 arasında histopatolojik hasar skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiŖ olsa da p değerleri $0,05$ 'e oldukça yakındır ($p = 0,056$). Grup T1 ve T2 karŖılaŖtırıldıđında fark grlmemiŖtir ($p = 0,082$).

Tablo 7. Grupların ortalama hidrokspirolin \pm SS değerleri

GRUPLAR	Hidrokspirolin (pg/mg doku)
Grup K	$17,82 \pm 3,05$
Grup Y	$25,53 \pm 1,34$
Grup T1	$19,58 \pm 3,05$
Grup T2	$17,95 \pm 3,10$

Grup K'da ortalama hidrokspirolin değeri $17,82 \pm 3,05$ pg/mg doku, Grup Y'de $25,53 \pm 1,34$ pg/mg doku, Grup T1'de $19,58 \pm 3,05$ pg/mg doku, Grup T2'de $17,95 \pm 3,10$ pg/mg doku olarak bulunmuştur (Tablo 7) . Grup Y, Grup T1 ve T2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak sonuç anlamlı çıkmıştır (p değerleri sırasıyla 0,0077 ve 0,0016). Grup T1 ile T2 arasında herhangi bir fark bulunmamıştır (p değerleri 0,12).



5.TARTIŞMA

Kostik madde alımı hala çocuklarda önemli bir sağlık sorunudur. Tüm olguların % 20'sinde özofagus hasarı ile sonuçlanan bir tablo ortaya çıkar. Özofagus hasarının erken evrelerinde eozinofilik nekroz ile beraber ve hemorajik konjesyon vardır. Trombozu takiben dokuya kan akışı azalır, oksidatif stres meydana gelir ve enflamasyon daha da kötüleşir. Üçüncü haftadan sonrada ortaya çıkan kollajen birikimi ve fibrozis sonrası striktür formasyonu oluşur (96). Kostik madde alımını takiben striktür oluşumu yanında kanama, perforasyon, obstrüksiyon, fistül oluşumu ve malign transformasyonu da içeren birkaç sayıda uzun ve kısa dönem komplikasyonlar gelişebilir. Ancak özofageal striktür oluşumu çocuklarda hasarın ciddiyetine bağlı olarak % 2-63 oranında bir insidans ile en endişe verici komplikasyondur (6, 49, 97-99) Bu kostik maddeye bağlı özofageal yanık tedavisinde ana amaç yara iyileşmesinin iyi yönde olmasını sağlamak, striktür oluşumunu engellemeye ya da gelişen striktürü azaltmaya dayanır. Bu nedenle bu konu üzerine çok sayıda klinik ve deneysel çalışmalar yürütülmüştür. Steroid tedavisi insanlarda en çok kullanılan ilaç olmakla beraber son yıllarda önce deneysel sonra klinik çalışmalarla desteklenmiş Mitomisin C tedavisi özofagus yanıklarında kullanılır hale gelmiştir (77, 100).

Korozif madde alımı sonrası striktür gelişimini önlemeye yönelik çalışmalar esas olarak özofageal doku hasarını ve kollajen oluşumunu azaltmaya odaklanmıştır. Bu amaçla yaygın olarak kullanılan steroidler, akut fazda enflamasyonu inhibe etmesinin yanı sıra, daha ileri evrelerde fibroblastların

proliferasyonunu ve kollajen depozisyonunu da engeller (101, 102). Antineoplastik ve antiproliferatif olarak kullanılan fibroblastik proliferasyonunun potent bir inhibitörü olan Mitomisin C’inde topikal kullanımı özofageal striktürlerinin önlenmesinde ve oluşmaların tedavisinde etkin olduğu rapor edilmiştir (6, 76). Bu amaçla Cerit ve ark. kollajen tip 1 sentezinin inhibitörü olan anti fibrotik ve antienflamatuar Halofuginone’i kullanmışlar ve ratlarda histopatolojik hasar oluşumunun belirgin olarak azaldığını rapor etmişlerdir. Oztan ve ark. korozif özofajitlerde striktürü önlemek amacıyla, yara iyileşmesi ve reepitelizasyon üzerine yararlı etkileri olan ve skar oluşumunu engelleyen plateletten zengin plazma kullanmışlar oksidatif stresin azaldığını, mukozal iyileşmenin olduğunu ve striktür gelişiminin azaldığını rapor etmişlerdir (96). Striktürün önlenmesinde reaktif oksijen radikallerinin zararlı etkilerini ortadan kaldıran çeşitli ajanlarda kullanılmıştır. Ocakçı ve ark. potent bir antioksidan olan nontoksik selenoorganik bileşen olan Ebselen’in deneysel özofageal striktür modelinde lipid peroksidasyonunu, stenoz indeksi (Sİ), histopatolojik hasarı ve ağırlık kaybını azalttığını göstermişlerdir (103). Yine antienflamatuar olan dimetil sülfoksitin (DMSO), Sİ, histopatolojik hasarı, MDA, NO, IL-6 ve TNF α gibi biyokimyasal parametrelerin düzeylerini özofageal yanık modelinde belirgin olarak düşürdüğü gösterilmiştir (46). Deneysel olarak ratlarda korozif özofageal yanıklarının tedavisinde kullanılan Polaprezinc antifibrotik, antioksidan, antienflamatuar, yara iyileştirici ve antiapoptotik etkileri ile tedavi gruplarında yanık grubuna göre hidroksiprolin düzeylerini düşürerek, histopatolojik

hasarlanmayı azaltarak ve belirgin stenozu önleyerek darlığı azaltıcı etki göstermiştir.

Bu çalışmada ise deneysel korozif özafajit modelinde ilk kez kullanılan Contractubex® ise antienflamatuar, antimikrobial etkileri, kozmetik olarak cerrahi sonrası gelişen skarların iyileşmesinde ve vazorelaksan etkisi ile mikro dolaşım düzenleyici ve flap yaşamını artırıcı etkilerinden dolayı özofageal yanık modelinde tercih edilmiştir.

Bu deneysel çalışmada %10 NaOH ile oluşturulan yanık grubunda Sİ' değerinin, histopatolojik hasarın ve hidroksiprolin düzeylerinin yüksek çıkması ve kilo kaybının daha fazla olması efektif özofageal yanık oluştuğunun göstergesidir (95, 104).

Sİ açısından bu deneysel çalışmada Contractubex® ile tedavi edilen gruplarda kontrol grubuna benzer sonuçlar sağlarken yanık grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede özofageal darlık azalmıştır ($p = 0,0082$ ve $0,0046$). HP düzeyleri ve histopatolojik hasar skoru açısından bu tedavi gruplarında yanık grubuna göre daha az özofageal doku kollojen birikimi, mukozal ve submukozal hasar olduğu gösterilmiştir (sırasıyla $p = 0,0077$ ve $0,0016$) (Tablo 7). 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. Kilo alımı açısından gruplar karşılaştırıldığında tedavi gruplarında çalışma boyunca kontrol grubu gibi kilo alımının hızlı devam etmediği gösterilmiş olsada

yanık grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede kilo kaybının engellendiği tespit edilmiştir (Grafik 1).

Contactubex'in korozif özofagus yanığındaki koruyucu etkileri bu maddenin kullanıldığı diğer deneysel ve klinik çalışmalardaki etkileri ile açıklanabilir. Contractubex içinde soğandan elde edilen allium cepae türevi başlıca olmak üzere heparin ve allontoinden oluşan jell formunda bir karışımdır. Allium cepae bakteri yok edici ve antienflamatuar etkileri olan bir pürin oksidasyon metabolitidir. Heparin ise allium cepae'nin antienflamatuar etkisini güçlendirir, kollajen restorasyonunu iyileştirir ve mikro-sirkülasyonu artırır, sonuç olarak skar oluşumunu azaltır. Allium cepae'ni antienflamatuar etkileri cepaenes nedeniyle ve tiyosülfınatlara karşı antimikrobiyal etkileri nedeniyle olduğu varsayılmaktadır. Allontoin ise primer ve sekonder yara iyileşmesinde destek olarak kullanılmaktadır. Etki mekanizması aşırı bağ dokusu sentezinin engellenmesini içerir böylece hipertrofik skarların ve keloidlerin gelişim ve ilerlemesini önler. Bu karışım nedeniyle ilacın etkileri farklı zamanlarda ortaya çıkar. İlaç ilk aşamada enflamasyon, fibroblast proliferasyonunu azaltır, proteoglikanlar ve kollajen gibi bağ dokusu elamanlarının birikimi azalır ve son dönemde yara iyileşmesi sağlanır. Bu etkileri nedeniyle yıllardır skarsız yara iyileşmesi için insanlarda kullanılmıştır (105-108). Bozkurt ve arkadaşları laminektomi ile epidural fibrozis modeli yapmış ve tedavi olarak Contractubex® Gel and Benzothiazole'ü topikal uyguladıklarında tedavi almayanlara göre azalmış fibrozis tespit etmişlerdir (109). Yine Aysan ve arkadaşları çekal abrazyon yaparak oluşturulan postoperatif adezyon modelinde tek doz Contractubex® uygulaması ile adezyon

formasyonunun 17 gün sonunda yapılan kontrollerde azaldığını göstermişlerdir (110). Ayrıca sadece intraperitoneal Contractubex® verilen adezyon yapılmayan grupta da ilaca bağlı adezyon, toksik etki ve grunuloma formasyonu gösterilmemiştir. Her iki çalışmada ilaç antienflamatuar ve fibroblast proliferasyonunu önleyici etkileri baz alınarak kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda da bu ilacın tedavisi ile gerek hidroksprolin düzeyleri gerek histopatolojik hasar skorlarının azalması ile bu iki etkiyi destekler niteliktedir. *Allium cepae* ekstresinin doxorubicin ile indüklenmiş hepatotoksisite modelinde anti oksidan etkilerinin olduğu MDA seviyelerinde azalma ve glutasyon peroksidaze ve süperoksit dismutaz seviyelerinde artma sağlanarak kanıtlanmış ve bu etkilerin ekstredeki yüksek organosülfür özellikle de flavonoidlere bağlı olduğu vurgulanmıştır. Flavonoidlerdeki fenolik hidroksil grubu elektron veya hidrojen verici görevi yaparak serbest radikal önleyici etki yaptığı vurgulanmıştır. (111-113). Benzer antioksidan etki streptozotoksin ile indüklenmiş diabetik nefropati modelinde de gösterilmişti (114). Bu çalışmada oksidan ve antioksidan parametreler etik kurullar tarafından rat sayısının az tutulması ve proje bütçe kısıtlılığı nedeniyle çalışılmamıştır. *Allium cepae* verilen ratlarda verilmeyen ratlara göre oluşturulan deri flebinde daha iyi mikrosirkülasyon, survive ve enflamasyon azalması tesbit edilmiştir. Bu etkileri kapiller formasyonun ve mikrosirkülasyonun artmasına bağlanmıştır. Bu etkisi *allium cepae*'nin vasküler düz kas hücreleri inhibisyonu, antioksidan etki nedeniyle ortaya çıkan vazodilatasyona bağlıdır. Antienflamatuar etki tiosülfanatlara bağlı ortaya çıkan siklooksijenaz ve lipooksijenazların inhibisyonuna bağlıdır (115-117). Ayrıca bu

ekstrenin immun modulator etkileride olduğu vurgulanmıştır. T hfre fonksiyonunda değişiklik yaparak IL2 ve IL4 yapımını artırarak flebteki iyileşme ve enflamasyona iyi yönde etki etmiştir (118). Yine farelerde bilateral 15 dakikalık karotid klempi ile oluşturulan beyin iskemi modelinde 7 gün boyunca allium cepae içeren liposome solüsyonunun intranasal uygulanması sonrası nörokognitif ve bilişsel fonksiyonlarda artma, beyin infarktlarında azalma ve beyin oksidan streste azalma tespit edilmiştir (119).

6.SONUÇ

Deneysel olarak ratlarda korozif özofageal yanıklarının tedavisinde ilk kez kullanılan Contractubex® antioksidan, antiinflamatuvar, yara iyileştirici, fibroblast oluşumunu inhibe edici etkileri ile tedavi gruplarında yanık grubuna göre hidroksprolin düzeylerini düşürerek, histopatolojik hasarlanmayı azaltarak ve belirgin stenozu önleyerek darlığı azaltıcı etki göstermiştir. Ayrıca ağırlık kaybını da pozitifçe çevirmiştir. Contractubex'in insanlar da yıllardır kullanılıyor olması önemli bir avantajdır. Üstteki etkileri ile Contractubex'in korozif özofajitlerde striktürü önlemede kullanılabilen bir ajan olduğu gösterilmiş olsa da klinik ve deneysel olarak yapılacak diğer çalışmalar ve biyokimyasal oksidan-antioksidan parametreler ile etkinliği daha güçlü olarak desteklenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Contini S, Swarray-Deen A, Scarpignato C. Oesophageal corrosive injuries in children: a forgotten social and health challenge in developing countries. *Bulletin of the World Health Organization*. 2009;87:950-4.
2. Göllü G, Savaş NA, Karaemir G, Şimşek A, Ulus R, Dikmen B, et al. Koroziv madde içimi hakkında annelerin bilgi düzeylerinin belirlenmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*.9(3):138-43.
3. Rafeey M, Ghojazadeh M, Mehdizadeh A, Hazrati H, Vahedi L. Intercontinental comparison of caustic ingestion in children. *Korean journal of pediatrics*. 2015;58(12):491.
4. Christesen H. Epidemiology and prevention of caustic ingestion in children. *Acta paediatrica*. 1994;83(2):212-5.
5. De Lusong MAA, Timbol ABG, Tuazon DJS. Management of esophageal caustic injury. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. 2017;8(2):90.
6. Baskın D, Urgancı N, Abbasoğlu L, Alkım C, Yalcın M, Karadağ Ç, et al. A standardised protocol for the acute management of corrosive ingestion in children. *Pediatric Surgery International*. 2004;20(11-12):824-8.
7. Betalli P, Falchetti D, Giuliani S, Pane A, Dall'Oglio L, de'Angelis GL, et al. Caustic ingestion in children: is endoscopy always indicated? The results of an Italian multicenter observational study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2008;68(3):434-9.

8. Johnson CM, Brigger MT. The public health impact of pediatric caustic ingestion injuries. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2012;138(12):1111-5.
9. Uygun I, Aydogdu B, Okur M, Arayici Y, Celik Y, Ozturk H, et al. Clinico-epidemiological study of caustic substance ingestion accidents in children in Anatolia: the DROOL score as a new prognostic tool. *Acta chirurgica Belgica*. 2012;112(5):346-54.
10. Başaklar AC. *Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları*. Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara. 2006:965-8.
11. Crisera CA, Connelly PR, Marmureanu AR, Li M, Rose MI, Longaker MT, et al. TTF-1 and HNF-3 β in the developing tracheoesophageal fistula: Further evidence for the respiratory origin of the ‘distal esophagus’. *Journal of pediatric surgery*. 1999;34(9):1322-6.
12. Possögel AK, Diez-Pardo JA, Morales C, Navarro C, Tovar JA. Embryology of esophageal atresia in the adriamycin rat model. *Journal of pediatric surgery*. 1998;33(4):606-12.
13. Sadler T. *Langman Medikal Embriyoloji*,(Çev.: Başaklar, AC), 9. Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara. 2005.
14. Cui D, Daley WP, Fratkin JD, Haines DE, Lynch JC, Naftel JP, et al. *Atlas of histology: with functional and clinical correlations*: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
15. Junqueira L. Carneiro J (Çeviri: Y. Aytakin, S. Solakoğlu). *Temel Histoloji İstanbul: Nobel matbaacılık*. 2006:299-307.

16. Ovalle WK, Netter FH, Chovan J, Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P. Netter temel histoloji: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009.
17. Boeckxstaens G. The lower oesophageal sphincter. *Neurogastroenterology & Motility*. 2005;17:13-21.
18. Irvine C. Surgical anatomy and technique pocket manual. JE Skandalakis, PN Skandalakis, LJ Skandalakis 203× 133mm. Pp. 718. Illustrated. 2000. New York: Springer. *British Journal of Surgery*. 2000;87(11):245-6.
19. Standring S, Ellis H, Healy J, Johnson D, Williams A, Collins P, et al. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. *American Journal of Neuroradiology*. 2005;26(10):2703.
20. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi. 2001:334-6.
21. Floch MH. Netter's gastroenterology: Elsevier; 2019.
22. Kuo B, Urma D. Esophagus-anatomy and development. *GI Motility online*. 2006.
23. Standring S. Gray's Anatomy, 14th edn, 1551 pp. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2008.
24. mutaf o. Çocuk Özofagusu Özofagus Köken ve Yapısı
1st ed. turkey: palme yayıncılık; 2011. p. 1-10.
25. Riffat F, Cheng A. Pediatric caustic ingestion: 50 consecutive cases and a review of the literature. *Diseases of the Esophagus*. 2009;22(1):89-94.

26. Erdoğan E, Eroğlu E, Tekant G, Yeker Y, Emir H, Sarimurat N, et al. Management of esophagogastric corrosive injuries in children. *European journal of pediatric surgery*. 2003;13(05):289-93.
27. Reith D, Pitt W, Hockey R. Childhood poisoning in Queensland: an analysis of presentation and admission rates. *Journal of paediatrics and child health*. 2001;37(5):446-50.
28. Schaffer S, Hebert A. Caustic ingestion. *The Journal of the Louisiana State Medical Society: official organ of the Louisiana State Medical Society*. 2000;152(12):590-6.
29. Browne J, Thompson J. Caustic ingestion. *Cummings Otolaryngology: Head & Neck Surgery 4th ed St Louis, MO: Elsevier Mosby*. 2005:4330-41.
30. Rafeey M, Ghojazadeh M, Sheikhi S, Vahedi L. Caustic ingestion in children: a systematic review and meta-analysis. *Journal of caring sciences*. 2016;5(3):251.
31. Doğan Y, Erkan T, Çokuğraş FÇ, Kutlu T. Caustic gastroesophageal lesions in childhood: an analysis of 473 cases. *Clinical pediatrics*. 2006;45(5):435-8.
32. Atabek C, Surer I, Demirbag S, Caliskan B, Ozturk H, Cetinkursun S. Increasing tendency in caustic esophageal burns and long-term polytetrafluorethylene stenting in severe cases: 10 years experience. *Journal of pediatric surgery*. 2007;42(4):636-40.

33. Arévalo- Silva C, Eliashar R, Wohlgelernter J, Elidan J, Gross M. Ingestion of caustic substances: a 15- year experience. *The Laryngoscope*. 2006;116(8):1422-6.
34. Sánchez-Ramírez CA, Larrosa-Haro A, Vásquez-Garibay EM, Macías-Rosales R. Socio-demographic factors associated with caustic substance ingestion in children and adolescents. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2012;76(2):253-6.
35. Gün F, Abbasoglu L, Çelik A, Salman FT. Early and Late Term Management in Caustic Ingestion in Children: A 16-year Experience. *Acta Chirurgica Belgica*. 2007;107(1):49-52.
36. Casasnovas AB, Martinez EE, Cives RV, Jeremias AV, Sierra RT, Cadranel S. A retrospective analysis of ingestion of caustic substances by children. Ten-year statistics in Galicia. *European journal of pediatrics*. 1997;156(5):410-4.
37. Friedman E. Caustic ingestion and foreign bodies in the aerodigestive tract. *Head and Neck Surgery—Otolaryngology* 4th ed Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins. 2006:925-32.
38. Salzman M, O'Malley RN. Updates on the evaluation and management of caustic exposures. *Emergency medicine clinics of North America*. 2007;25(2):459-76.
39. Satar S, Topal M, Kozaci N. Ingestion of caustic substances by adults. *American journal of therapeutics*. 2004;11(4):258-61.

40. Lakshmi C, Vijayahari R, Kate V, Ananthakrishnan N. A hospital-based epidemiological study of corrosive alimentary injuries with particular reference to the Indian experience. *Natl Med J India*. 2013;26(1):31-6.
41. Kay M, Wyllie R. Caustic ingestions in children. *Current opinion in pediatrics*. 2009;21(5):651-4.
42. Chibishev A, Simonovska N, Shikole A. Post-corrosive injuries of upper gastrointestinal tract. *Prilozi*. 2010;31(1):297-316.
43. Contini S, Scarpignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: a comprehensive review. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013;19(25):3918.
44. Espinola TE, Amedee RG. Caustic ingestion and esophageal injury. *The Journal of the Louisiana State Medical Society: official organ of the Louisiana State Medical Society*. 1993;145(4):121-5.
45. Osman M, Russell J, Shukla D, Moghadamfalahi M, Granger DN. Responses of the murine esophageal microcirculation to acute exposure to alkali, acid, or hypochlorite. *Journal of pediatric surgery*. 2008;43(9):1672-8.
46. Kilincaslan H, Karatepe HO, Sarac F, Olgac V, Kemik AS, Gedik AH, et al. Protective effect of dimethyl sulfoxide on stricture formation in corrosive esophageal burns in rats. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2014;24(05):403-9.
47. Nelson L, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS. *Goldfrank's toxicologic emergencies*: McGraw-Hill Medical New York.; 2011.

48. Holcomb GW, Murphy JP, Ostlie DJ. Ashcraft's Pediatric Surgery: Elsevier Health Sciences; 2014.
49. Gaudreault P, Parent M, McGuigan MA, Chicoine L, Lovejoy FH. Predictability of esophageal injury from signs and symptoms: a study of caustic ingestion in 378 children. *Pediatrics*. 1983;71(5):767-70.
50. Park KS. Evaluation and management of caustic injuries from ingestion of acid or alkaline substances. *Clinical endoscopy*. 2014;47(4):301.
51. Di Costanzo J, Noirclerc M, Jouglard J, Escoffier J, Cano N, Martin J, et al. New therapeutic approach to corrosive burns of the upper gastrointestinal tract. *Gut*. 1980;21(5):370-5.
52. Estrera A, Taylor W, Mills LJ, Platt MR. Corrosive burns of the esophagus and stomach: a recommendation for an aggressive surgical approach. *The Annals of thoracic surgery*. 1986;41(3):276-83.
53. Zargar SA, Kochhar R, Mehta S, Mehta SK. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointestinal endoscopy*. 1991;37(2):165-9.
54. Ryu HH, Jeung KW, Lee BK, Uhm JH, Park YH, Shin MH, et al. Caustic injury: can CT grading system enable prediction of esophageal stricture? *Clinical Toxicology*. 2010;48(2):137-42.
55. Kamijo Y, Kondo I, Kokuto M, Kataoka Y, Soma K. Miniprobe ultrasonography for determining prognosis in corrosive esophagitis. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(5):851.

56. Chiu H-M, Lin J-T, Huang S-P, Chen C-H, Yang C-S, Wang H-P. Prediction of bleeding and stricture formation after corrosive ingestion by EUS concurrent with upper endoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2004;60(5):827-33.
57. Guven A. Dangers to children at home: corrosive esophageal burn. *TAF-Preventive Medicine Bulletin*. 2008;7(6):535.
58. Katz A, Kluger Y. Caustic material ingestion injuries-paradigm shift in diagnosis and treatment. *Health Care Curr Rev*. 2015;3:1-4.
59. Gupta V, Wig JD, Kochhar R, Sinha SK, Nagi B, Doley RP, et al. Surgical management of gastric cicatrization resulting from corrosive ingestion. *International Journal of Surgery*. 2009;7(3):257-61.
60. Lew RJ, Kochman ML. A review of endoscopic methods of esophageal dilation. *Journal of clinical gastroenterology*. 2002;35(2):117-26.
61. Genç A, 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):1526-8.
62. Mutaf O, Genç A, Herek Ö, Demircan M, Özcan C, Arıkan A. Gastroesophageal reflux: a determinant in the outcome of caustic esophageal burns. *Journal of pediatric surgery*. 1996;31(11):1494-5.
63. Hawkins DB, Demeter MJ, Barnett TE. Caustic ingestion: controversies in management. A review of 214 cases. *The laryngoscope*. 1980;90(1):98-109.

64. Ciftci A, Şenocak M, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Gastric outlet obstruction due to corrosive ingestion: incidence and outcome. *Pediatric surgery international*. 1999;15(2):88-91.
65. Gumaste VV, Dave PB. Ingestion of corrosive substances by adults. *American Journal of Gastroenterology*. 1992;87(1).
66. Kiviranta U. Corrosion Carcinoma of the Esophagus 381 Cases of Corrosion and Nine Cases of Corrosion Carcinoma. *Acta otolaryngologica*. 1952;42(1-2):89-95.
67. Jain R, Gupta S, Pasricha N, Faujdar M, Sharma M, Mishra P. ESCC with metastasis in the young age of caustic ingestion of shortest duration. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2010;41(2):93-5.
68. Andon A, Pereska Z, Chibisheva V, Simonovska N. Ingestion of Caustic Substances in Adults: A Review Article. *Iranian Journal of Toxicology*. 2013;6(19):723-34.
69. Triadafilopoulos G. Caustic esophageal injury in adults. *UpToDate online* Waltham, MA. 2005.
70. Penner GE. Acid ingestion: toxicology and treatment. *Annals of emergency medicine*. 1980;9(7):374-9.
71. Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, (ebook): McGraw Hill Professional; 2014.

72. Usta M, Erkan T, Cokugras FC, Urganci N, Onal Z, Gulcan M, et al. High doses of methylprednisolone in the management of caustic esophageal burns. *Pediatrics*. 2014;133(6):e1518-e24.
73. Bautista A, Varela R, Villanueva A, Estevez E, Tojo R, Cadranel S. Effects of prednisolone and dexamethasone in children with alkali burns of the oesophagus. *European journal of pediatric surgery*. 1996;6(04):198-203.
74. Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG. A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *New England Journal of Medicine*. 1990;323(10):637-40.
75. 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. *Clinical Toxicology*. 2007;45(4):402-8.
76. Uhlen S, Fayoux P, Vachin F, Guimber D, Gottrand F, Turck D, et al. Mitomycin C: an alternative conservative treatment for refractory esophageal stricture in children? *Endoscopy*. 2006;38(04):404-7.
77. Türkyılmaz Z, Sönmez K, Demirtola A, Karabulut R, Poyraz A, Gülen Ş, et al. Mitomycin C prevents strictures in caustic esophageal burns in rats. *Journal of Surgical Research*. 2005;123(2):182-7.
78. De Peppo F, Zaccara A, Dall'Oglio L, Di Abriola GF, Ponticelli A, Marchetti P, et al. Stenting for caustic strictures: esophageal replacement replaced. *Journal of pediatric surgery*. 1998;33(1):54-7.

79. Broto J, Asensio M, Vernet JMG. Results of a new technique in the treatment of severe esophageal stenosis in children: poliflex stents. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2003;37(2):203-6.
80. Siersema PD, de Wijkerslooth LR. Dilation of refractory benign esophageal strictures. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009;70(5):1000-12.
81. Sandgren K, Malmfors G. Balloon dilatation of oesophageal strictures in children. *European journal of pediatric surgery*. 1998;8(01):9-11.
82. Dall'Oglio L, De Angelis P. Commentary on "Esophageal endoscopic dilations". *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(6):716-7.
83. Lakhdar-Idrissi M, Khabbache K, Hida M. Esophageal endoscopic dilations. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(6):744-7.
84. Shehata SM, Enaba ME. Endoscopic dilatation for benign oesophageal strictures in infants and toddlers: experience of an expectant protocol from North African tertiary centre. *African Journal of Paediatric Surgery*. 2012;9(3):187.
85. Tiryaki T, Livanelioğlu Z, Atayurt H. Early bougienage for relief of stricture formation following caustic esophageal burns. *Pediatric surgery international*. 2005;21(2):78-80.
86. Contini S, Scarpignato C, Rossi A, Strada G. Features and management of esophageal corrosive lesions in children in Sierra Leone: lessons

- learned from 175 consecutive patients. *Journal of pediatric surgery*. 2011;46(9):1739-45.
87. Chirica M, Veyrie N, Munoz-Bongrand N, Zohar S, Halimi B, Celerier M, et al. Late morbidity after colon interposition for corrosive esophageal injury: risk factors, management, and outcome. A 20-years experience. *Annals of surgery*. 2010;252(2):271-80.
88. Javed A, Pal S, Dash NR, Sahni P, Chattopadhyay TK. Outcome following surgical management of corrosive strictures of the esophagus. *Annals of surgery*. 2011;254(1):62-6.
89. Kim YT, Sung SW, Kim JH. Is it necessary to resect the diseased esophagus in performing reconstruction for corrosive esophageal stricture? *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2001;20(1):1-6.
90. Gerzic ZB, Knezevic JB, Milicevic MN, Jovanovic BK. Esophagocoloplasty in the management of postcorrosive strictures of the esophagus. *Annals of surgery*. 1990;211(3):329.
91. Gupta NM, Gupta R. Transhiatal esophageal resection for corrosive injury. *Annals of surgery*. 2004;239(3):359.
92. Chen MA, Davidson TM. Scar management: prevention and treatment strategies. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2005;13(4):242-7.
93. Dogramaci Y, Kalac A, Atik E, Esen E, Altug ME, Onel E, et al. Effects of a single application of extractum cepae on the peritendinous adhesion:

- an experimental study in rabbits. *Annals of plastic surgery*. 2010;64(3):338-41.
94. Saulis AS, Mogford JH, Mustoe TA, Tredget EE, Anzarut A. Effect of Mederma on hypertrophic scarring in the rabbit ear model. *Plastic and reconstructive surgery*. 2002;110(1):177-83.
95. Gehanno P, Guedon C. Inhibition of experimental esophageal lye strictures by penicillamine. *Archives of Otolaryngology*. 1981;107(3):145-7.
96. Oztan MO, Arslan FD, Oztan S, Diniz G, Koyluoglu G. Effects of topical application of platelet-rich plasma on esophageal stricture and oxidative stress after caustic burn in rats: Is autologous treatment possible? *Journal of pediatric surgery*. 2019;54(7):1397-404.
97. De Jong A, Macdonald R, Ein S, Forte V, Turner A. Corrosive esophagitis in children: a 30-year review. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2001;57(3):203-11.
98. Huang Y-C, Ni Y-H, Lai H-S, Chang M-H. Corrosive esophagitis in children. *Pediatric surgery international*. 2004;20(3):207-10.
99. Broto J, Asensio M, Jorro CS, Marhuenda C, Vernet JG, Acosta D, et al. Conservative treatment of caustic esophageal injuries in children: 20 years of experience. *Pediatric surgery international*. 1999;15(5-6):323-5.
100. Katibe R, Abdelgadir I, McGrogan P, Akobeng AK. Corticosteroids for preventing caustic esophageal strictures: Systematic review and meta-

- analysis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;66(6):898-902.
101. Demirbilek S, Bernay F, Rizalar R, Bariş S, Gürses N. Effects of estradiol and progesterone on the synthesis of collagen in corrosive esophageal burns in rats. *Journal of pediatric surgery*. 1994;29(11):1425-8.
 102. Berthet B, Di Costanzo J, Arnaud C, Choux R, Assadourian R. Influence of epidermal growth factor and interferon γ on healing of oesophageal corrosive burns in the rat. *British Journal of Surgery*. 1994;81(3):395-8.
 103. Ocakci A, Coskun O, Tumkaya L, Kanter M, Gurel A, Hosnuter M, et al. Beneficial effects of Ebselen on corrosive esophageal burns of rats. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2006;70(1):45-52.
 104. Guven A, Gundogdu G, Sadir S, Topal T, Erdogan E, Korkmaz A, et al. The efficacy of ozone therapy in experimental caustic esophageal burn. *Journal of pediatric surgery*. 2008;43(9):1679-84.
 105. ve Heparinin CE-A, Modelinde RH, Önlemedeki OEF. Effect of cepea extract-heparin and allantoin mixture on epidural fibrosis in a rat hemilaminectomy model. *Turkish neurosurgery*. 2009;19(4):387-92.
 106. Saliba Jr MJ. Heparin in the treatment of burns: a review. *Burns*. 2001;27(4):349-58.
 107. Yagmurdu MC, Colak T, Emiroglu R, Karabay G, Bilezikçi B, Türkoglu S, et al., editors. Antiinflammatory action of heparin via the complement system in renal ischemia-reperfusion. *Transplantation proceedings*; 2003.

108. Dorsch W, Schneider E, Bayer T, Breu W, Wagner H. Anti-inflammatory effects of onions: inhibition of chemotaxis of human polymorphonuclear leukocytes by thiosulfinates and cepaenes. *International Archives of Allergy and Immunology*. 1990;92(1):39-42.
109. Bozkurt H, Bozkurt EC, Ozpinar H, Arac D, Kaya I, Ozer H, et al. Comparison of the Effects of Contractubex Gel and Benzothiazole After Topical Application in an Experimental Model of Epidural Fibrosis in Rats. *World neurosurgery*. 2018;117:e403-e10.
110. Aysan E, Kurt G, Aren A. The effect of diaphragmatic peritoneal lymphatics on peritoneal adhesions: an experimental study. *Lymphology*. 2004;37(3):134-40.
111. Mete R, Oran M, Topcu B, Oznur M, Seber ES, Gedikbasi A, et al. Protective effects of onion (*Allium cepa*) extract against doxorubicin-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicology and industrial health*. 2016;32(3):551-7.
112. Shahidi F, Janitha P, Wanasundara P. Phenolic antioxidants. *Critical reviews in food science & nutrition*. 1992;32(1):67-103.
113. Panyaphu K, Sirisa-ard P, Ubol PN, Nathakarnkitkul S, Chansakaow S, On T. Phytochemical, antioxidant and antibacterial activities of medicinal plants used in Northern Thailand as postpartum herbal bath recipes by the Mien (Yao) community. *Phytopharmacology*. 2012;2(1):92-105.

114. Pradeep SR, Srinivasan K. Alleviation of oxidative stress-mediated nephropathy by dietary fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds and onion (*Allium cepa*) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food & function*. 2018;9(1):134-48.
115. Altinel D, Serin M, Erdem H, Biltekin B, Celikten M, Kurt Yazar S, et al. The beneficial effects of subcutaneous *Allium cepa* injection on random flap survival in rats. *Journal of plastic surgery and hand surgery*. 2019:1-5.
116. Belman S, Solomon J, Segal A, Block E, Barany G. Inhibition of soybean lipoxygenase and mouse skin tumor promotion by onion and garlic components. *Journal of biochemical toxicology*. 1989;4(3):151-60.
117. Ali M. Mechanism by which garlic (*Allium sativum*) inhibits cyclooxygenase activity. Effect of raw versus boiled garlic extract on the synthesis of prostanoids. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*. 1995;53(6):397-400.
118. Čolić M, Savić M. Garlic extracts stimulate proliferation of rat lymphocytes in vitro by increasing IL-2 and IL-4 production. *Immunopharmacology and immunotoxicology*. 2000;22(1):163-81.
119. Singh V, Krishan P, Shri R. Amelioration of ischaemia reperfusion-induced cerebral injury in mice by liposomes containing *Allium cepa* fraction administered intranasally. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2018;46(sup3):S982-S92.

8. ÖZET

Kaza ile kostik madde alımı çocuklarda ciddi özofageal striktürün en sık nedenidir. Bu çalışmanın amacı Contractubex'in koroziv özofageal yanık sonrası oluşan striktür oluşumunu engellemedeki etkinliği belirlemektir. Yirmidört sıçan 4 gruba bölündü. 1ml %10 sodyum NaOH solüsyonu izole edilmiş özofageal segmente verilip 3 dakika beklenerek standart özofagus hasar modeli oluşturuldu. Grup K'da yanık modeli oluşturulmadı ve tedavi verilmedi. Grup Y'de (özofageal yanık) yanık modeli oluşturuldu. Grup T1 ve Grup T2'de yanık modeli oluşturularak sırasıyla 100/mg/gün ve 200 mg/gün Contractubex® 4 hafta boyunca özofagus girişinden gavaj ile verildi. Tedavi etkinliği 4 hafta sonra Sİ, histopatolojik hasar skorlaması, dokuda HP tespiti ve sıçanların deney önce ve sonrası ağırlık ölçümüyle değerlendirildi. Ortalama Sİ değerleri Grup Y ile karşılaştırıldığında Grup T1 ve T2'de daha düşüktü (sırasıyla $p = 0,0082$, $0,0046$). HP değerleri Grup Y ile karşılaştırıldığında Grup T1 ve T2'nin değerlerine göre yüksek olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p = 0,0077$, $0,0016$). Histopatolojik hasar skorlaması değerlendirildiğinde Grup K kadar anlamlı olmasa da tedavi gruplarının kollajen depozisyonu, mukozal ve submukozal hasar Grup Y'ye göre düşüktü (sırasıyla $p = 0,0059$, $0,0002$). Sonuçlar Grup T1 ve T2 arasında benzer olduğu için tedavinin dozdan bağımsız olduğu düşünüldü. Grup K kadar olmasa da yanık grubuna göre tedavi gruplarının kilo alımının arttığı gözlemlendi. Deneysel olarak ratlarda korozif özofageal yanıklarının tedavisinde ilk kez kullanılan Contractubex® antioksidan, antienflamatuar, yara iyileştirici, fibroblast oluşumunu inhibe edici etkileri ile

tedavi gruplarında yanık grubuna göre hidrokspirolin düzeylerini düşürerek, histopatolojik hasarlanmayı azaltarak ve belirgin stenozu önleyerek darlığı azaltıcı etki göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Koroziv, striktür, deneysel özofagus yanığı, contractubex tedavisi, allium cepa



9. SUMMARY

Unconsciously caustic ingestion is one of the most common problems causing serious esophageal strictures in children. The aim of this study was to determine the efficiency of Contractubex® in preventing stricture formation after corrosive esophageal burns (CEB). Twenty-four rats were divided into 4 groups. CEB was created by instillation of 1 ml of 10% NaOH solution into the isolated esophageal segment for 3 min. Group K (control) was uninjured and untreated. Group Y (esophageal burn) was CEB created but untreated. Group T1 and T2 were CEB created and received 100mg/kg/day and 200mg/kg/day contractubex treatment for 4 weeks orally via gavage. Efficiency of the treatment was assessed after the 4th week by evaluating stenosis index (SI) and histopathologic damage score, determining tissue hydroxyproline content (HP) and measuring the weight of the rats before and after the experiment. Mean SI was statistically lower in the groups T1 and T2 when compared with Group Y ($p = 0,0082, 0,0046$, respectively). When HP levels compared with Group Y treatment groups T1 and T2 was statistically significant($p = 0,0077, 0,0016$ respectively). In terms of histopathological damage score, although it was not as significant as Group K, in treatment groups, collagen deposition, mucosal and submucosal damage were lower than Group Y ($p= 0,0059, 0,0002$ respectively). The results were similar between Group T1 and Group T2 ($p>0,05$); the treatment was independent of dosage. Although not as much as Group K, it was observed that the weight gain of the treatment groups increased compared to the Group Y.

Contractubex®, which was used for the first time for the treatment of experimental CEB in rats, with its antifibrotic, antioxidant, anti-inflammatory and wound healing effects; was efficient in reducing stricture formation by decreasing HP levels and histopathologic damage, preventing stenosis and weight gain in higher dosages in the treatment group.

Key words: corrosive, stricture, experimental esophagus burn, contractubex treatment, allium cepa

10.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Kıvanç

Soyadı: Şeref

Doğum Yeri ve Tarihi: Adana 24.04.1985

Eğitimi:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı (Haziran 2014 – Eylül 2019)

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi (2005 – 2011)

Adana Anadolu Lisesi (1996 – 2003)

Yabancı Dili: İngilizce