

T.C.
İnönü Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

**KOROZİV ÖZOFAGUS YANIKLARINDA
CAFFEIC ACID PHENETHYL ESTHER VE
EPIDERMAL GROWTH FACTOR'ÜN
DARLIK OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI**



Dr. H. Murat MUTUŞ

Uzmanlık Tezi

39422

Malatya - 2000

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

ÖNSÖZ	1
GİRİŞ	2
GENEL BİLGİLER	6
GEREÇ ve YÖNTEM	38
BULGULAR	48
TARTIŞMA	61
ÖZET	75
KAYNAKLAR	78

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ÖNSÖZ

Koroziv özofagus yanığı sonucu gelişen özofagus darlıkları ülkemizde özellikle çocuk yaş grubunda sık görülmektedir. Kostik maddelerin üretim ve satışında gerekli yasakların henüz bulunmaması, ailelerin yeterli bilinçlendirilmemesi olgu sayısının çokluğunu açıklamaktadır. Koroziv özofagus darlıkları hasta ve hasta ailesi için psiko sosyal ve ekonomik sorunlar yaratmakla beraber, farmakolojik ve cerrahi tedavi yöntemleri çocuk cerrahları tarafından tartışılmaya devam etmektedir.

Yapılan deneysel çalışmada; antioksidan, antimitotik ve antiinflamatuvar özellikleri bulunan CAPE ve özofagus üzerinde koruyucu ve iyileştirici etkileri gösterilmiş olan EGF ayrı ayrı kullanılarak, korozif özofagus yanıkları sonrasında darlık oluşumu üzerine etkileri araştırıldı.

Uzmanlık tezi olan bu çalışmanın konusunun belirlenmesinde ve yürütülmesinde değerli yardımlarından dolayı tez yöneticisi Yar. Doç. Dr. Uğur Koltuksuz'a, çalışma sırasında her konuda özverili yardımlarını esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Selma Çetin, Dr Abdurrahman Karaman ve Dr Necla Gürbüz'e, eleştiri ve katkılarıyla büyük desteğini gördüğüm Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Yar. Doç. Dr. Mehmet Demircan'a, histopatolojik değerlendirmeleri yapan İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. N. Engin Aydın ve Biyolog Mehmet Gül'e, doku hidroksiprolin düzeylerini ölçen Biyokimya Anabilim Dalından Doç. Dr. Ömer Akyol ve Dr H. Özyurt'a, deneklerin özofagogramlarının çekilmesi ve değerlendirilmesinde yardımcı olan Radyoloji Anabilim Dalından Yar. Doç. Dr. Ramazan Kutlu'ya, çalışmada kullanılan CAPE'yi titizlikle hazırlayan Fizikokimya Anabilim Dalından Arş. Gör. Ahmet Gültek'e, eğitimim sırasında her zaman yardımlarını aldığım Doç. Dr. M. Harun Gürsoy, Yar. Doç. Dr. Sema Uğuralp ve Op. Dr. Mustafa Aydınç'e, sabır ve özveriyle her an desteklerini aldığım aileme ve çalışma için gerekli malzemelerin sağlanmasındaki katkıları dolayısı ile Eczacıbaşı-Baxter firması ve çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Dr. H. Murat Mutuş

GİRİŞ

Koroziv madde alımı sonucu oluşan özofagus yanıkları, endüstriyel çağın insan hayatına olumsuz etkilerinden biridir. Ondokuzuncu yüzyıl ortalarında kuvvetli bir kostik madde olan sodyum hidroksit in et endüstrisinin bir yan ürünü olarak ortaya çıkmasından önce kostik özofagus yanığı olguları nadir olarak bildirilmekteydi. Daha sonraları ev hanımları tarafından temizleyici ajan olarak ve özellikle kırsal kesimde sabun yapımında kullanılması ile günlük hayata giren kostik maddeler, teknolojinin gelişmesiyle çeşitli formlarda hemen her eve adeta bir truva atı gibi yerleşerek tehlike unsuru olmaya başlamıştır. Sıvı ya da granüler formdaki lavabo açıcılar, çamaşır suları, amonyak, çamaşır ve bulaşık makinası deterjanları (özellikle trisodyum fosfat içerenler), dezenfektanlar, elektronik aletlerde kullanılan piller ve evlerimizde kullandığımız birçok ürün kostik madde içermektedir. Özellikle bilişsel ve entellektüel gelişimini tamamlamamış ve çevresini somut cisimlerle algılayan 1-5 yaş civarındaki çocuklar sıklıkla toksik madde alımına maruz kalmaktadırlar. Adolesanlarda ve yetişkinlerde sıklıkla bilinçli alım söz konusudur (1,2,3).

Koroziv özofagus yanığı (KÖY) insidansı gelişmiş ülkelerde 1970'li yıllardan itibaren ticari ürünlere getirilen kısıtlamalar sonucu belirgin olarak düşmüştür. Gelişmekte olan ülkelerde ise koroziv madde alımı toplum sağlığını tehdit eden bir sorun olmaya devam etmektedir. Sodyum hidroksit (NaOH)

ülkemizde özellikle Akdeniz ve Ege bölgelerinde sabun üretimi için kullanılmakta ve açık olarak granüler formda satılmaktadır. Yetkisiz kişilerce üretilen ve etkisini artırmak için içerisine hesapsızca NaOH eklenen sodyum hipoklorit, tıkanan lavaboları açmak için kullanılan NaOH ve potasyum hidroksit (KOH) içeren kristaller ve alkali içeren piller ülkemizde sıklıkla özofagus yanığına yol açan diğer maddelerdir. Tehlikeleri bilindiği halde üzerinde hiçbir uyarı bulunmayan bu maddelerin serbest satışını yasaklayan kanunlar ülkemizde henüz yapılmamıştır. Bu yönde bir girişimin olmaması nedeniyle de KÖY ve ilişkili komplikasyonlarının artarak devam edeceğini söylemek mümkündür (3,4).

Tamamen önlenabilir bir durum olmasına karşın içilen kostik madde cinsi, formu, derişimi, miktarı ve temas süresine göre değişen şiddette oluşan kimyasal özofagus yanıkları, nadir de olsa ölümlü sonuçlanabilen komplikasyonlar doğurabilmektedir. Gelişen komplikasyonlar arasında en önemli ve tedavisi zor olanı özofagus striktürüdür. Çok başarılı olmamakla beraber uzun süren tedavi ve rehabilitasyon, hastanın defalarca hastaneye yatarak cerrahi girişime maruz kalmasına, hasta ve ailesinde ciddi psiko-sosyal yaralanmaya yol açmasının yanısıra, ekonomik yönden de maliyet gözardı edilemeyecek boyutlara ulaşabilmektedir.

Koroziv özofagus yanığı sonrası gelişen darlıkların tedavisi ile ilgili tarihçe 1700'lü yılların başlarına dek uzanmaktadır. O yıllarda anterograd özofagus dilatasyonu amacıyla yağlanmış balina kemiği gibi ilkel enstrümanlar kullanıldığına dair bilgiler bulunmaktadır. Goodyear'ın 1837 yılında devrim niteliğindeki buluşuyla kauçuk maddesinin sertleştirilebilmesi, ilk kauçuk

dilatörlerin üretilmesine olanak tanıdı. Ondokuzuncu yüzyılda sadece kronik darlıklar tedavi edilebilmekteyken, 1895 yılında bizmut macununun bulunmasıyla kontrastlı radyolojik çalışmaların yapılabilmesi ve 1902 yılında Chevalier Jackson'un ilk distalden aydınlatmalı özofagoskopu icat etmesiyle koroziv özofagus yanıklarında yeni bir dönem başladı. Artık özofagus yaralanması ile başvuran hastalara erken dönemde tanı konuluyor, explore ediliyor ve tedavilerinde yeni yöntemler uygulanabiliyordu. Antibiyotiklerin 1940'larda, steroidlerin de 1950'lerde tedaviye eklenmesi ve yaralanmanın erken dönemlerinde "profilaktik dilatasyon" yapılmaya başlanması ile darlık olgularının insidansında belirgin azalma olduğu gözlemlendi (1).

Son 50 yıl içinde araştırmacıların koroziv özofagus yanığını takiben gelişen striktürü önlemeye yönelik çok sayıda çalışmaları olmuştur. Mekanik ve farmakolojik olarak ikiye ayırabileceğimiz yöntemlerin geniş serilerdeki tartışmalı sonuçları, hangilerinin üstün olduğu konusuna açıklık getirememiştir. Mekanik yöntemlerin amacı, yutulan maddelerin özofagusun daralmış lümeninden geçişine izin verecek genişlemeyi sağlamaktır. Bu amaçla anterograd ya da retrograd dilatasyon gibi yöntemler veya stent uygulamaları denenmiştir. Farmakolojik yöntemlerin amacı ise; özofagus yaralanması sonrası dönemde gelişen inflamasyonu baskılamak ya da iyileşme döneminde özofagus duvarında striktüre neden olan kollajenin üretimini azaltmak veya depolanmasını etkilemektir. Bu amaçla steroidler, kemoterapötik ajanlar, latirojenler ve çok sayıda diğer farmakolojik ajanlar klinik ve deneysel olarak kullanılmıştır. Ancak yukarıda sözü edilen yöntemlerin hiçbirinde tam anlamıyla istenilen klinik başarı elde edilememiştir. Başarısızlığın en önemli

nedenlerinden biri insan özofagusunda kontrollü klinik çalışma yapmanın henüz imkansız olmasıdır. Deney hayvanlarında ve değişik yanık modellerinde elde edilen sonuçların kliniğe uyarlanması da her zaman mümkün değildir.

Yapısının çok özel olması, yerini tutacak bir organ olmaması ya da sentetik materyalin henüz bulunmamış olması nedeniyle özofagus patolojileri cerrahlar için hala çözüm bekleyen bir sorundur. Bu deneysel tez çalışmasının amacı; antiproliferatif, antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri bulunan Propolis ekstraktı Caffeic Acid Phenethyl Esther (CAPE) ve özofagus üzerinde koruyucu ve iyileştirici etkileri bildirilen Epidermal Growth Factor'ün (EGF) rat özofagusunda koroziv özofagus yanığı sonrası striktür gelişimini önleyici etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Bu iki ajanın ortak avantajı, alınacak olumlu sonuçlarla her ikisinin de klinikte uygulanmasının mümkün olmasıdır.

GENEL BİLGİLER

ÖZOFAGUS

EMBRYOLOJİ

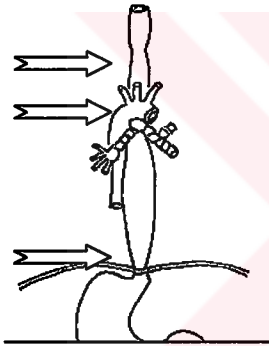
Embriyo yaklaşık 4 haftalık olduğunda, faringeal barsakla önbarsağın birleşim yerinin ventral duvarında "solunum divertikülü" (laringotrakeal oluk) belirir. Bu divertikül, önbarsağın dorsal kısmından "özofagotrakeal septum" adı verilen yapıyla ayrılır. Bu şekilde önbarsak, respiratuar primordium olarak tanımlanan bir ventral ve "özofagus" denilen bir de dorsal parçaya bölünmüş olur.

Başlangıçta boyu çok kısa olan özofagus, kalp ve akciğerlerin aşağı inişiyile hızlı bir şekilde uzar. Çevre mezenkim dokusundan meydana gelen dıştaki kas tabakasının üst 2/3 kısmı çizgilidir ve vagus siniri ile innerve edilir. Alt 1/3'ü ise düz kastan oluşmuştur ve splanknik pleksustan innerve olur (5,6,7,8).

ANATOMİ

Özofagus, krikoid kıkırdak seviyesinde farinksin alt ucundan başlayıp, mediasten ve diyaframı geçtikten sonra kardiya bölgesinde mideyle birleşen dinamik, müsküler ve tübüler bir organdır. Başlıca görevi ağız yoluyla alınan maddelerin mideye kadar taşınmasını sağlamaktır. Anatomik olarak

faringoözofageal, servikal, torasik ve abdominal kısımlardan oluşur. Krikoid kıkırdağın alt kenarında 6. servikal vertebra seviyesinde başlayıp, 10. veya 11. torakal vertebra seviyesinde mide ile birleşir. Bu nokta göğüs ön duvarında processus xiphoideusun tabanına rastlamaktadır. Özofagusun uzunluğu yetişkinde 25-30 cm, yenidoğanda ise 9-10 cm'dir. Diş kavisinden mideye kadar olan mesafe ise; yetişkinde 40-45 cm, yenidoğanda ise; 18 cm'dir. Yetişkinlerde boş özofagusun genişliği 1-1.5 cm, hava veya başka bir madde ile doldurulduğu zaman 2.5-3 cm kadardır. Duvar kalınlığı ise 3-4 mm dir. Özofagusun normal yapısında üç yerde fizyolojik darlık vardır (Şekil 1).



Şekil 1: Özofagusun anatomik darlıkları

Birinci darlık servikal darlık olup, üst özofagus sfinkteri görevini yapmaktadır ve özofagusun en dar yeridir. Krikoid kıkırdağ seviyesinde krikofaringeal kasın özofagus etrafında bir halka yaparak aynı kıkırdağa tutunması ile oluşmuştur. Özofagusun sirküler kas tabakasının da bu sfinkter ile devamlılığı vardır. Üst özofagus sfinkterinin görevi lümen içindeki maddelerin

oral kavite ve larinkse regürjitasyonunu engelleyerek, bireyi boğulma ve aspirasyondan korumaktır. İkinci darlık ise bronkoartik darlıktır. Trakea bifurkasyonu hizasında, sol ana bronş ve arkus aortikusun özofagusu çaprazladığı yerde bu oluşumların yaptığı basınç etkisiyle meydana gelmiştir. Üçüncü darlık yetişkinlerde kardiyadan yaklaşık 3 cm yukarıda, özofagusun torakstan abdomene geçişi sırasında diyafragma seviyesinde bulunur. Düz kasta oluşan bu bölgeye alt özofagus sfinkteri adı verilir, ancak gerçek bir sfinkter yapısında değildir. Mide ve özofagus arasında bir yüksek basınç zone

olan bu sfinkter, mide içeriğinin özofagusa reflüsünü önleyen en önemli oluşumdur. Normal yetişkinde özofagustan mideye geçiş için 3 cm su basıncı yeterliyken, mideden özofagusa reflünün gerçekleşebilmesi için 100 cm'lik su basıncı gereklidir.

Tarif edilen her üç fizyolojik darlığın klinik açıdan önemi; yanıklar, yabancı cisimler ve karsinomalar gibi özofagus patolojilerinde bu bölgelerin en sıklıkla etkilenen bölgeler olmalarından kaynaklanmaktadır.

Özofagus duvarında bulunan kaslar içte sirküler ve dışta longitudinal olarak düzenlenmiştir. Kas liflerinin bu yapısı, peristaltik kontraksiyonların luminal içeriklerin mideye geçişini daha etkili bir şekilde yapmasına yardımcı olmaktadır.

Özofagusun kas lifleri: İki tiptir.

1. Çizgili kas lifleri: Üst özofagus sfinkteri ve özofagusun proksimal 1/3 kısmında bulunur. Çizgili kas olmasına rağmen istemli kontraksiyon kontrolü sınırlıdır. Çoğunlukla otonomik kontrol altındadır.
2. Düz kas lifleri: Özofagus distaline inildikçe düz kas fiberlerinin sayısında artış görülür. Özofagusun distal 1/3 'ü ise sadece düz kas lifleri içermektedir. Bu fiberler tamamen enterik ve otonomik sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir.

Özofagusun sinirleri: Kas yapıları ile paraleldir. Proksimal özofagusun çizgili kaslarının motor inervasyonu beyin sapından köken alan Vagus sinirinin motor lifleri ile sağlanmaktadır. Her motor sinir lifi, direk olarak aktive ettiği çizgili kas lifinde sonlanır. Distal özofagusun düz kaslarının otonomik inervasyonu ise parasempatik ve sempatik sinir sistemleri tarafından

sağlanmaktadır. Özofagusun tüm parasempatik girişlerini de Vagus siniri sağlamaktadır. Myenterik pleksus (Auerbach pleksusu) ise, müsküler tabakanın motor aktivitesini kontrol etmektedir. Bu sinir ağı özofagusun sirküler ve longitudinal müsküler tabakalarının arasında yer almaktadır. Submukozal pleksus ise özofagus boyunca dağınık olarak yerleşmiştir.

Özofagusun damarları:

a) Arterler: Arteria thyreoidea inferior, aorta thoracica, arteria gastrica sinistra, ve arteria phrenica sinistra oluşturur. Özofagusun servikal ve abdominal kısımları özofagus boyunca giden damarlar nedeniyle beslenme bakımından zengindir. Ancak torasik kısım aortadan gelen özofageal dallarla segmental olarak beslendiği için kanlanması en zayıf bölgedir.

b) Venler: Tela submukozada zengin bir aç meydana getirirler ve bir kısmı vena thyreoidea inferior, vena azygos ve hemiazygos aracılığıyla vena cava superiora dökülürler. Diğer bir kısmı vena gastrica sinistra aracılığı ile vena portaya dökülür.

c) Lenf damarları: Kısmen derin boyun lenf düğümlerine, kısmen de mediastinal lenf düğümlerine giderler (5,9-14).

HİSTOLOJİ

Farinks ile mide arasında bulunan özofagusun lümeni gıda ve su geçişi sırasında geniş ve düzgün, bunun dışında muskülaris mukoza kaslarının kontraksiyonlarıyla oluşan mukoza kıvrımları nedeniyle küçük ve düzensizdir.

Özofagusun ayrı ayrı tanımlanmış  histolojik tabakası bulunur:

A- Tunika Mukoza

a) Lamina Epitelyalis: Kalın, çok katlı, yaklaşık 25 hücre tabakası olan yassı epiteldir. Epitelde keratinizasyon ve en yüzeysel hücrelerde aşırı yassılaşıma olmaz. Epitel hücreleri fazlaca aşınmaya uğradığından bazal hücrelerin mitozu ile 2-3 günde bir sürekli yenilenir. Midenin kardiya bölgesine girişte özofagusun çok katlı yassı epiteli Z-hattı (skuamo-kolumnar bileşke) adı verilen bölgede aniden kolumnar epitele dönüşerek mide ile özofagus mukozaları arasındaki sınır belirlenir. Normal bireylerde Z-hattı alt özofagus sfinkterinin bulunduğu seviyededir.

b) Lamina Propria: Esnekliği az, hücreden fakir gevşek bağ dokusudur. En üst ve en alt bölümünde, mide kardiya bezlerine benzer musin salgılayan bezler (özofagial kardiak bezler) bulunur. Birleşik-tübüler yapıdaki bu bezlerin duktusları çevresinde az sayıda lenfosit ve dağınık olarak küçük lenfatik nodüller bulunur.

c) Muskülaris Mukoza: Özofagusun 1/3 üst bölümünde bulunmaz. Daha alt bölümlerinde yalnızca longitudinal seyirli düz kas fibrilleri görülür. Sirküler tabaka yoktur. Sindirim sistemindeki en kalın muskülaris mukoza özofagustadır.

d) Submukoza: Kollajen ve elastik fibrillerden zengin, kalın, gevşek bağ dokusudur. Organ boş iken mukoza ve submukoza longitudinal olarak kıvrılır ve gıda geçişi sırasında kalınlığı azalır, mukoza kıvrımları da düzelir. Elastik yapısı bu işe uygundur. Bu tabakada tüm özofagus boyunca gerçek özofagial bezler (submukoza bezler) bulunur. Küçük, bileşik tübülo-alveoler bezlerdir. Çoğu muköz, azı seröz olan asinüslerin sayıları değişkendir (60-740).

Özofagusun üst yarısında daha çoktur. Özofagus lümenine açılan duktusları prizmatik epitelle döşelidir.

Gıdalar özofagustan herhangi bir sindirime uğramaksızın hızla geçer. Muköz bezlerin salgıladığı mukusun görevi mukozayı nemlendirmek, kayganlaştırmak ve korumaktır. Ayrıca soğuk ya da sıcak gıdalar geçişleri sırasında mide için uygun ısıya kavuşur. Submukozada büyük kan damarları, lenfatikler ve submuköz sinir pleksusu (Meissner's) bulunur.

B- Tunika Muskularis

Kalın kas tabakası gıdanın mideye iletilmesinde rol oynar, baş aşağı durumdayken bile yutma işlemi musküler tabaka kontraksiyonlarıyla yer çekimine karşı gerçekleşebilir. İki çeşit olan kaslar içte sirküler, dışta longitudinal seyirlidir.

Özofagusun 1/3 üst bölümünde kaslar çizgilidir. Orta bölümde düz ve çizgili karışık, en altta ise düz kaslar bulunmaktadır. En alt bölümde iç ve dış tabakalanma çok düzenlidir. İki tabaka arasındaki bağ dokusu içerisinde küçük otonomik ganglionlar (Auerbach) yer alır.

C- Tunika Adventisya

Organı .gevşekçe çevre dokulara bağlayan gevşek bağ dokusudur. Diyafragmanın altındaki kısa abdominal özofagusu ise periton (seroza) sarmaktadır (2,10,15-24).

KOSTİK ÖZOFAGUS YANIKLARI

PATOFİZYOLOJİ

Özofagusun travmaya en az toleransı olan ve komplikasyonların tedavisi cerrahlar için en fazla zorluk teşkil eden organlardan biri olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Özellikle çocuklar tarafından oral yoldan alınan kimyasal maddeler sıklıkla özofagusta yaralanmaya yol açabilmektedir. Alınan kimyasal maddenin cinsi, fiziksel şekli, miktarı, pH'sı, doku ile temas süresi gibi faktörler hasarlanmanın şiddetini ve kaderini belirlemektedir. Gastrointestinal sistemde sıklıkla kimyasal yanık oluşturan maddeler ve ticari formları Tablo 1'de gösterilmiştir (4).

Tablo 1. Kimyasal yanık oluşturan maddeler ve ticari şekilleri.

KOSTİK MADDE	CİNSİ	TİCARİ ŞEKİL
Asitler	Sülfürik	Piller Endüstriyel temizleyiciler Metal kaplama
	Oksalik	Tiner Metal temizleyiciler
	Hidroklorik	Çözücüler Metal temizleyiciler Lavabo,tuvalet temizleyiciler Pas çözücü bileşikler
Alkaliler	Fosforik	Tuvalet temizleyiciler
	Sodyum hidroksit	Sabun yapımı, temizlik maddeleri Lavabo açıcılar Disk piller
	Potasyum hidroksit	Fırın temizleyiciler Disk piller Toz deterjanlar
Amonyak	Sodyum karbonat	Sabun üretimi Meyve kurutma işlemi Ev temizleyicileri
	Ticari amonyak (Amonyum hidroksit)	
Deterjanlar (Ağartıcılar)	Sodyum hipoklorit	Çamaşır suları, temizleyiciler
Protoplazmik zehirler(Alkaloid asitler)	Sodyum polifosfat	Endüstriyel deterjanlar
	Asetik asit	Turşu yapımı
Condy Kristalleri	Formik asit	
	Potasyum permanganat	Dezenfektan, saç boyaları

Çocuklarda gerçekleşen kostik yaralanmanın patolojisi ile ilgili bilgilerin çoğunluğu yetişkinler ve hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalardan elde edilmiştir. Kuvvetli asit ya da alkali ile kontak sonrası mukozada hasarlanma saniyeler içinde başlar. Asitik ya da alkali ajanların yaptığı hasar oluşum ve sonuç bakımından birbirlerinden farklıdır. Asit alımında mukozada koagülasyon nekrozu, sert nedbe formasyonu ve genellikle sınırlı mukoza penetrasyonu görülür. Alkali madde alımında likéfaksiyon nekrozu ile beraber doku penetrasyonu ve sonrasında epitel ve submukozanın kas tabakasına kadar bütünlüğünün bozulduğu görülür. Oluşan gevrek ve soluk renkli nedbe tabakasının altında doku hasarlanması alkali madde nötralize oluncaya kadar devam eder. Hasarlanma öncelikle özofagusun daraldığı ve yakıcı maddenin tutulduğu seviyelerde görülür (krikoözofageal darlık, midözofagus ve özofagogastrik bileşkenin hemen üzerinde). Kristal halde bulunan maddeler genellikle orofarinkste tutulduğu ya da dışarı atıldığı için sıklıkla bu bölgede lokal yanıklar oluşur. Sıvı formdaki maddeler ise hızla orofarinksten aşağı geçerek tüm özofagus boyunca yanığa sebep olabilirler. Ancak çocuklarda içilen madde miktarı genellikle azdır ve yanlışlıkla içilen yakıcı madde farkedilerek dışarı atılmaya çalışılır. Bu sırada ağız, farinks ve üst özofagus epiteli ile kimyasal reaksiyona girerken genellikle yutulan madde midözofagus seviyelerine geldiğinde nötralize olmuştur. Alkali madde farinkse girer girmez krikofaringeus şiddetle kasılır ve motilite bozulur. Bu olay gecikmiş boşalmaya hatta gastrik regürgitasyona yol açar. Alkali madde saniyeler içerisinde özofagus mukozasında, submukozada ve muskularis

mukozada likefaksiyon nekrozuna yol açar. Alkali maddelerin vücut dokularına hızla yayılabilme özelliği, içerdiği hidroksil radikalının nükleik asit, protein ve fosfolipid gibi esansiyel intrasellüler partiküllerde bulunan serbest hidrojen iyonuna hızla bağlanmasından kaynaklanır. İlk saniyelerde muskularis mukozaya kadar diffüze olan alkali madde, yağları ve proteinleri denatüre eder ve damarlarda tromboza yol açar. Doku hasarı ödem, lökosit infiltrasyonu ve şiddetli inflamatuvar reaksiyon başlatır. İnce damarların trombozu alkali hasarın karakteristik özelliğidir ve nekrotizan etkiyi artırır. Hidroksit konsantrasyonu fazla ise, transmural penetrasyon hızla ilerleyerek özofagusun kas duvarında da nekroza yol açar. Perforasyon gelişebilir ve mediasten, trakea, ana bronşlar, büyük damarlar, hatta periton gibi periözofageal dokular yaralanabilir (2,3,25).

Çeşitli serilerde kostik madde içenlerin %18-42'sinde değişen şiddette özofagus hasarı olduğu gösterilmiştir (4,26-29). Başka bir seride ise granüler madde içenlerde özofageal striktür gelişme sıklığı %5'in altında bildirilmiştir (2).

Özofagus yanığının olduğu ilk 24 saat içerisinde (erken akut faz) özofagus duvarında hemoraji, tromboz ve şiddetli inflamatuvar yanıtla beraber oluşan ödem lümeni daraltır, hatta tıkayabilir. Kırksekiz saatten sonra submukozal damarların trombozu lokal nekroz ve gangrene yol açar. Bakteriyel kontaminasyon ile küçük intramural abseler oluşmaya başlar. Yanık sonrası 4-7. günler arasında mukozal nekrozun döktüğü, fibroblastik aktivitenin arttığı, ödemin azaldığı ve neovaskülarizasyonun başladığı görülür. Bu erken reparatif ya da subakut dönem ikinci hafta boyunca da sürmeye devam eder. Bu süre içinde başlayan inflamatuvar yanıt trombosit agregasyonu, kapillerlerin

genişlemesi, permeabilite artışı ve önce polimorfonükleer lökositlerin, daha sonra monositlerin yanık sahası etrafında birikmesi ile karakterizedir. Monositler makrofajlara dönüşerek ortamdaki yıkım ürünlerini ve bakterileri fagosite ederken diğer yandan da kollajen sentezinde rol oynarlar. İkinci haftanın sonuna doğru, akut inflammasyonun gerilemesi ile ödemin azaldığı ve neovaskülarizasyon için uygun zemin hazırlandığı görülür. Bu sırada fibroblast proliferasyonu iyice belirginleşmiş ve kollajen üretilip depolanmaya başlamıştır. Vücuttaki dokuların fiziksel dayanıklılığında ve stabilitesinden sorumlu olan kollajen aynı zamanda yanık yarasının iyileşmesi sonucu ortaya çıkan striktürün de sebebidir. Striktürün fiziksel özellikleri sentez edilen kollajen miktarına, liflerin örgü dokusuna ve moleküller arasındaki kovalent bağların sayısına bağlıdır. Striktürün kaderini tayin eden bir diğer faktör ise yara kontraksiyonuna neden olan myofibroblastlardır. Fibroblastlara benzeyen, ancak düz kas dokusu içeren myofibroblastlar iyileşen yarayı büzerken diğer yandan biriken kollajende pozisyonun korunmasına yardım eder. Kontraksiyon sonucu küçülen yara yüzeyi, epitelizasyonun daha hızlı gerçekleşmesini sağlar. Vücudun iyileşme için kullandığı bu fizyolojik mekanizma, özofagus gibi lümenli organlarda ise daralmaya neden olmaktadır. Özellikle tüm kadranların ve musküler tabakanın derinlemesine hasarlandığı yanıklarda iyileşme sonrasında ortaya çıkan nedbe kontraksiyonu lümeni daraltmakta, veya tamamen kapatabilmektedir.

Yanık oluşumundan sonraki üçüncü ile altıncı haftalar arasında özofagus lümenindeki reepitelizasyon tamamlanır. Bu süre içerisinde de özofagus lümenini daraltan ya da tamamen oblitere eden epitelyal adezyonlar

görülebilmektedir. Yaklaşık 21. günde olgunlaşmaya başlayan kollajen depolanması ile striktür belirgin hale gelir. Bu günler içerisinde biriken kollajen moleküllerinin arasındaki çapraz bağlar yumuşaktır. Oluşan darlığın matür fibröz doku haline gelmesi 3 ay ile bir yıl arasında gerçekleşir. Yaranın yeniden şekillenebilmesi ise yıllarca sürebilir. Özofagus kas tabakası nekroze olduktan sonra bu tabakanın yeniden rejenere olması mümkün değildir. İyileşme sadece fibröz doku replasmanı ile gerçekleşir. Böyle bir durumda beklenebilecek en iyi gelişme luminal yüzeyin reepitelizasyonudur (1-4).

KLİNİK

Kostik madde içen çocukların çoğunluğu ağır olmayan bulgularla başvurmaktadır. Olguların yaklaşık %25'inde belirgin objektif semptomlar görülür (4). Çocukların genellikle küçük yaşta olmaları ve aile gözetiminden uzaktayken gerçekleştiği için olay hakkında detaylı bilgi almak sıklıkla mümkün değildir. İçilen maddenin özelliği ve miktarı tüm prognozu etkileyeceği için aileden bu konuda yardım istenmelidir.

Kristal yapıdaki alkali maddeler nemli yüzeylere yapışarak şiddetli ağrıya yol açtıklarından sıklıkla hemen farkedilerek tekrar ağız yolu ile dışarı atılırlar. Bu nedenle kristal madde ile oluşan yanıklar öncelikle orofarinks ve üst özofagus segmentlerinde lokalizedir. Sıvı formdaki maddeler ise orofarinks hızla geçtiği için nadiren bu bölgede yanık görülmeyebilir. Oral kavitede yanık görülmesi kostik madde içildiğini destekleyen önemli bir bulgudur. Ancak özofagus hasarının şiddetini göstermesi bakımından güvenilir bir bulgu değildir. Orofaringeal bölgede objektif bulgular olmaksızın bir kaynağa göre olguların

%0-10'unda, bir diğesinde ise %10-30'unda özofagusta şiddetli yanık oluştuğu gösterilmiştir (2,4). Alkali içeren küçük saat pilleri derin alkali yanık ile beraber termal yanığa da yol açabilirler.

Orofaringeal bölgedeki yanık; inflamatuvar mukozal ödem, hiperemi, ağız ve retrosternal yöne yayılan şiddetli ağrı ile karakterizedir. Beraberinde sıklıkla taşikardi ve ajitasyon mevcuttur. Salya akıntısı veya yutma güçlüğü posterior faringeal veya üst özofagusta ciddi hasar oluştuğuna işaret eder. Posterior faringeal veya laringeal ödem, ya da kostik maddenin havayollarına aspire edilmeşi üst havayolunda obstrüksiyona yol açabilir. Respiratuar semptomlar ilk 24 saat içerisinde ortaya çıkmayabilir. Bu nedenle kostik madde alımı öyküsü olan bütün olgular ilk gece hastanede gözlem altında tutulmalıdır. Daha az sıklıkla ise özofagus perforasyonu sonucu mediastinit, peritonit veya şok oluşabilir. Ciddi ağrı, solunum sıkıntısı, taşikardi, ani yükselen ateş, lökositoz, abdominal hassasiyet ve gelişen şok tablosu yanığın şiddetli olduğunun ve organ perforasyonu ile beraber ölümcül komplikasyonların da geliştiğinin habercisidir (3,4,16,25).

TANI

Yukarıda da belirtildiği gibi hastadan ve ailesinden detaylı bir öykü almak her zaman mümkün değildir. Aileden öncelikle içilen maddenin cinsi, hatta kendisi istenerek, içilen maddenin kimyasal özellikleri öncelikle belirlenmelidir. Koroziv olduğuna inanılan her madde, özofagusa zarar verecek yapıda olmayabilir. Eğer içilen maddenin alkali ya da asidik kuvveti fazla ise, aydınlatılması gereken ikinci durum çocuğun bu maddeyi içip içmediği, içtiyse

miktarı ve yutup yutmadığının değerlendirilmesidir. Dudak, ağız ve orofarinkste eritem, ödem, yutma zorluğu, aşırı sekresyon klinisyenin dikkat etmesi gereken noktalar dır. Koroziv madde alımında erken tanı ve tedavi prognozu etkileyen önemli faktörlerdendir. Ek olarak hastada özofagus yaralanması olmadığının gösterilmesi, gereksiz hospitalizasyon ve tedavi girişimlerini de önleyecektir.

Tanı koydurucu ilk ve en önemli girişim, tercihen ilk 12-24 saat olmak üzere ilk 48 saatte yapılan özofagoskopidir. Daha önce de anlatıldığı gibi hastanın bulgu ve semptomları yanığın derecesini gösteren güvenilir kriterler değildir. Bu nedenle özofagoskopi özofagus yanığının varlığını direk olarak görmek için yapılır. Özofagoskopi kostik madde alımından hemen sonra yapılmamalıdır. Hastanın midesinin dolu olması ve oluşacak regürjitasyon ile özofagus ikinci kez yaralanabilir. Hem insani nedenlerden dolayı, hem de özofagusa daha fazla zarar vermemek için özofagoskopi mutlaka genel anestezi altında yapılmalıdır. Yine özofagusa daha az zarar vereceği ve gastrointestinal sistemin distal kısımlarını da değerlendirme imkanı verdiği için rigid yerine fleksibl özofagoskop tercih edilmelidir. Hastada stridor ile beraber faringeal yanık bulguları varsa, havayolu obstruksiyonunu artırma riski nedeniyle erken özofagoskopi kontrendikedir. Bu gibi durumlarda üst solunum yollarını değerlendirmek için indirek fiberoptik laringoskopi yapılmalıdır.

Özofagoskopinin amacı hastada özofagus yanığının olup olmadığını görmektir. Eğer özofagus yanığı gözlenmemişse, hastaya ağız yanıkları dışında tedaviye gerek yoktur ve hasta taburcu edilebilir. Kostik madde içme öyküsü bulunan çocukların %75-80'i bu gruba girmektedir. Özofagoskopide ilk ciddi

yanık lezyonunun görüldüğü noktada durulmalı, perforasyon riski nedeniyle daha ileri gidilmemelidir (1-4,16,25).

Özofagoskopide yanığın derinliğini tam olarak gözlemek mümkün değildir. Ancak özofagus yanığının şiddeti mutlaka değerlendirilerek derecelendirilmelidir. Pratiğe her zaman yansımaya da, yanığın derecesi hastanın uzun dönem sonuçları hakkında faydalı bilgiler verebilir. Bu amaçla sık kullanılan bir sistem Tablo 2'de gösterilmiştir (4).

Tablo 2. Yaralanma şiddetinin endoskopik olarak evrelendirilmesi.

Evre 0	Normal
Evre I	Mukozal ödem ve hiperemi
Evre IIa	Frajil, hemorajik mukoza; erozyon, eksuda ya da beyazımsı membranlar, yüzeysel ülserler
Evre IIb	Evre IIa + belirgin derin ya da sirkumferensiyal ülserler
Evre IIIa	Küçük, dağınık nekroz alanları, kahverengi-siyah veya gri renkli alanlar
Evre IIIb	Yaygın nekroz

Yukarıda belirtilen sınıflama sistemi kesin sınırlar vermemesi ve prognoz açısından kesin olarak bilgilendirmemesine rağmen, yanığın tarif edilmesinde ve şiddeti hakkında kabaca fikir vermekte fayda sağlamaktadır.

Radyolojik çalışmalar, özellikle akut komplikasyonların değerlendirilmesi için tanıda yardımcıdır. Postero-anterior ve lateral toraks grafileri ile ayakta direk karın grafileri akciğerler ve mediasteninin değerlendirilmesi ve özofagus ya da mide perforasyonunun tanınmasında önemli bilgiler sağlar. Eğer hastada ateş, sistemik sepsis ve üst gastrointestinal sistem bulguları ile beraber perforasyon şüphesi varsa, suda çözünen kontrast madde ile yapılan özofagogram perforasyonu göstermek için faydalı olabilir. Kontrastlı özofagogram endoskopi ile değerlendirilemeyen özofagus segmenti

hakkında bilgi sahibi olmak, motiliteyi gözlemek, mukozal ya da transmural yaralanmanın ciddiyetini görmek ve ileri dönemlerde iyileşmenin seyrini değerlendirmek için faydalı bilgiler vermesine rağmen, akut dönem yerine 10-14. günlerden sonra yapılması önerilmektedir. Bu nedenle kontrastlı çalışmalar, tanı konulmasından ziyade hastanın takibi ve uygun tedavi yöntemlerinin seçilmesinde yardımcı olmak amacıyla kullanılmaktadır (3,4).

TEDAVİ

Geçen yüzyıldan bu yana KÖY de tedaviye yaklaşım teknolojinin de ilerlemesi ile sürekli değişmekte ve bu konuda önemli gelişmeler kaydedilmektedir. Koroziv madde alımında tedavilerin kronolojik sınıflaması Tablo 3'te gösterilmiştir (1).

Tablo 3. Koroziv madde alımında tedavilerin kronolojik sınıflaması.

1800 - 1900	Akut faz Latent faz Kronik faz	Destek tedavisi Bekleme dönemi Kör dilatasyon, gastrotomi ile veya gastrotomisiz (yüksek mortalite- en az %50)
1900 - 1925	Akut faz Latent faz Kronik faz	Destek tedavisi Bekleme dönemi Direk özofagoskopik bujinaj, guide ile veya kör bujinaj
1925 - 1950	Akut faz Latent faz Kronik faz	Destek tedavisi, erken kör bujinaj Lokal özofagoskopi Direk özofagoskopik bujinaj, guide ile bujinaj, gastrotomi ile Tucker retrograd bujinajı
1940'lı yıllar	Bütün fazlarda	Antibiyotik kullanımı
1950 - 1960	Akut faz Latent faz Kronik faz	Destek tedavisi, steroidler, antibiyotikler, erken anterograd bujinaj, erken özofagoskopi Anterograd dilatasyon Gastrotomi ile retrograd dilatasyon, Tucker veya Plummer Baretto guide'lı teknik, cerrahi rekonstrüksiyon
1960 - 1974	Akut faz Latent faz Kronik faz	Sadece destek tedavisi ya da steroid + antibiyotik + özofagoskopi Anterograd dilatasyon ya da steroid + antibiyotik tedavisine devam Anterograd dilatasyon, guide ile veya gastrotomi ile Tucker retrograd dilatasyonu, striktüre steroid injeksiyonu, özofagusun cerrahi rekonstrüksiyonu

Tedaviye yaklaşım konusunda yapılan gelişmeler, yeni tartışmaları da beraberinde getirmektedir. Günümüzde tedaviye yaklaşım aşamalı olarak yapılmaktadır. Akut fazda akut inflamasyon patolojisinin temel ilkelerine ve ölümcül komplikasyonların tedavisine yönelik uygulamalar ön plana çıkarken, kronik fazda tedavi, gelişmiş komplikasyonlara yönelik yapılmaktadır.

I - Akut Faz:

Yakıcı madde alındıktan sonra hasar gerçekleştiği ve artık geri dönüşümü olmadığı için erken akut dönemde tedavinin ana ilkesi hastanın daha fazla zarar görmesine engel olmaktır. Bu amaçla bilinçsiz girişimlere engel olmak ve iyileşmenin optimal şartlarda gerçekleşebilmesi için uygun destek tedavisinin verilmesi gereklidir.

Hasta görüldüğünde yapılması gereken ilk girişim solunum yollarının kontrolü ve açıklığının sağlanmasıdır. Öncelikle başa pozisyon verilmeli, farinks aspire edilmeli ve solunumun devamlılığı için gerekiyorsa trakeostomi yapılmalıdır. Daha sonra damar yolu açılarak eğer varsa sıvı açığı karşılanmalıdır. Oral yoldan beslenme kesilmeli ve hasta kesinlikle kusturulmamalıdır. Yutma güçlüğü çeken çocuğa nazogastrik tüp takmaya çalışılmamalıdır. Bu yönde yapılan girişim hasarlanmış mukozaya daha çok zarar verebilir. Gastrointestinal sistem steril bir ortam olmadığı için mukozal hasarlanma sonucu gelişebilecek infeksiyon riskini azaltmak için antibiyotik başlanmalıdır. Solunum sistemine aspirasyon ya da özofageal perforasyon şüphesi varsa kullanılacak antibiyotiklerin spektrumu geniş tutulmalıdır. Özellikle özofagus yanıklarından sonra gelişen infeksiyonun, inflamasyon şiddetini artırmakta ve iyileşme döneminde nedbe birikimini, dolayısıyla striktür

oluşma riskini artırdığı bir çok çalışmacı tarafından bildirilmiştir. Bu yüzden antibiyotik tedavisine epitelizasyon tamamlanıncaya kadar devam edilmesi önerilmektedir (3,4).

Yanık sonrası ilk 48 saat inflamasyonun en şiddetli dönemidir. Ciddi olgularda intraluminal ödem nedeniyle hastalar kendi sekresyonlarını dahi yutamayabilirler. Sık yapılacak orofaringeal aspirasyon, bu dönemde fazla sekresyonları temizleyerek hastanın rahatlamasına yardımcı olacaktır. Daha sonraki günlerde ödem yavaş yavaş azalmaya başlayacağından, hasta tekrar sekresyonlarını yutmaya başlayabilir. Önce steril su içirilerek özofagusun devamlılığında emin olunduktan sonra IV girişim sonlandırılarak kalori ve proteinden zenginleştirilmiş sıvı diyet yavaş yavaş miktarı artırılarak başlanmalıdır. Bu dönemde hastanın metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilmek ve hastada pozitif nitrojen dengesini sağlamak amacıyla parenteral nutrisyon uygulamasının iyileşme döneminde olumlu sonuçlar verdiği dair görüşler bildirilmiştir (3,30,31).

Yaklaşık 10. gün civarında hastada tekrar yutma güçlüğü başlayabilir. Bu durum aşırı fibroblastik aktivitenin lümeni tıkadığını gösterir ve kötü prognozun habercisidir. Yutma güçlüğü farkedildiğinde en kısa zamanda hastaya ince bir nazogastrik tüp takılması gerekmektedir. Yerleştirilen bu tüp, hem lümenin ortadan kalkmasını önleyecek, hem de enteral beslenmenin devamını sağlayacaktır (3,4).

Özofagusun iyileşmesi genellikle 21. gün civarında tamamlanmış olacaktır. Bu dönemden sonra kronik iyileşme fazı başlayacağından, hem özofagografi hem de genel anestezi altında yapılan özofagoskopi ile özofagus

değerlendirilmelidir. Peristaltizmi kaybolmamış, lümeni açık ve özofagoskopide hafif hiperemi gözlenen olgularda tedavi bitmiş sayılabilir. Ancak bu hastalar en az 3 ay boyunca yakından takip edilmelidir. Darlık gözlenen diğer hastalar ise kronik faz tedavi programına alınmalıdır (3).

Kostik özofagus yanıklarının tedavisinde en çok tartışma yaratan yöntem sistemik steroid uygulamasıdır. İlk defa 1950'li yıllarda deneysel kostik özofagus yanıklarında striktür oluşumunu azalttığı gösterilen steroidler hakkında bu güne dek bir çok çelişkili deneysel ve klinik sonuçlar bildirilmiştir. Antiinflamatuvar steroidler yaranın gerilme gücünü (tensile strength), epitelizasyon hızını ve neovaskülarizasyonu azaltır ve dolaylı olarak yara kontraksiyonunu inhibe ederler. Bu etkiler iki ayrı mekanizma ile oluşur: 1) Steroidler prolil hidrosilaz ve lizil oksidaz aktivitelerini azaltarak kollajen yapımını yavaşlatırken, diğer yandan kollajenaz aktivitesini artırarak yıkımı hızlandırır. Sonuçta oluşan nedbe zayıf ve yumuşaktır. 2) Steroidler doğrudan doğruya inflamasyonu etkilerler. Bu etkinin ancak steroidlerin yaralanmadan sonraki ilk üç gün içerisinde başlanması ile ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Kollajen metabolizmasında inflamasyonun önemli rol oynadığı da bilinmektedir. Ancak steroidler hangi fazda ve hangi dozda (antiinflamatuvar, 30 mg/kg/6saat, ilk 48 saat içinde; antikollajen 2-4 mg/kg/gün, 3-6 hafta süreyle) verilirse verilsin etkisinin daima geridönüşümlü olduğu da çeşitli çalışmacılar tarafından bildirilmiştir (3,4,16,25). Anderson ve ark'nın 1990'da yaptığı geniş prospektif klinik çalışmada steroidlerin striktür oluşumunu önleyici etkisi istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermemiştir (32). Yine birçok retrospektif derlemelerde de steroid tedavisinin ciddi özofagus yaralanmalarında olumlu

etkileri olduğu gösterilememiştir (33,34). Steroid uygulaması kesildikten sonra kollajen moleküllerinin çapraz bağlanması gecikmiş olsa da mutlaka gerçekleşir ve yaranın yine sert, kontrakte nedbe ile sonuçlanır. Antiinflamatuvar dozlar uygulandığında ise yara daha uzun süre açık kalacağından, sekonder infeksiyon riski ve yaranın derinleşme şansı yükselecektir (3).

Sonuç itibariyle, bugün için koroziv özofagus yanıklarının tedavisinde steroid kullanımı birçok klinik tarafından önerilmemektedir. Bu ajanın evre I yaranmalarda gereksiz, daha yüksek evreli yaranmalarda ise yetersiz olduğu düşünülmektedir (35). Steroid uygulamasına taraftar olanlar da tedaviye olabildiğince erken başlayıp, en az 3-4 hafta boyunca kullanılmasını önermektedirler (3,4,16,25).

Koroziv özofagus yanıklarında striktür oluşumunu önlemek amacıyla yapılan deneysel çalışmalarda birçok farmakolojik ajan araştırılmıştır. Bunlar arasında bilinen en kuvvetli osteolatirojen olan Betaaminopropionitril (BAPN) 1970'lerde deneysel olarak özofagus striktürlerinde skatriks kontrolünde etkili bulunmuştur. (3,18,22). Gehanno ve Guedon, 1981'de farelerde D-Penisilinaminin yüksek dozlarda bakır ile birlikte aldehit gruplarını bağlayarak, kollajen molekülünde çapraz bağ formasyonunu engellediğini deneysel olarak göstermişlerdir (20,36). Liu ve Richardson, 1985'te N-Asetilsisteinin kollajen yapımında intermoleküler disülfid bağ formasyonunu bozduğunu öne sürerek farelerde kostik özofagus yanığı sonrasında striktür oluşumu önlemek amacıyla kullanmıştır (37). Küçükaydın ve ark'nın 1987'de sıçanlarda yaptığı deneysel çalışmada Siklofosfamidin kostik özofagus yanıklarında geç dönemde fibrin birikimini azalttığını ve kollajen sentezini belirgin şekilde baskıladığını

göstermiştir. Aynı mekanizmayla çalışan antineoplastik ilaçların kostik özofagus yanıklarında striktür oluşumunu önlemek amacıyla kullanılabileceğini söylemiştir (38). Berthet ve Di Constanzo 1994'te yine sıçanlarla yaptıkları iki ayrı çalışmada Epidermal growth factor (EGF) ve İnterferon gammayı (IFN γ) hem ayrı ayrı, hem de ardışık olarak kullanmış ve özellikle önce EGF, ardından kullanılan IFN γ uygulamalarının koroziv özofagus yanığında rezidüel stenoz oranını belirgin olarak azalttığını göstererek insanda klinik çalışma yapılmasını önermişlerdir (39,40). Demirbilek ve ark 1994'te sıçanlarda koroziv özofagus yanıklarında estradiol ve progesteronun yeni kollajen sentezini inhibe ettiğini göstermiştir (29). Bingöl-Koloğlu ve ark 1999'da yine sıçanlarda koroziv özofagus yanıklarında heparinin striktür oluşumu üzerine etkilerini araştırmış ve heparinin antitrombotik, antikoagülan, endotelyal koruyucu ve yara iyileşmesindeki muhtemel olumlu etkileri nedeniyle striktür formasyonunu azalttığını göstermiştir (41).

II - Kronik Faz:

Kronik faz genellikle 21. günden itibaren başlar. Bu sırada epitelizasyon tamamlanmış ve yumuşak karakterli stenoz oluşmuştur. Ağız, farinks ve servikal özofagus en derişik madde ile temas etseler dahi kural olarak daima iyileşirler. Pasajın hızlı olması ve bu bölgenin kanlanmasının zenginliği yara iyileşmesinin striktür gelişmeden gerçekleşmesine yardımcı olur.

Kronik dönemde ilaç tedavisinin yeri yoktur. Yirmibirinci günde çekilen özofagogram ile özofagus anatomisi ve fizyolojisi ortaya konulduktan sonra hastaya genel anestezi altında özofagoskopi yapılır. Darlık gözlendiğinde lümenin açık tutulması için dilatasyon programı başlatılır (3).

i) Özofagus dilatasyonu: Dilatasyonlar, yaralanmış ve iyileşmekte olan özofagusun remodelizasyonu üzerine etkili olmakta ve yara iyileşmesinin doğal sonucu olan yara kontraksiyonlarını önlemektedir. Onsekiz ve 19. yüzyıllarda özofagus dilatasyonları çeşitli maddelerden yapılmış dilatörlerle anterograd olarak körlemesine yapılmaktaydı. Chevalier Jackson ilk kez 1902'de distalden aydınlatmalı özofagoskopu geliştirdiğinde striktürlerin görülerek anterograd yapılması gerektiğini vurgulamıştır. Tucker 1924'te kendi adını verdiği dilatörlerle gastrostomi yapılan hastalarda retrograd dilatasyonu geliştirmiş ve önemli aşamalar kaydetmiştir (1).

Hasta dilatasyon programına alındığında mutlaka epitelizasyon tamamlanmış olmalıdır. Dilatasyonlar daima genel anestezi altında ve kanamaya, dolayısı ile yeni yaralanmalara yol açmayacak şekilde yapılmalıdır.

1) Dilatör ile dilatasyon: Günümüzde çeşitli isimlerle anılan anterograd veya retrograd kullanım amaçlı dilatörler bulunmaktadır:

a) Retrograd dilatasyon: Bu yolun avantajı, dilatör bir kılavuz yardımıyla mideden farinkse doğru pasif olarak ilerletildiği için dilatörün mide ve özofagusun frajil bölgelerini zedeleme ihtimalinin düşük olmasıdır. Bu yöntemde dilatasyon nispeten daha kolay gerçekleştiği için aşırı bir dilatasyona kayarak skatriksi çatlatma ve perfore etme riski yüksektir. Bu yöntemi kullanmak için hastaya ayrıca gastrostomi yapılması da gerekmektedir.

b) Anterograd dilatasyon: Bu yöntemin emniyetli olması için darlık mutlaka görülmeli ve mukozal harabiyet vermeyecek genişlikte dilatör kullanılmalıdır. Eğer mukoza zedelenecek olursa, tüm yara iyileşme reaksiyonları tekrar başlayacak ve yeni skar oluşumu gerçekleşecektir.

2) Balon dilatasyonu: İlk kez 1981'de London tarafından özofagus darlıklarının tedavisinde kullanılan endoskopik ve radyolojik kontrollü balon dilatasyonu, anterograd ve retrograd dilatasyonların aksiyal itici veya çekici kuvvet uygulamalarından (shearing forces) farklı olarak, daralan segmenti radial ve uniform şekilde genişletmektedir (42). Bu yöntem, çocuklarda bile genel anesteziye ihtiyaç duymadan uygulanabilmesi, özofagusu daha az travmatize etmesi, hastaneye yatış gerektirmemesi, fleksibl özelliği ile darlığın distaline daha kolay geçebilmesi nedeniyle popüler olmuştur (16). Özellikle anastomoz ve izole darlıkların dilatasyonunda etkili olduğu bildirilen bu yöntemin uzun segmentli koroziv özofagus yanıklarında kullanılması ise tartışmalıdır (43,44).

Her hastanın dilatasyon programı vereceği cevaba göre ayarlanmalıdır. Yanık alanında ilk başlarda yumuşak olan kollajen çapraz bağları her dilatasyon ile parçalanarak, zaman içinde skatriks dokusunun olgunlaşması ile çapraz bağlanma durumu da ortadan kalkacaktır. Bu nedenle programın başlangıcında ilk dilatasyonlar sık aralıklarla yapılmalıdır. Tipik olgularda ilk dilatasyonlar ilk 3 ay içinde duruma göre 3 haftada bir, daha sonra sıklık azaltılarak 1, 2 ve 3 aylık aralarla bir yıla kadar yapılması önerilmektedir. Hastalar, yanık sonrası beş yıl boyunca da takipten çıkarılmamalıdır (3,4,16,25).

Yukarıda anlatılan her üç dilatasyon yönteminde de tedavi sırasında ve sonrasında özofagus perforasyonu, trakeoözofageal fistül, mediastinit, ampiyem, peritonit, bakteriyemi veya beyin absesi sıklıkla gelişen komplikasyonlar olarak bildirilmiştir (25). Avanoğlu ve ark 20 yıllık bir dönem içerisinde 1249 hastanın 52'sinde (%4.1) enstrümantasyon nedeniyle özofageal perforasyon oluştuğunu bildirmiştir (45). Karnak ve ark ise 25 yıllık bir dönem içerisinde 195 hastanın

34'ünde (%17.4) enstrümantasyona bağlı özofagus perforasyonu bildirmiştir (46). Bu nedenle özofageal dilatasyon teknikleri her ne kadar striktür tedavisinde önemli yer tutsalar da tamamen masum yöntemler değildir.

ii) İntralezyonel steroid injeksiyonu: Güçlü bir antiinflamatuvar ajan olan triamcinolone acetone, keloidlerin, hipertrofik skarların ve yanık kontraktürlerinin tedavisinde lokal injeksiyon yoluyla kullanılarak belirgin remisyona sağlandığı bilinmektedir. Bu yöntem özofagus darlıklarında da Holder ve Ashcraft tarafından deneysel ve klinik olarak kullanılmış, ayrıca Gandhi tarafından da dilatasyon ile kombine edilerek başarılı sonuçlar bildirilmiştir (47,48). Ancak bu yöntemin günümüzde kısa ve izole darlıklarda kullanılması gerektiği kabul edilmektedir (3,49).

iii) İntraluminal stent (İLS): Özofagusun koroziv striktürlerinde aralıklı uygulanan dilatasyon, ağır yaralanmalarda iyileşme süreci içindeki özofagusta kollajen birikimine tam olarak engel olamayıp, travmatik dilatasyonlar sonucu striktürün şiddetlenmesine bile yol açabilirler. Bu nedenle belirgin striktür gelişmiş olgularda bir yıla varan süre içerisinde yeterli remodelizasyonun sağlanması için dilatasyonun sürekli olması gerektiği düşünülmüştür. Bu amaçla ilk kez 1966 yılında Fell, kedilerde deneysel yanık oluşturduktan sonra 15 gün boyunca İLS uygulamış, aldığı sonuçların başarılı olması üzerine klinik olarak iki olguda yine başarılı sonuçlarla bu yöntemi denemiştir (50). Daha sonra 1974'te Reyes kedilerde ve insanlarda 3 hafta süreyle, 1978'de Mill erişkinlerde 3 hafta ve 1989'da Wijburg yine insanlarda 5-6 hafta süreyle uygulamış ve başarılı sonuçlar almışlardır (51,52,53). Ancak bu sonuçlar, çalışmacıların sadece derin yanıklarda İLS uygulamaları, kontrol

gruplarının olmayışı, denek ve olgu sayılarının sınırlı oluşu nedeniyle yeterli görünmemektedir.

Teorikte kostik yanık sonrası gelişen skatriks dokusunun lümeni daraltmasını mekanik olarak durduran bu yöntemin pratikte uygulanırken karşılaşılan bazı zorlukları ve dikkat edilmesi gereken noktaları mevcuttur. Öncelikle, İLS uygulamasının yapılabilmesi için özofagusta epitelizasyonun tamamlanmış olması gereklidir. Akut dönemde, travmatize ve frajil özofagus lümenine uygulanacak olan stent, yeni bir travmaya yol açabilir ya da gelişmekte olan enfeksiyonu şiddetlendirebilir. Yara iyileşmesi modellerinden edinilen bilgilere göre remodelizasyon için yaklaşık bir yıl gibi bir süre gerektiğinden, ilk 21 gün boyunca uygulanan stentin sadece akut dönemdeki hızlı fibroblastik proliferasyona bağlı darlığı önlediği, özellikle ilk 3 ay boyunca devam eden kollajen birikimine etkisi olamayacağı düşünülmektedir. Bu nedenle stent uygulamasının uzun süreli yapılması önerilmektedir (3).

Kostik özofagus yanıklarında İLS uygulanmasında karşılaşılan önemli bir sorun, nedbe dokusu nedeniyle normalde kısalan özofagus boyunun gastroözofageal reflüye (GÖR) yol açmasının yanısıra, lümeni açık olan stentin reflü şiddetini artırarak özofagusta daha ileri travmaya yol açmasıdır. Gastroözofageal reflünün meydana getireceği hasarı önlemek için İLS uygulanan hastalara medikal ya da cerrahi antireflü tedavisi önerilmektedir (3,54).

İLS ile ilgili uzun vadeli çalışmaların ve geniş serilerin sonuçları bildirildikçe bu uygulamanın kliniğe yerleşeceği düşünülmektedir.

iv) Ekstraluminal skarektomi: Kısa segmentli striktürler torakotomi ile eksplore edildiğinde, yanık bölgesi çapının normal özofagustan daha dar olmadığı gözlenmiş ve dar segmentin içerisine dilatör yerleştirildiğinde dış çap yine değişmemiştir. Bu gözlemden başarısız dilatasyonlarda skatriks genişlemesinin yalnızca lümenin iç çapı ile ilgili olduğu ve dış çapın değişmediği sonucu çıkarılmıştır. Böyle bir durumda, nedbenin dışarıdan lümenine uyguladığı basıncı ortadan kaldırmak amacıyla ekstraluminal olarak kollajen dokusunun tahrip edilmesinin faydalı olacağı düşünülmüştür. Bu yöntemde sağ torakotomi ile özofagus ve dar segment eksplore edildikten sonra, kan dolaşımının bozulmaması için yanık kısmının yalnızca 180 derecelik sağ ön yüzeyi prepare edilir. Daha sonra ince-sert bir zımpara yardımı ile nedbe aşındırılmaya başlanır. Lümen içine önceden yerleştirilmiş bir dilatör silüet halinde görülünceye dek işleme devam edilir. Bu sırada meydana gelen kanama sadece bası ile kontrol edilir. Dilatör işlem sonunda çekildiğinde lümenin kollabe olduğu gözlenmelidir (3).

v) Radikal operasyonlar (Özofagoplasti yöntemleri): Kostik özofagus yanıklarında uzun dönem dilatasyon tedavisine cevap vermeyen, ya da lümenin tamamen kapandığı olgularda faringogastrik pasajın devamlılığı için değişik özofagoplasti ameliyatları tarif edilmiştir (25). Hangi olgularda, ne zaman ve hangi cerrahi tekniğin uygulanması gerektiği konusunda kesin kriterler henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Bununla beraber hastanın yanık sonrası 1. aydan sonra başvurduğu, trakeostomi gerektirecek şiddette faringoözofageal yanığın olduğu, özofagusun perfore olduğu, radyolojik incelemede dar segmentin 5 cm'den uzun olduğu ve ilk dilatasyonda geçişe izin veren dilatör çapının küçük

olduğu olgularda konservatif tedavinin başarı şansı düşük olarak öngörülmüş ve bu hastaların erken cerrahi girişimden daha çok fayda görebilecekleri bildirilmiştir (55).

Özofagusun daralmış segmentinin kısa olduğu durumlarda uygulanması gereken en fizyolojik yöntem, dar bölgenin rezeksiyonu ile beraber yapılan özofagoözofagostomidir. Böylece hem premalign potansiyeli mevcut segment çıkarılmış olur, hem de peristaltizm için gerekli devamlılık sağlanmış olur. Ancak bu yöntemde gergin anastomoz ve teknik hatalardan dolayı sıklıkla anastomoz darlığı ve komplikasyonlar gelişebilmektedir (3,25).

Rezeksiyon ve anastomozun yapılamayacağı uzun darlıklarda ise diğer özofagogastrik bypass ameliyat teknikleri tarif edilmiştir. İlk kez 1894'te Bircher yaptığı antetorasik deri tüpü ile torasik özofagusa bypass yapmış ve daha sonra 1907'de Roux ilk jejunal interpozisyonu gerçekleştirmiştir (56,57,58). Çocuklarda ilk koloözofageal replasman ise 1921'de Lundblod tarafından başarıyla gerçekleştirilmiştir (59). Daha sonraları tarihsel gelişim süreci içerisinde değişik jejunal özofagus replasman teknikleri, gastrik mobilizasyon ile beraber yapılan faringo veya özofagogastrostomiler ve reversed gastrik tüp teknikleri tarif edilmesine rağmen, çocuklarda kullanılan en başarılı yöntem değişik tipteki koloözofagoplastiler olmuştur. Özofagus replasmanı için hangi kolon segmentinin (sağ, sol ya da transverse), hangi yerleşimde (subkütanöz antetorasik, retrosternal, sol intratorasik, ortotopik), hangi yönde (izoperistaltik, anizoperistaltik) kullanılması gerektiği konusunda hangi yöntemin mutlak üstün olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. Ancak çocuklarda damarlanmanın daha uygun olması ve kolay hazırlanması nedeniyle

retrosternal sol kolon sıklıkla tercih edilmektedir. Replase edilen kolon segmentinde her ne kadar peristaltizm sayılamayacak kontraksiyonlar manometrik olarak gösterilmişse de, replase edilen segmentte intrinsek kas aktivitesinin olmadığı da değişik çalışmacılar tarafından bildirilmiştir. Bu yüzden replase edilen kolon segmentinde yutmanın primer olarak graviteyle gerçekleştiği kabul edilir ve segmentin izo ya da anizoperistaltik olmasının önemli olmadığı düşünülmektedir (3,4,16,25).

Son yıllarda uzun segment darlıklarının mevcut olduğu olgularda, darlığın longitudinal insizyonu ve dar bölgeye lümeni açılarak getirilen kolon segmentinin sütüre edilmesiyle tarif edilen kolon yama özofagoplastisi yöntemiyle 12 cm'ye varan uzunluktaki darlıklarda bile başarı sağlanmıştır. Ancak yine bu yöntemde de getirilen kolon parçasının peristaltizme katkısı olmadığı bildirilmiştir (60,61).

Çocuklarda uygulanan kolon replasman ameliyatlarından sonra önemi yadsınamayacak ciddiyette komplikasyonlar bildirilmiş olup, reoperasyon gereksinimi nadir karşılaşılan bir durum değildir. Kolon replasmanlarından sonra %6-50 servikal fistül, %3-24 servikal anastomoz striktürü, %0-20 transplante kolonda nekroz ve bu segmentte %3-21 oranında reflüye bağlı ülserasyon, %0-38 brid ileus ve %0-12 oranında da mortalite bildirilmiştir. Bütün bunlara ek olarak özofagus yanıklı olgular, yaralanmanın ileri dönemlerinde yanık mukozasında skuamoz hücreli karsinom gelişme riskini normal popülasyondan 1000 kat daha fazla taşımaktadırlar (25).

Sonuç olarak, değişik tiplerde özofagogastrik bypass ameliyatları kabul edilebilir başarılı oranları ile birçok yazar tarafından bildirilmiş ve tavsiye

edilmiş olsa da, özofagoplastiler mortalite ve morbidite oranları yüksek, zor ve fizyolojik olmayan yöntemlerdir.

CAFFEIC ACID PHENETHYL ESTHER (CAPE)

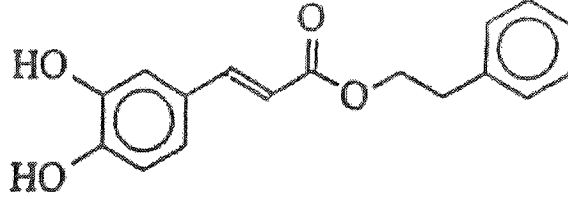
Arılar tarafından kovanların dış ortamdan izolasyonu, kuvvetlendirilmesi ve dezenfeksiyonu için doğal olarak üretilen "propolis", insanlık tarihinin çok eski dönemlerinden beri bir halk ilacı olarak çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Propolis, bitkilerin tomurcuk, yaprak ve gövdelerinden arılar tarafından toplanıp biriktirilen reçinemsî bir karışımdır. İçerikleri toplandığı bitkilerin tür ve çeşitlerine göre değişiklikler göstermektedir. Arı, bitkinin öz suyunu veya reçinesini parçalar ve *Corbiculae* denilen torbada biriktirir. Daha sonra kovana taşınan madde kovan onarımında ve dezenfeksiyonunda kullanılır.

Propolis, rengi sarımsı yeşilden koyu kahverengiye kadar değişen, bal mumundan ancak alkolle eriyerek ayrılabilen, içeriği henüz tam olarak analiz edilmemiş kimyasal bir karışımdır. Daha çok kayın, karaağaç ve kozalaklı ağaçlardan toplanır.

Propolis üzerinde yapılan analitik çalışmalarda birçok vitamin, mineral ve elementin yanısıra, etanolik ekstraktında zengin flavonoidler, fenolik bileşikler ve esterleri, sekkuiterpenler, steroidler, aminoasitler ve inorganik eser elementler içerdiği de belirtilmiştir.

Propolisin etanolik ekstraktlarından bugün üzerinde en çok inceleme yapılan ve aktif olduğu kabul edilen CAPE'nin antimitotik, antifungal, antiprotozoal, antiviral, antiinflamatuvar, sitotoksik, antioksidan,

immünomodülatuar özellikleri hakkında yapılan çalışmalar mevcuttur (Şekil 2)(62-68).



Şekil 2: CAPE'nin kimyasal yapısı.

İnsan kanser hücrelerinin kültürlerinde CAPE'nin kolon karsinomu (HT-29), glioblastoma multiforme (GBM-18) ve melanoma (HO-1) hücrelerinde selektif olarak büyümeyi baskıladığı, ancak bu etkiyi normal insan deri fibroblastlarında göstermediği bildirilmiştir (63,67,69). İnsan tümör hücrelerine karşı toksik olmasına rağmen normal hücrelerde bu etkinin görülmemesi, CAPE'nin protein tirozin kinaz aktivitesi üzerindeki etkisine ya da çoğalan hücrelerde farklılaşmaya yol açarak apoptoza neden olduğu düşünülmektedir. Antitümör aktivitesi üzerinde yapılan bir diğer açıklama ise, CAPE'nin transforme olmuş tümör hücrelerindeki redox durumlarında regülasyonu bozarak, bu hücrelerin ölümüne sebep olmalarıdır (68,70).

Propolisin antiinflamatuvar özelliklerinin, CAPE'nin antioksidan ve antilipoksijenaz aktivitesinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (71).

CAPE'nin kuvvetli bir antioksidan madde olduğu ve patolojik durumlarda serbest oksijen radikal konsantrasyonlarını düzenleyerek biyokimyasal reaksiyonlar üzerinde etkileri olduğu ve doku rejenerasyonunda rol oynadığı bildirilmiştir (72).

İntestinal ve spinal kord iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine yapılan deneysel çalışmalarda CAPE'nin hem serbest oksijen radikallerini elimine ederek, hem de polimorf nüveli lökosit infiltrasyonunu önleyerek oluşan hasarı azalttığı bildirilmiştir (73,74).

Literatürde bugüne kadar CAPE ile yapılan çalışmalarda bildirilmiş toksik veya advers bir reaksiyon mevcut değildir. Bu maddenin kimyasal yapısı tarif edilmiş ve gelişmiş laboratuvarlar tarafından sentetik olarak üretimi başlamıştır. Terapötik dozları tam olarak tanımlanmamış, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri henüz tam olarak keşfedilmemiş olmasına rağmen, birçok araştırmacı içerdiği şaşırtıcı ve gelecek vaadeden özellikleri nedeniyle CAPE ile ileri deneysel ve klinik çalışmalar yapılmasını önermektedir.

EPIDERMAL GROWTH FACTOR (EGF)

Epidermal growth factor, ilk defa 1960 yılında Cohen ve Levi-Montalcini tarafından bulunan ve farelerin submaksiller glandlarından izole edilen 6 kD'luk bir polipeptiddir (75-77). Karaciğer parenkim hücreleri, fibroblastlar, glial hücreler, vasküler ve korneal endotelyal hücreler, sıgırlarda granuloza, tavşanlarda kondrosit, HeLa ve SV40-3T3 hücreleri de dahil olmak üzere birçok epidermal ve epitelyal hücrede mitojenik etki yapar. Mezotelyal ve endotelyal hücrelerde de *in vivo* ve *in vitro* ortamlarda biyolojik aktivite gösterdiği ve ek olarak perikard, böbrek kapsülü, safra kanalları ve akciğerlerde de gelişimi indüklediği değişik serilerde çalışmacılar tarafından gösterilmiştir (78,79). Hücrelerin metabolik işlevleri sırasında EGF; iyon akışının, glukoz

transportunun, glikolizin, DNA, RNA ve protein sentezinin artışıını sağlayan bir rol oynar.

İnsan EGF'si ilk kez insan idrarında gastrik asit sekresyonunu inhibe eden β -urogastron olarak izole edilmiştir. İnsan ve fare EGF'leri 53 adet aminoasit diziliminin aynı olması nedeniyle %70 oranında homologdur ve aynı EGF reseptörüne bağlanarak hemen hemen eşit miktarda biyolojik etki gösterir. Bu nedenle yüksek oranda cinsler arası çapraz reaksiyon verme özelliği mevcuttur.

İnsan EGF'si, yapısal olarak yine EGF reseptörleri üzerinden faaliyet gösteren insan transforming growth factor- α (TGF- α) ile homologdur. EGF reseptörü ise 170 kD ağırlığında, EGF ile aktive olan protein tirozin kinaz aktivitesine sahip bir glikoproteindir. İnsan özofagusunda EGF reseptörleri gösterilmiş olup, EGF salınımının nörohormonal kontrol altında olduğu bildirilmiştir (80,81). Alfa adrenerjik ajanların glandlardan EGF salgılanmasına yol açtığı da çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (78,82).

İnsan EGF'si idrar, süt, tükürük, ter, seminal sıvı, gastrik, duodenal ve pankreatik sıvı, amnion mayii gibi birçok vücut sıvılarında bulunmakla birlikte en yoğun olarak trombositlerin alfa granüllerinde depolanmaktadır (78,81,83,84). EGF'nin şimdiye kadar tanımlanan biyolojik rolleri arasında gastrik asit sekresyonunun inhibisyonu, fetal gelişim sırasında büyümenin ve farklılaşmanın desteklenmesi, santral sinir sisteminin nöromodülasyonu, epidermal büyüme ve keratinizasyonun uyarılması bulunmaktadır. Ayrıca yapılan klinik çalışmalarda rekombinan insan EGF'sinin yara iyileşmesini hızlandırdığı da gösterilmiştir (85).

İnsanlarda EGF'nin tükürük bezlerinden üretilip tükürük yoluyla özofageal lümeneye taşındığı, ayrıca özofagusta submukozal muköz bezlerde üretilerek lümeneye salgılandığı bildirilmiştir. Oral kaviteden rektuma kadar tüm gastrointestinal traktus boyunca biyolojik etki gösteren EGF'nin birçok fizyolojik ve patolojik durumda rol oynadığı ve doku bütünlüğünün korunmasında önemli bir faktör olduğu bir çok çalışmacı tarafından gösterilmiştir (80,86). EGF'nin hedef hücrelerdeki primer etkisi hücre proliferasyonunu artırmaktır. Oral, özofageal ve gastrik mukozada hem yüzey epitelinin hasar görmesini engelleyerek, hem de gastrointestinal traktus mukozasında onarım ve restorasyonu teşvik ederek doku bütünlüğünün devamlılığını sağlar (86-90). Özellikle proliferatif zonda yüksek mitotik aktivite sağlayarak epitelin hızla rejenere olmasına yardımcı olur. Özofagus mukozasının eksojen faktörlerden (fiziksel, kimyasal ve bakteriyel) ve intraluminal hasarlayıcı ajanlardan (HCl, pepsin, lizolesitin, safra asitleri, tripsin, vs) korunması için sürekli olarak tükürük ve submukozal muköz glandlardan EGF salınımı gereklidir (86,91). Yenidoğanlarda anne kolostrumundan geçen EGF ve diğer büyüme faktörlerinin postnatal GIS gelişiminde rol oynadığı da iddia edilmiştir (92).

GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesine bağlı Deneysel Hayvan Yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilen bu çalışmada, yine aynı laboratuvarda üretilmiş yaşları 2-4 aylık, ağırlıkları 80-195 gram arasında değişen toplam 110 adet Wistar Albino türü rat kullanıldı. Deney grupları **Kontrol** (K grubu) (n=20); **Sham** (S grubu) (n=16); **CAPE** (C grubu) (n=20); ve **EGF** (E grubu) (n=20) olarak ayrıldı. Daha sonra her grup kendi arasında 5 ve 28'er günlük çalışmalar için iki alt gruba ayrıldı. Çalışma süresi boyunca ratlar her biri en fazla beş hayvandan oluşan gruplar halinde kafeslerde izlendi.

Çalışmada kullanılacak olan EGF, 100 µg içeren flakonlar halinde satın alındı (EGF Receptor grade from mouse submaxillary glands, Prod No: E1257; Sigma-Aldrich Co., St Louis, Missouri USA). Propolisten ekstrakte edilen CAPE ise, İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizikokimya laboratuvarında steril şartlarda Grunberger'in tarif ettiği yöntemle %95 saflıkta hazırlandı (93). Malatya bölgesinden temin edilen sarı-kahverengi topaklar halindeki propolis parçalanarak %80'lik etanol ile 24 saat boyunca ekstrakte edildi. Bu ekstrakt süzüldükten sonra vakum altında çözgeni uzaklaştırıldı ve altın renginde sarımsı-kahverenkli katı ürün elde edildi. Elde edilen bu ürün önce 400 ml %80'lik metilalkol karışımında çözüldükten sonra dört defa 100 ml'lik etil asetat ile ekstrakte edildi. Etil asetat ekstraktı %7'lik izopropil alkol-diklorometan karışımında tekrar çözülerek kolon kromatografisi ile

fraksiyonlarına ayrıldı. Ultraviyole ışık altında mavi floresans ışımaya gösteren faz toplandı. Çözücüsü vakum altında uzaklaştırılarak altın sarısı saf CAPE elde edildi. Üretilen CAPE'nin %5'lik etanolik çözeltisi 10µm/ml konsantrasyonda olacak şekilde hazırlanarak deneylerde kullanıldı.

Yanık Modeli

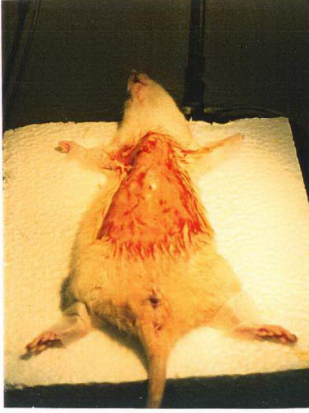
Deneklerde koroziv yanık oluşturmak için, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında hazırlanan %50 konsantrasyonda, pH>13 ölçülen, NaOH çözeltisi kullanıldı.

Deneyin pilot çalışma döneminde standardizasyonu sağlamak için 34 ratta %10, %20 ve %50'lik konsantrasyonlarda NaOH; 60, 90, 120 ve 180 saniye sürelerle kullanılarak, muskularis propria derinliğine kadar yanık oluşturan ve minimal mortaliteye yol açan derişim ve süre araştırıldı. Sonuçta %50 NaOH ve 90 saniye süre ile transmural yanık paterni elde edildiği histopatolojik olarak kanıtlandıktan sonra asıl çalışma başlatıldı.

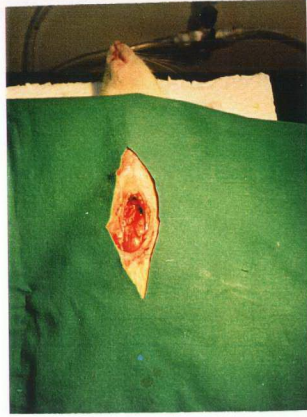
Deney için ayrılan hayvanlar 12 saat aç bırakıldıktan sonra tartıldı. Ketamin 100 mg/kg + Xylazin %2 15 mg/kg subkütan enjeksiyonla deneklere anestezi uygulandıktan sonra 30 derece eğimle hazırlanan düzeneğe sırt üstü yatırılarak dört ayağından tespit edildi. Karın ön duvarı yukarıda ksifoid, aşağıda simfizis pubis ve yanlarda her iki rektus kası lateralini kapsayacak şekilde traş edildikten sonra %10 povidon iyot ile cilt temizliği yapıldı (Resim 1). Deneklerde koroziv özofagus yanığı modeli olarak Gehanno ve Guedon tarafından tarif edilen ve Liu tarafından modifiye edilen yöntem kullanıldı (20,37). Ksifoidin hemen altından başlayan, yaklaşık 3 cm'lik medyan insizyon

ile laparotomi yapıldıktan sonra (Resim 2), mide karın duvarı dışına alınarak yaklaşık 2 cm'lik intraabdominal özofagus prepare edildi (Resim 3). Oral yoldan 5 Fr kalınlığında bir beslenme sondası hazırlanan segmente ilerletildi. Mideden yerleştirilen 14 G kalınlığındaki teflon intraket ise özofagusa doğru retrograd yolla ilerletildi (Şekil 3). Verilen NaOH'in mideye ve proksimal özofagusa kaçmasını engellemek için, yerleştirilen kateterler tam ortada kalacak şekilde hazırlanan segment 2/0 kromik katgüt ile proksimal ve distalden bağlanarak izole edildi (Resim 4) .

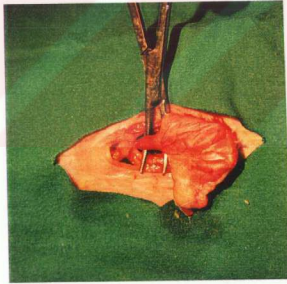
Proksimal kateterden 90 saniye süre ile 30 cm H₂O basınçla %50 NaOH perfüzyonu yapıldıktan sonra distal kateterden dışarı alındı. Hemen ardından, yanık segment bir dakika boyunca yaklaşık 20 cc deiyonize su ile irrije edildi. Bu sırada özofagus duvarının şeffaflaştığı ve kapiller damarların tromboze olduğu gros olarak gözlemlendi (Resim 5). Her iki kateter çekildikten ve katgüt bağlar açıldıktan sonra, midedeki intraket giriş yeri 5/0 vikril ile tam kat tek dikiş ile kapatıldı. Fasya ve periton 4/0 atravmatik ipek ile devamlı, deri ise aynı dikiş materyali ile tek tek sütürlerle onarıldı. Postoperatif, derialtına 10 cc %0.9 NaCl verilerek, hayvanların 24 saat süre ile oral alımı engellendi. Daha sonra çalışmaya katılan bütün ratlara peroral yoldan su ve pellet şeklindeki standart rat yemi verilerek beslenmelerine izin verildi. Çalışmanın insan koroziv özofagus yanığı modeline uygun olması için CAPE ve EGF enjeksiyonlarına yanık oluşturulduktan 24 saat sonra başlandı.



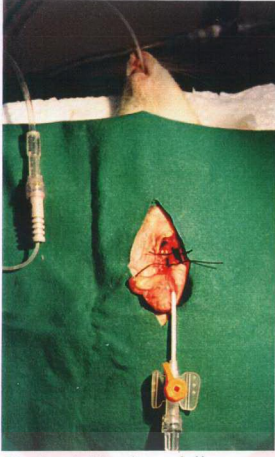
Resim 1. Deney için hazırlanan rat



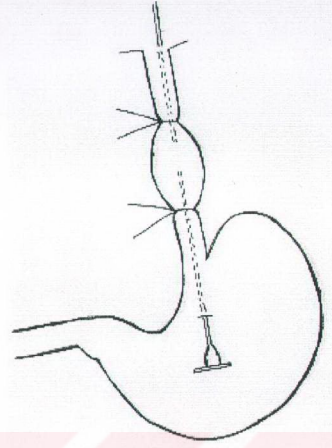
Resim 2. Laparotomi ve abdominal özofagusun eksplorasyonu



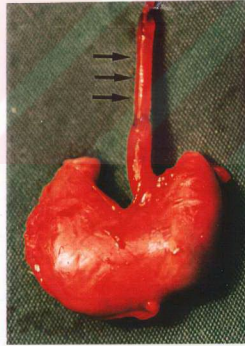
Resim 3. Abdominal özofagusun hazırlanışı



Resim 4. Yanık modeli



Şekil 3. Yanık modelinin şeması



Resim 5. Yanık oluşturulmuş özofagus segmenti

DENEY GRUPLARI

1. Kontrol (K) grubu:

Bu gruptaki denekler standart yanık oluşumunu takiben 5 ve 28 günlük çalışma için (K₅ ve K₂₈) her biri 10 rattan oluşan iki gruba ayrıldı. Ek bir tedavi uygulanmadı.

2. Sham (S) grubu:

Standart yanık modelindeki %50 lik NaOH kullanımı yerine distile su verilmesi dışında yapılan tüm işlemlerin aynı şekilde uygulandığı bu gruptaki ratlar 5 ve 28 günlük çalışma için (S₅ ve S₂₈) her biri 8 rattan oluşan iki gruba ayrılarak takibe alındılar.

3. CAPE (C) grubu:

Bu gruptaki ratlar standart yanık oluşturulduktan sonra 10'ar rattan oluşan iki çalışma grubuna (C₅ ve C₂₈) ayrıldı. Postoperatif 24. saatte 10 µg/kg/gün CAPE 1ml steril distile su ile sulandırılarak subkütan yolla günde tek doz vermeye başlandı. İnjesiyonlara gruplara göre 5 ve 28 gün boyunca devam edildi.

4. EGF (E) grubu:

Bu gruptaki ratlara standart yanık oluşturulduktan sonra 10'ar rattan oluşan iki çalışma grubu (E₅ ve E₂₈) ayrıldı. Postoperatif 24. saatte 15 µg/kg/gün EGF 1 ml steril distile su ile sulandırılarak subkütan yolla günde tek dozda vermeye başlandı. İnjesiyonlara gruplara göre 5 ve 28 gün boyunca devam edildi.

TAKİP VE DEĞERLENDİRME

Deney, ratlarda koroziv özofagus yanığı gerçekleştirildikten sonra verilen maddelerin akut faz etkilerini değerlendirmek için E₅, C₅, K₅ ve S₅ gruplarında 5 günde; sikatrizasyon dönemini değerlendirmek için ise E₂₈, C₂₈, K₂₈ ve S₂₈ gruplarında 28 günde tamamlandı. Denekler, yaşadıkları sürece başlangıçta ve haftada bir olmak üzere çalışma boyunca tartıldılar. Çalışmanın sonunda 28 günlük ratlara sakrifiye edilmeden bir gün önce oral yoldan üst özofagusu 5 Fr çapındaki beslenme sondası yerleştirildi ve Shimadzu IDR-1000 dijital floroskopi cihazı ile tek kontrastlı özofagogram çekildi.

Sakrifiye edildikten sonra çalışmaya dahil edilen tüm ratların torasik ve abdominal kaviteleri açılarak otopsi yapıldı. Servikal özofagustan itibaren mide ve pilora kadar uzanan segment blok olarak çıkarıldı. Yanık oluşturulan segment, biyokimyasal ve histopatolojik analizler için transvers kesitler halinde iki eşit parçaya bölündü. Histopatolojik inceleme yapılacak segmentler %10'luk formaldehid ile tespit edildi. Biyokimyasal analiz yapılacak segmentler %0.9 NaCl içerisinde -20 derecelik derin dondurucuda saklandı.

BİYOKİMYASAL YÖNTEMLER

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında hangi materyalin hangi grup deneğe ait olduğunu bilmeyen iki uzman tarafından özofagus dokusunda hidrokspirolin düzeyleri çalışıldı. -20⁰C'de dondurulmuş özofagus örnekleri çözülerek izotonik NaCl ile yıkandı ve kendi halinde kurumaya bırakılarak tartıldı. Her biri ayrı ayrı cam tüplere konularak 100⁰C'ye ayarlanmış etüvde 72 saat kurutuldu. Daha sonra kuru

ağırlıkları ölçüldü. Kontaminasyon engellenerek kurutulan dokular küçük bir havan içinde toz haline getirildi. Toz halindeki dokular 10 ml'lik balon jöjeler içerisine konularak üzerine 2 ml 12N HCl eklendi. Etüvde 130⁰C'de 3 saat hidrolize edildi. Miktarı 1 ml'nin altına düşenler 12 N HCl ile tekrar 1ml'ye tamamlandı. Daha sonra santrifüj tüplerine aktarılarak 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Süpernatandan 0.5 ml alınıp üzerine 0.5 ml isopropanol ilâve edilerek 2500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Hidroksiprolin tayini Woessner'in tarif ettiği metodla yapıldı (94). Deneyde Hidroksiprolin standartı, Chloramine-T çözeltisi, Ehrlich reaktifi, asetat-sitrat tamponu (PH 6) ve 12 N HCl, 1mM HCl çözeltileri kullanıldı (Merck&Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA).

HİSTOPATOLOJİK YÖNTEMLER

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında iki patolog tarafından ve materyalin hangi gruba ait olduğu bilinmeksizin yapılan histopatolojik değerlendirme için önce yanık bölgeler örneklendi. Rutin takip işlemlerden sonra elde edilen parafin doku bloklarından 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen-eosin (H&E) ve bir bağ dokusu boyası olan van Gieson pikro fuksin yöntemi (VG) ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Yanık sonrası 5. gün kurban edilmiş gruplarda özofagus duvarındaki değişiklikler (nekroz, inflamasyon, ödem, hiperemi, bakteri invazyonu) açısından subjektif olarak yorumlandı. Elde edilen sonuçlar kantitatif değer taşımadığı için, bu gruplarda sadece yanık oluşturulan hayvanlarda yanık

şiddetinin standart olup olmadığı ve normal özofaguslu deneklerle aralarındaki fark değerlendirildi.

Yanık sonrası 28. günde sakrifiye edilen ratlarda histopatolojik analiz ise iki ayrı yöntemle yapıldı.

1. Stenoz indeksi (SI): Deneysel koroziv özofagus yanığı çalışmalarında objektif ve geçerli bir kriter olarak kabul edilen bu yöntemde, özofagus duvar kalınlığının lümen çapına oranı hesaplanarak, stenoz şiddeti kantitatif olarak gösterildi (39,40).

$$SI = \frac{\text{Özofagus duvar kalınlığı}}{\text{Özofagus lümen çapı}}$$

Işık mikroskopunda oküler mikrometre ile tarama objektifi (x4) büyütmesinde mikroskopik kesitlerde özofagus duvar kalınlıkları ve lümen çapları ölçülerek sonuçlar değerlendirildi. Çalışmada stenoz indeksine ek olarak, gruplar arasında lümen çapları ve duvar kalınlıkları da karşılaştırıldı.

2. Kollajen oluşumunun değerlendirilmesi: van Gieson pikrofuksin yöntemiyle hazırlanan mikroskopik kesitlerde, özofagus duvarında biriken kollajen yoğunluğu semikantitatif olarak değerlendirildi. Kesitler Demirbilek ve ark'nın tarif ettiği yöntem modifiye edilerek Tablo 4'te gösterilen kriterlere göre derecelendirildi (29).

Tablo 4. Kollajen oluşumunun derecelendirildiği kriterler.

Kollajen oluşum bölgesi	Derece
Submukozal	
Yok	0
Hafif (muskülaris mukozanın en fazla 2x kalınlığında submukozal kollajen depolanması)	1 +
Şiddetli (muskülaris mukozanın kalınlığının 2x > submukozal kollajen depolanması)	2+
Muskülaris mukoza	
Yok	0
Var	1+
Tunika muskularis	
Yok	0
Hafif (düz kas lifleri çevresinde kollajen depolanması)	1+
Şiddetli (hafifdeki bulgular + bazı liflerin kollajen ile yer değiştirmesi)	2+

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Deney sonunda elde edilen veriler İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bilim Dalında SPSS paket programı (SPSS release 9.05; SPSS, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Çalışmadaki gruplar (S₂₈, K₂₈, E₂₈ ve C₂₈) lümen çapları, duvar kalınlıkları, stenoz indeksi ve kollajen oluşumunun değerlendirilmesi yönünden *Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi* ile test edildikten sonra, gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalar *Mann Whitney U test* ile yapıldı. Analizlerde 0.05'ten küçük olan "P" değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Koroziv özofagus yanığı sonrası CAPE ve EGF'nin darlık gelişimi üzerine etkilerinin araştırıldığı deneysel çalışmamızdan elde edilen bulgular aşağıda gösterilmektedir. Çalışma sırasında C₂₈ grubundan 2, K₂₈ grubundan ise 1 denek erken dönemde kaybedildiği için çalışma dışında bırakıldı. Otopsilerde her iki gruptan birer hayvanın özofagus perforasyonuna bağlı olarak kaybedildiği gözlenirken, C₂₈ grubundaki diğer hayvanın ölüm sebebinin yaygın intraabdominal infeksiyon olduğu bulundu.

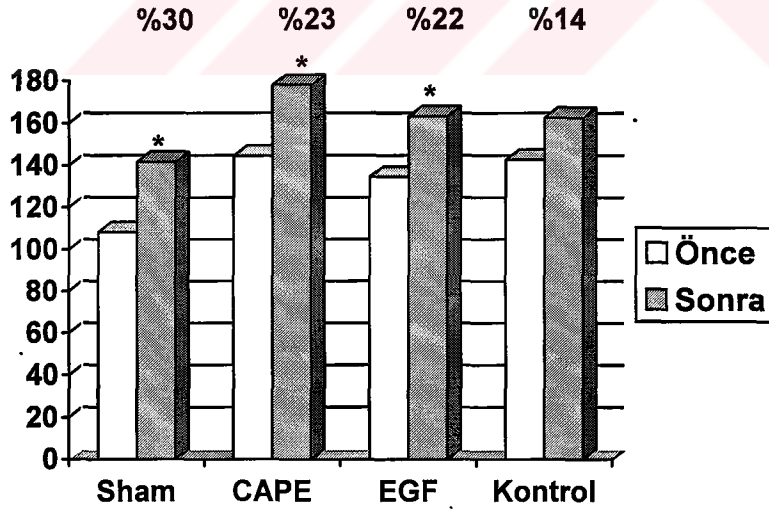
VÜCUT AĞIRLIĞI

Çalışma sonunda tüm gruplardaki ratlarda vücut ağırlıklarının arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (P<0.05). Deneklerin ağırlıklarıyla ilgili çalışma öncesi ve sonrasındaki gram cinsi veriler Tablo 5'te gösterilmektedir.

Tablo 5. Yirmisekiz gün yaşayan deneklerin çalışma öncesi ve sonrasında tartılan ağırlıklarının tanımlayıcı istatistikleri.

Grup	N	Mean	SD
K ₂₈ önce	9	143	17
K ₂₈ sonra	9	163	18
S ₂₈ önce	8	108	10
S ₂₈ sonra	8	142	15
E ₂₈ önce	10	135	13
E ₂₈ sonra	10	163	13
C ₂₈ önce	8	145	43
C ₂₈ sonra	8	178	45

Başlangıca göre vücut ağırlığındaki artış, sırasıyla sham grubunda %30; CAPE grubunda %23; EGF grubunda %22; ve kontrol grubunda %14 olarak gerçekleşti. Sham, CAPE ve EGF gruplarındaki artış oranı kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklı bulunmazken ($P>0.05$); her üç gruptaki artış kontrol grubu ile tek tek karşılaştırıldığında, aradaki farklar anlamlıydı ($P<0.05$)(Şekil 4).



Şekil 4. Deney gruplarının çalışma önce ve sonrasındaki ağırlık artışları. * $P<0.05$; Sham, EGF ve CAPE gruplarında çalışma öncesi ve sonrası ağırlık artışları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fark anlamlı.

RADYOLOJİK İNCELEME

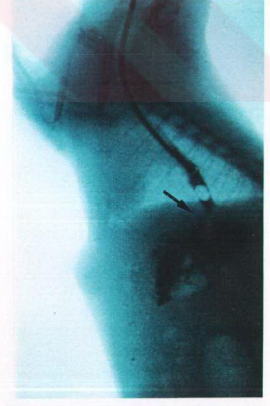
Deney gruplarındaki hayvanlarda çekilen tek kontrastlı özofagus grafileri hangi deneğin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen bir radyolog tarafından değerlendirildi. Sham grubundaki ratlarda patolojik darlık gözlenmedi (Resim 6). Koroziv özofagus yanığı oluşturulduktan sonra CAPE ve EGF ile tedavi uygulanan ratlarda çekilen özofagogramların hiçbirinde luminal obstrüksiyon yoktu (Resim 7). Floroskopi sırasında yanık oluşturulan segmentteki hafif stenoz, kontrast maddenin rahatça geçmesine izin vermekteydi. Özofageal peristaltizm sonrasında özofagus lümenindeki kontrast maddenin tümü mideye geçti. Tedavi uygulanmayan kontrol grubundaki ratların özofagogramlarında; yanık oluşturulan segmentte belirgin stenoz ve bu segmentin proksimalindeki özofagusun dilate olduğu gözlemlendi (Resim 8). Floroskopi sırasında kontrast maddenin stenotik segmentte takıldığı ve peristaltizm sonrasında özofagus lümeninin tam olarak temizlenmediği görüldü.



Resim 6. Normal özofagogram.



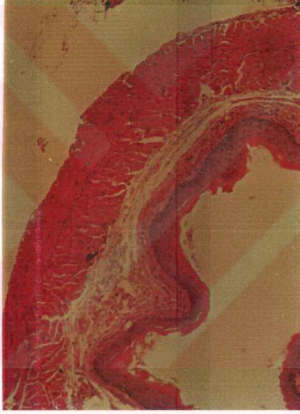
Resim 7. CAPE veya EGF verilen gruplara ait örnek özofagogram.



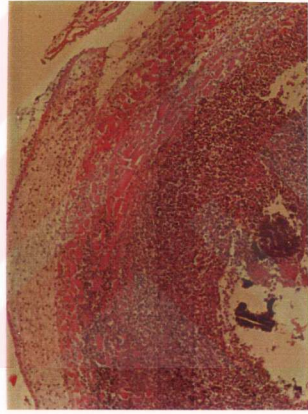
Resim 8. Kontrol grubuna ait özofagogram.

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Koroziv özofagus yanığı oluşturularak 5. günde sakrifiye edilen ratların özofaguslarının histolojik incelemesinde, bütün gruplarda muskularis propria tabakasına kadar ilerleyen nekroz, bakteri kolonizasyonu, inflammatuar reaksiyon, ödem ve hiperemi gözlemlendi. Resim 9 ve 10'da sham grubuna ait normal özofagus ve kontrol grubuna ait transmural yanık oluşmuş doku örnekleri gösterilmektedir.



Resim 9. Normal özofagus duvarı (H&E, orijinal büyütmeX20).

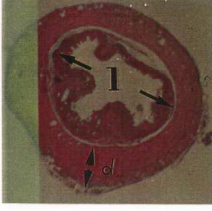


Resim 10. Transmural yanık oluşmuş özofagus duvarı. Mukoza yüzeyinde ülserasyon, akut iltihabi hücre eksudasyonu kas tabakası içine dek ilerlemektedir (H&E, orijinal büyütmeX50).

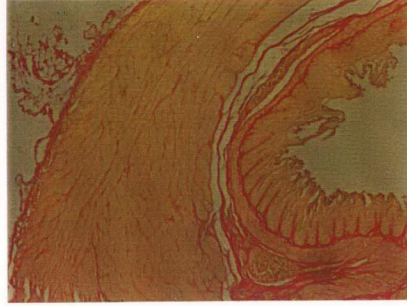
Deney gruplarını tanımayan iki patolog tarafından yapılan subjektif inceleme sonucunda, CAPE ve EGF gruplarında inflamasyon, ödem ve hipereminin kontrol grubuna göre daha hafif olduğu görüldü. Ancak

inflamasyon tüm gruplarda yoğun olarak izlendiğinden, 5 günlük gruplarda kantitatif değerlendirme yapılamadı.

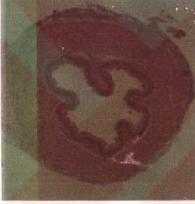
Yirmisekiz gün boyunca takip edilen gruplarda özofagus lümen çapları, duvar kalınlığı, stenoz indeksleri ve kollajen oluşumu H&E ve VG ile boyanmış kesitlerde değerlendirildi (Resim 11 A-B, 12 A-B ve 13 A-B).



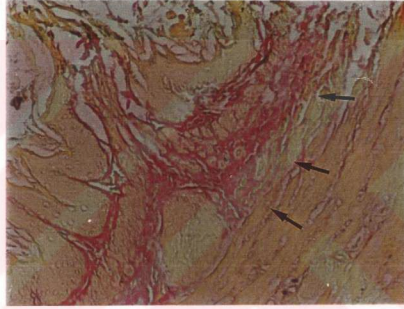
Resim 11-A. Normal özofagus kesiti. l:lümen çapı, d: duvar kalınlığı (H&E, orijinal büyütmeX5).



Resim 11-B. Normal özofagus duvarı (VG, orijinal büyütmeX50).



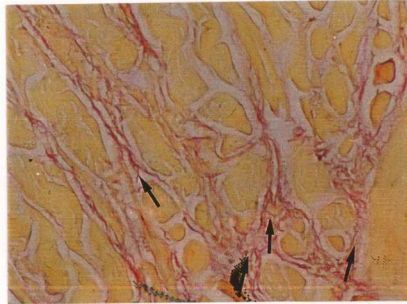
Resim 12-A. CAPE veya EGF verilmiş gruba ait özofagus kesiti. Lümen açık, duvar hafifçe kalınlaşmış (H&E, orijinal büyütmeX5).



Resim 12-B. Submukozada kollajen birikimi. Kas tabakasında kollajen gözlenmemektedir (VG, orijinal büyütmeX100).



Resim 13-A. Kontrol grubuna ait özofagus kesiti. Lümen kapalı, duvar kalınlaşmış. (H&E, orijinal büyütmeX5).



Resim 13-B. Muskulariste atrofik kas lifleri arasında yoğun kollajen birikimi (VG, orijinal büyütmeX100).

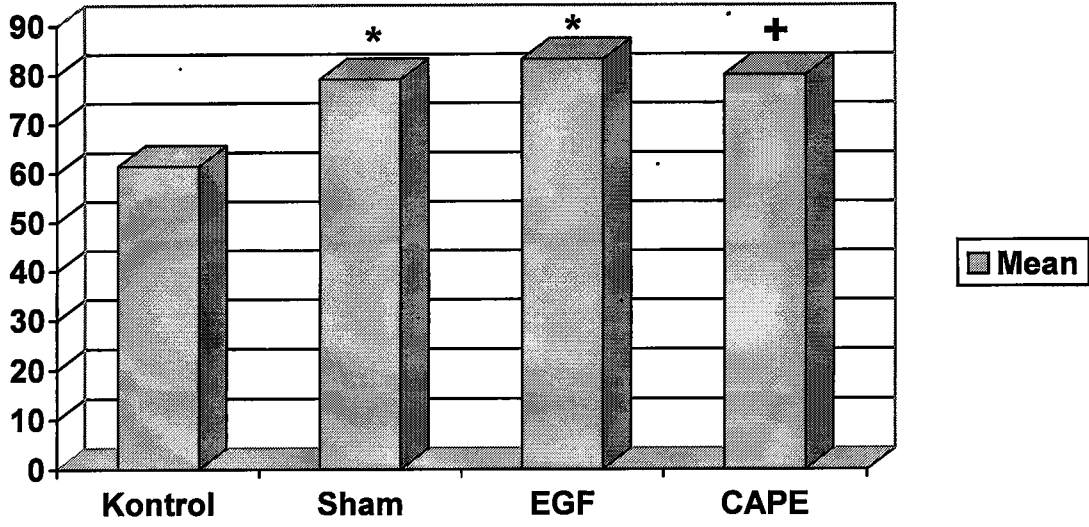
Sham, kontrol, CAPE ve EGF gruplarından elde edilen istatistiklerin sonuçları aşağıda ayrı ayrı verilmiştir.

Lümen çapı: Hematoksilen-eosin ile boyanan kesitlerde oküler mikrometre ile yapılan ölçümlerde sham ve EGF gruplarının lümen çaplarının ortalama değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak büyüktü ($P<0.05$). CAPE grubu ortalama lümen çapı kontrol grubuna göre belirgin yüksek olmakla birlikte standart sapması yüksek olması nedeniyle aradaki fark anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). Sham grubu ile CAPE grubunun ortalama lümen çapları karşılaştırıldığında, aradaki fark beklendiği gibi anlamlı değildi ($P>0.05$) (Tablo 6, Şekil 5).

Tablo 6. Lümen çaplarının ortalama değerleri.

Grup	N	Mean	SD
E	10	83	17
K	9	61	14
C	8	80	23
S	8	79	7

E: EGF 28; K: Kontrol 28; C: CAPE 28; S: Sham 28 günlük gruplar



Şekil 5. Gruplarda lümen çaplarının karşılaştırması.

* $P < 0.05$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlı.

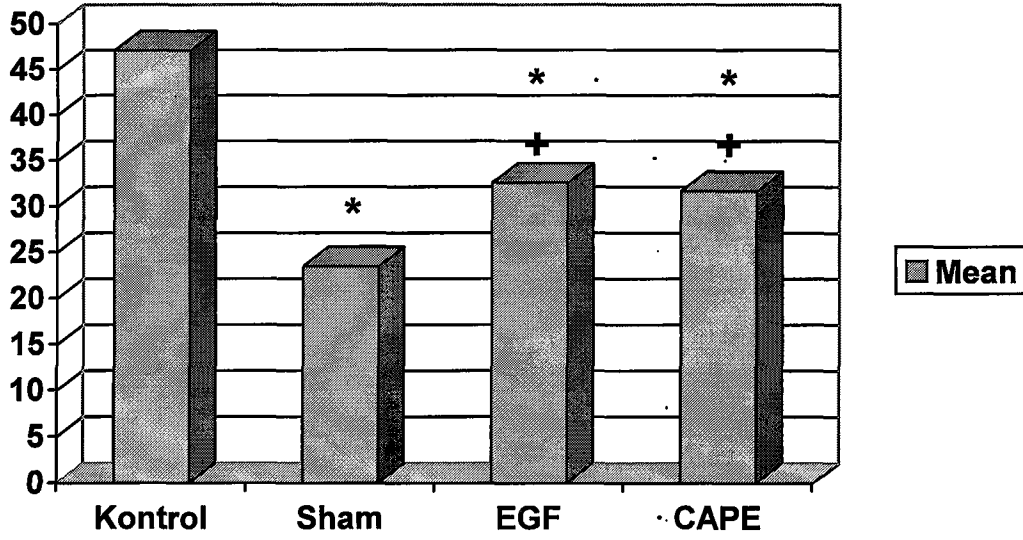
+ $P > 0.05$; Kontrol ve sham grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark yok.

Duvar kalınlığı: Gruplar ayrı ayrı karşılaştırıldığında; sırasıyla EGF, CAPE ve sham grupları ortalama özofagus duvar kalınlığı açısından kontrol grubundan anlamlı olarak büyük bulundu ($P < 0.05$). Diğer yandan EGF ve CAPE gruplarının ortalama duvar kalınlıkları aynı zamanda sham grubundan da fazla idi ($P < 0.05$) (Tablo7, Şekil 6).

Tablo 7. Özofagus, ortalama duvar kalınlıkları.

Grup	N	Mean	SD
E	10	33	7,6
K	9	47	16,7
C	8	32	5,7
S	8	24	5,3

E: EGF 28; K: Kontrol 28; C: CAPE 28; S: Sham 28 günlük gruplar



Şekil 6. Özofagus duvar kalınlıkları.

* $P < 0.05$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlı.

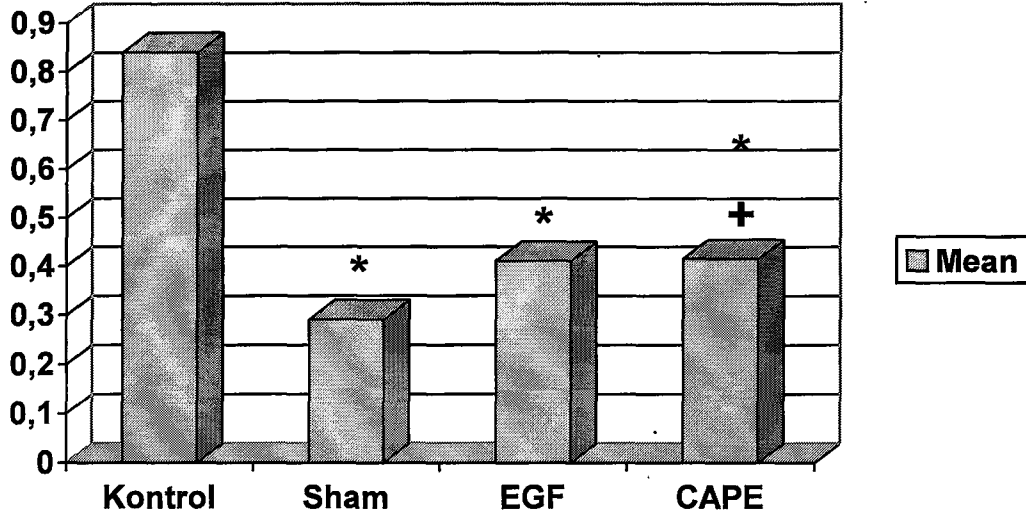
+ $P < 0.05$; Sham grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlı.

Stenoz indeksi : Özofagus duvar kalınlığının lümen çapına olan oranını gösteren stenoz indeksi açısından, sham, CAPE ve EGF gruplarının indeksi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($P < 0.05$). EGF ile sham grupları arasında fark bulunmazken ($P > 0.05$), CAPE grubunun indeksi sham grubundan istatistiksel olarak daha yüksekti ($P < 0.05$) (Tablo 8, Şekil 7).

Tablo 8. Grupların ortalama stenoz indeksleri.

Grup	N	Mean	S.D.
E	10	,41	,15
K	9	,84	,48
C	8	,41	,11
S	8	,29	5,19

E: EGF 28; K: Kontrol 28; C: CAPE 28; S: Sham 28 günlük gruplar



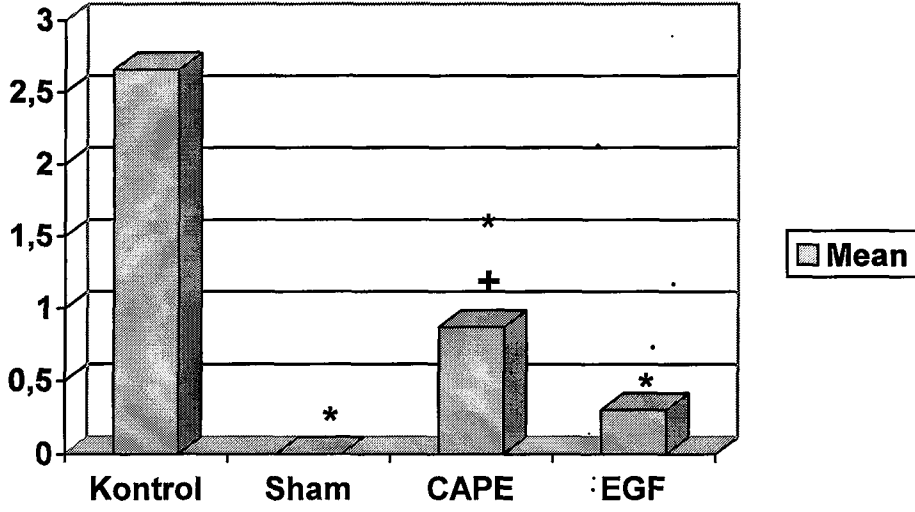
Şekil 7. Grupların ortalama stenoz indekslerinin karşılaştırılması .
 *P<0.05; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlı.
 +P<0.05; Sham grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlı.

Kollajen oluşumunun değerlendirilmesi: Özofagus duvarında oluşan kollajen derecelendirildiğinde sham, CAPE ve EGF gruplarının ortalama sonuçları kontrol grubuna göre daha düşüktü (P<0.05). Sham grubu CAPE grubundan anlamlı olarak düşük iken (P<0.05), EGF grubunun ortalama derecesi hem sham, hem de CAPE grubundan farklı değildi (P>0.05) (Tablo 9, Şekil 8).

Tablo 9. Grupların ortalama kollajen oluşum dereceleri.

Grup	N	Mean	SD
K	9	2,7	1,1
S	8	,00	,00
C	8	,87	,64
E	10	,30	,48

E: EGF 28; K: Kontrol 28; C: CAPE 28; S: Sham 28 günlük gruplar



Şekil 8. Gruplarda ortalama kollajen oluşum değerlerinin karşılaştırılması.
 *P<0.05; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlı.
 +P<0.05; Sham ve EGF grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlı.

BİYOKİMYASAL BULGULAR

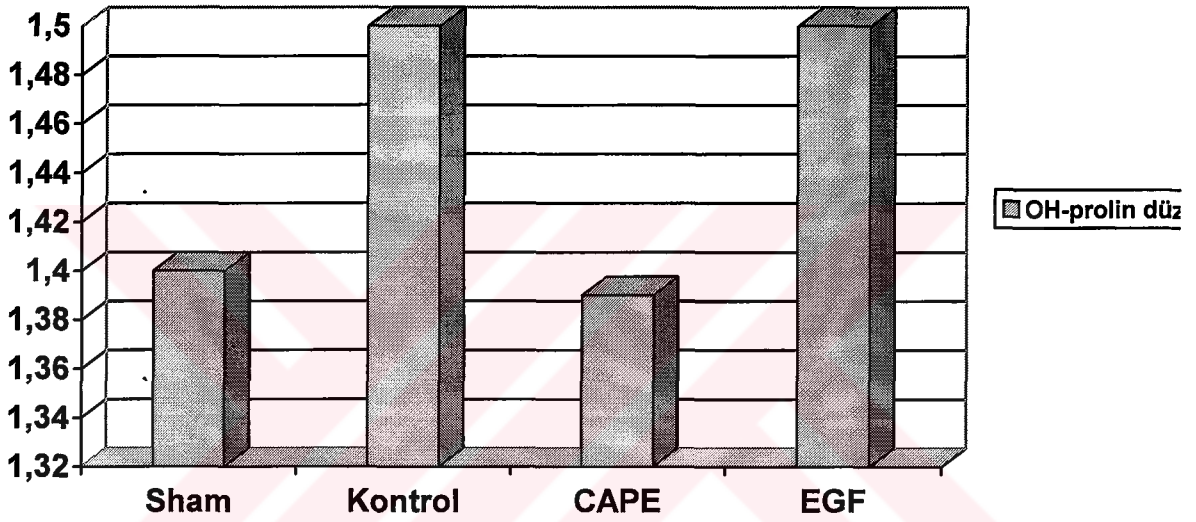
Koroziv özofagus yanığı oluşturulan 5 ve 28 günlük çalışma gruplarındaki deneklerden alınan özofagus dokularında hidroksiprolin (OH-prolin) düzeyleri ölçüldü. Elde edilen sonuçlar kuru özofagus dokusunun her gramında bulunan hidroksiprolin miktarını mg olarak göstermektedir (mg OH-prolin / g kuru özofagus dokusu).

Beş günlük çalışma gruplarını oluşturan S₅, K₅, C₅ ve E₅ gruplarında ortalama OH-prolin düzeyleri 1,39-1,50 mg/g arasında bulundu. Bütün gruplar sırasıyla birbirleri ile karşılaştırıldığında dokularda OH-prolin seviyelerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü (P>0.05) (Tablo 10, Şekil 9).

Tablo 10. Beş günlük gruplarda özofagus OH-prolin düzeyleri (mg OH-prolin/g kuru doku).

Grup	N	Mean	SD
S	8	1,4	9,613E-02
K	9	1,5	,12
C	9	1,4	9,1171E-02
E	10	1,5	9,698E-02

S: Sham 5; K: Kontrol 5; C: CAPE 5; E: EGF 5 günlük gruplar



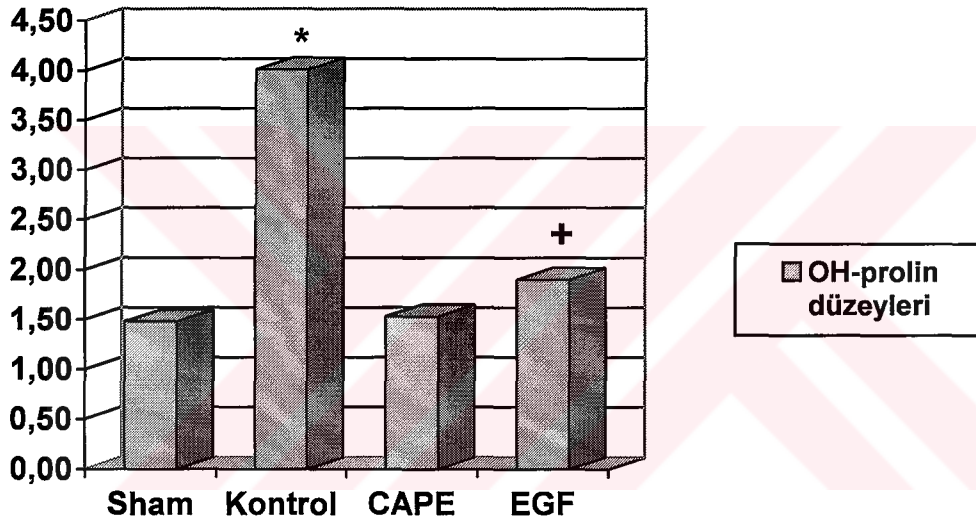
Şekil 9. Grupların ortalama OH-prolin değerlerinin karşılaştırılması. Bütün gruplar sırasıyla birbirleri ile karşılaştırıldığında aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$).

Yirmisekiz günlük çalışma gruplarını oluşturan S₂₈, K₂₈, C₂₈ ve E₂₈ gruplarında ölçülen doku OH-prolin düzeylerinin ortalama değerleri karşılaştırıldığında; Kontrol grubunda bulunan 4.01 mg/g OH-prolin miktarı Sham, CAPE ve EGF gruplarından anlamlı olarak yüksek bulundu ($P<0.05$). EGF grubunun ortalama değeri olan 1.90 mg/g OH-prolin düzeyi ise Sham ve CAPE grubundan anlamlı olarak yüksekti ($P<0.05$) (Tablo 11, Şekil 10).

Tablo 11. Gruplarda ortalama OH-prolin düzeyleri.

Grup	N	Mean	S D
S	8	1,48	,12
K	9	4,01	,22
C	8	1,53	6,479E-02
E	10	1,90	,11

S: Sham 28; K: Kontrol 28; C: CAPE 28; E: EGF 28 günlük gruplar



Şekil 10. Gruplarda ortalama OH-prolin düzeylerinin karşılaştırılması.

*P<0.05; Sham, CAPE ve EGF grupları ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında fark anlamlı.

+P<0.05; Sham ve CAPE grupları ile fark anlamlı.

YAN ETKİLER

Çalışma süresi boyunca EGF ve CAPE uygulanan ratlarda verilen maddeye bağlı olduğu düşünülen yan etkiler görülmedi. Sakrifiye edilen denekler içerisinde sadece C₂₈ grubundakilerin 4'ünde (n=8) intraabdominal yerleşimli, 0.5 cm çapında, mobil, sert, kapsüllü, abse içeren nodüller bulunması dikkati çekti.

TARTIŞMA

Kostik özofagus yanığı tamamen önlenebilir bir durum olmasına rağmen, ülkemizde ve özellikle çocuklarda sık karşılaşılmaktadır. Bunun en önemli nedenlerinden birisi toplumun kostik maddeler hakkında yeterli derecede bilinçlendirilmemiş olmasıdır. Toplum sağlığını ilgilendiren kanunlarımızda kostik maddelerin üretimi, ambalajlanması, kullanımı ve satışı ile ilgili bir düzenleme ve cezalandırma sistemi bulunmaması, KÖY olgularının görülme sıklığını artıran bir başka faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bugün ülkemizde her türlü kostik madde açıkta, üzerinde herhangi bir uyarı taşımadan ve kontrolsüzce satılabilmektedir. Gelişmiş ülkelerde alınan önlemler sonucunda son 30 yıl içerisinde KÖY nedeniyle hastanelere başvuru sayısında belirgin azalma gözlenirken, ülkemizde böyle bir durum söz konusu değildir. Örnek olarak ABD'de 1970 yılında 1287 koroziv madde alımı, 263 hospitalizasyon ve 10 ölüm bildirilirken, hekimlerle beraber Gıda ve İlaç Dairesinin (Food and Drug Association, "FDA") baskıları sonucu 1971 yılında kostik maddelerin üretimine ve dağıtımına yönelik getirilen yasaklardan sonra bu rakamlar 868 koroziv madde alımı, 35 hospitalizasyon ve 0 ölüme inmiştir (2). Ne yazık ki, ülkemiz genelinde KÖY ile ilgili bir insidans çalışması henüz yoktur. Bunun ötesinde, KÖY görülme sıklığını azaltmaya yönelik yaptırımlar ve çalışmalar da henüz bulunmamaktadır. Türkiye genelinde kesin rakamlar bilinmemekle beraber, sadece Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi kliniğinin 1975-1991 yılları arasındaki serisinde 874 KÖY olgusu bildirilmiş, bu seride 1975'te

yılda 12 olan başvuru oranı giderek artmış ve son yıllarında bu oran yılda 100 olguyu aşmıştır (25).

Koroziv özofagus yanığı erken ve geç dönemde ölümlle sonuçlanabilen ve morbiditesi yüksek bir durumdur. Oluşan komplikasyonlar içerisinde en sık karşılaşılan ve henüz tam olarak önlenmesi mümkün olmayanı, gelişen özofagus darlıklarıdır. İçilen kostik madde asidik veya alkali yapıda olabilir. Alkali maddeler, asit içerenlere oranla daha sık özofagus darlıklarına neden olmaktadır. Ne yazık ki dünya genelinde ve ülkemizde bildirilen raporlara göre kostik madde alımları %75-95 oranında alkali maddelerle gerçekleşmektedir (3,28,95,96).

Alkali maddelerle oluşan yanıkların mekanizmasında üç faktör rol oynamaktadır; 1) yağların sabunlaşması sonucu yağlı dokunun işlevini kaybederek ısı reaksiyonuyla doku hasarında artış, 2) bu maddelerin hidroskopik yapıları nedeniyle hücrelerden önemli miktarda su kaybına yol açması sonucu ortaya çıkan hasar, 3) çözünüp doku proteinleriyle birleştikten sonra, içerdiği hidroksil iyonu ile dokularda hasarı derinleştiren alkalin proteinatların oluşumu (4).

Günlük hayatta sıklıkla kullandığımız ve KÖY'na yol açan maddeler ve ticari şekilleri daha önce genel bilgiler bölümünde sınıflandırılmıştı (Tablo 2). Deneysel çalışmamızda, koroziv madde olarak en sık karşılaşılan ve komplikasyonlara yol açan kuvvetli alkali NaOH tercih edilmiştir.

Kostik özofagus yanıklarıyla ilgili yapılan deneysel çalışmalarda farklı modeller tercih edilmiş ve kedi, köpek, tavşan ve rat gibi hayvanlar kullanılmıştır (17,18,20-22,36-38,47,97,98). Köpek özofagusunda hipertrofik

çizgili kas bulunması, tavşan ve ratlarda ise özofagus duvarının dış etkenlere dirençli olması bu hayvanlarla yapılan insan simülasyonları için engel teşkil etmiştir. Kedi özofaguslarının ise histolojik yapı bakımından insana en yakın olması deneysel çalışmalar için avantaj sağlamıştır. Ancak, sahip olduğumuz laboratuvar şartlarında kedilerle çalışma yapılması mümkün olmadığı için hem temini daha kolay, hem de elverişli bakım şartları mevcut olduğundan, çalışmamızda Wistar albino cinsi ratlar kullanılmıştır.

Yaptığımız deneysel çalışmada, koroziv özofagus yanıklarının tarif edilen deneysel modelleri arasında son yıllarda en çok kabul gören ve insanlarda oluşan yanık paternine en fazla benzerlik gösteren Gehanno ve Guedon tarafından 1981'de tanımlanıp, daha sonra 1985'te Liu tarafından modifiye edilen yöntem kullanılmıştır (20,29,37,38,41). Bu yöntemle hazırlanan özofaguslarda bağlanan segmentin kan dolaşımının bozulduğu ve buna bağlı komplikasyonlar gelişebileceği yapılan eleştiriler arasındadır. Ancak, sham grubundaki deneklerde gerek çalışma süresince, gerekse çalışma sonundaki histolojik kesitlerde patolojik bulguların gözlenmeyişi kullandığımız modelin güvenilirliğini göstermektedir.

Deneysel KÖY modellerinde sık karşılaşılan diğer bir sorun ise, oluşturulan yanığın standardizasyonudur. Literatürde bildirilen çalışmalarda standart transmural yanık oluşturmak için değişen süre ve basınçlarla farklı NaOH derişimleri kullanılmıştır (16,18,20,22,29,36-41,47,98). Yapılan pilot çalışmada, 34 adet rat üzerinde özofagus perforasyonuna yol açmayan, ancak yanığın muskularis propria tabakasına kadar penetre olmasını sağlayan süre ve NaOH derişimi araştırıldı. Hazırlanan %10, %20 ve %50'lik NaOH çözeltileri

30 cm H₂O basınçla uygulanarak 60, 90, 120 ve 180 sn sürelerle denendi. Sakrifiye edilen hayvanlar ve özofagusları değerlendirildiğinde en az akut perforasyona yol açan ve optimal yanık oluşturan derişimin %50, sürenin ise 90 saniye olduğu bulundu.

İnsanlarda oluşan KÖY ile ilgili olarak bugün üzerinde en fazla tartışılan ve henüz sınırları net çizilememiş konu yanık sonrası striktür gelişiminin önlenmesidir. Yıllar içinde edinilen tecrübeler sonucu darlık oluşumunu önleyici (infeksiyonun önlenmesi, TPN uygulanması, erken dilatasyon, vs gibi) genel prensipler belirlenmiş olmasına rağmen, şiddetli yanık olgularında tatmin edici sonuçlar almak henüz mümkün olmamıştır.

Yanık sonrası geç dönemde oluşan darlığa yönelik tedavi yöntemleri ve hastalara yaklaşım kliniklere ve kişilere göre değişse de, sonuç itibarıyla temel amaç darlığın genişletilmesi ya da lümenin bypass edilmesidir. Bu amaçla uygulamaya konulan bir çok yöntem ve bu yöntemlerin genelde başarılı olarak bildirilmiş sonuçları mevcuttur. Lümenin tam kapanmadığı durumlarda yapılan özofagus dilatasyonu, farklı klinisyenler tarafından farklı şekilde önerilmektedir. Özofagus dilatasyonunun özofagoskop yardımı ile anterograd yoldan yapılmasını öneren çalışmacılar, bu yöntemin özofagus görülerek ve değerlendirilerek yapıldığı için üstün ve etkin olduğunu düşünmektedirler. Retrograd yoldan özofagus dilatasyonunu tercih eden çalışmacılar ise bu yöntemin hasta için daha kolay tolere edilebilir ve daha geniş çaplı dilatasyona ulaşılabilir olduğunu öne sürmektedirler. Özofagus dilatasyonunu balon dilatasyon yöntemiyle yapanlar ise balonun uyguladığı radial kuvvet ile darlığa sebep olan kollajen çapraz bağlarını özofagus duvarına en az hasarı vererek

parçaladığını düşünmektedirler. İntraözofageal stent yerleştirerek özofagus darlığının gelişmesini, ya da dilate edilen darlıkta geç dönemde kollajen remodelizasyonunu stent çapıyla sınırlamayı hedefleyen klinisyenler de bu yöntemin üstün olduğunu savunmaktadırlar (3). Özofagus darlıklarının genişletilmesine yönelik yöntemler ile gözle görülür başarılar bildirilmişse de, bu yöntemlerin hiçbirisi masum değildir. Her yöntemin kendine göre zorlukları ve ciddi sonuçlar doğurabilen komplikasyonları vardır. Ayrıca, dilatasyon yöntemleriyle her zaman olumlu sonuçların alınamaması da sık karşılaşılan bir durumdur.

Dilatasyonun yetersiz kaldığı, lümenin tamamen kapandığı ya da ağır komplikasyonların geliştiği durumlarda ise cerrahi girişimler yapılmaktadır. Dar segment rezeke edilerek yapılan uç uca özofagoözofagostomi, farklı metodlarla uygulanan özofagoplastiler ya da özofageal skarektomi çaresiz gibi görünen ağır stenoz durumlarında hastalar için bir umut kaynağı olmuş, mortalite ve morbiditelerinde önemli azalma sağlamıştır (3,16,25,44,48,56-61). Ancak radikal cerrahi yöntemlerinin de bir çok zorlukları ve komplikasyonları bulunmakta ve nüks oranları hiç de azımsanmayacak düzeydedir. Ek olarak, radikal cerrahi yöntemlerinin de kendisine göre morbidite ve mortaliteleri mevcuttur.

Yukarıda anlatılan kronik faz tedavi yöntemleri ve sonuçları gözönünde bulundurulduğunda, hiç şüphesiz ki KÖY hastalarında bugün yapılması gereken ve hastaların yaşam kalitesini artıracak en önemli nokta, yanığın erken dönemlerinde yapılacak doğru ve etkili bir tedavi yöntemiyle striktür gelişiminin önlenmesi olmalıdır.

Kostik madde alımı ile başvuran hastalarda ilk günlerde uygulanan tedavi ve girişim yöntemleri hastaların prognozunu önemli ölçüde etkilemektedir. Kostik özofagus yanıklarının akut fazında uygulanacak medikal tedaviler arasında bugün herkes tarafından kabul gören tek uygulama hastalara antibiyoterapi verilmesidir. Yara iyileşme mekanizmasının temel prensiplerinden hareketle, yanık dokuda gelişen infeksiyonun inflamatuvar reaksiyonu alevlendirerek darlık oluşumunu hızlandıracağı iyi bilinmektedir. Bu nedenle KÖY nedeniyle başvuran hastalara erken dönemde antibiyotik başlanması bütün dünyada kabul edilen ve önerilen bir uygulamadır.

Akut faz tedavisinde bugün üzerinde en çok tartışılan ve çalışma yapılan yöntem ise steroid uygulamasıdır. Steroidlerin yanık dokuda gelişen inflamatuvar reaksiyonu engellediği, yaranın gerilme gücünü azalttığı, epitelizasyon hızını artırdığı ve neovaskülarizasyonu önlediği bildirilmiştir (1,3,49;95,99,100). Kostik özofagus yanıklarında steroid uygulaması taraftarı olanlar, yukarıda anlatılan etki mekanizmaları nedeniyle steroidlerin darlık oluşumunu önlediğini savunmaktadırlar (1,2,36,95,96,101-107). Sistemik steroid uygulamasını eleştiren ve etkisinin geçici olduğunu ileri süren yazarlar ise steroid kullanımı kesildikten sonra darlığın gerçek sebebi olan kollajen moleküllerinin çapraz bağlanmasının geç dönemde de olsa devam ettiğini, ve remodelizasyon sonucu darlığın gerçekleştiğini savunmaktadırlar (21,26,32-35,108-110).

Antibiyotik ve steroidler dışında KÖY sonrasında darlık oluşumunu önlemek amacıyla, bir çok değişik ajan deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Bilinen en kuvvetli osteolatirojen olan Beta Amino Proprio Nitril (BAPN), 1970'li yıllarda yapılan çalışmalarda darlık oluşumunun kontrolünde etkili

bulunmuştur (3,18,22,111). BAPN spesifik olarak lizil oksidazı geridönüşümsüz şekilde baskılar ve nedbe hiçbir zaman sertleşemez. Yüksek oranda hipersensitivite riski taşıyan ve insanlarda toksik olan bu maddenin günümüzde insanlarda kullanımı söz konusu değildir. Kollajen üretimine ve moleküllerinin çapraz bağlarına etki eden Siklofosfamid ve D-Penisilinamin gibi kemoterapotik ajanlar da deneysel çalışmalarda araştırılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen, taşıdıkları yan etki ve uzun dönem sonuçları bilinmediği için, bu ajanlar da henüz klinik uygulamada kullanılmamaktadır (20,38). Liu ve Richardson 1985'te N-Asetilsisteini kollajen yapımında intermoleküler disülfid bağ formasyonunu önlemek amacıyla kullanmış, ve olumlu sonuçlar bildirmiştir. Ancak, bu madde de klinik uygulama için kabul görmemiştir (37). Demirbilek 1994'te ratlarda estradiol ve progesteronun yeni kollajen sentezini inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bu maddeler de yeterli destek görmediği için henüz klinikte kullanılmamaktadır (29). Bingöl-Koloğlu 1999'da yaptığı çalışmada deneysel KÖY'da heparinin etkilerini araştırmış; bu maddenin antitrombotik, antikoagülan, endotelial koruyucu ve yara iyileşmesini destekleyici yönlerinin striktür gelişimini önlediğini bildirmiştir (41).

Özellikle son 50 yıl içerisinde yapılan deneysel çalışmalar gözden geçirildiğinde, Bingöl-Koloğlu'nun heparin uygulaması dışında genel olarak hepsinde inflamasyonun baskılanması, oluşan kollajen moleküllerinin üretimi ve çapraz bağların zayıflatılmasının amaçlandığı dikkati çekmektedir. Oysa ki, yaralanan dokularda oluşacak hasarın en aza indirgenmesi, ve yara iyileşmesinin desteklenerek fizyolojik mekanizmanın kuvvetlendirilmesinin daha mantıklı bir yaklaşım olacağı kanısındayız.

Dünya literatüründe bu konuda bulabildiğimiz tek örnek, 1994 yılında Berthet'nin yaptığı ardışık olarak kullanılan EGF ve İnterferon- γ ile yara iyileşme proçesinin hızlandırıldığı ve fibroz oluşumunun engellendiği çalışmadır (39,40).

Deneysel çalışmamızda yara iyileşmesinin fizyolojik mekanizmasına direk olarak müdahale etmeyen, doku hasarını en aza indirerek, iyileşmeyi optimal şartlarda gerçekleştirecek, klinik uygulamaya konulabilecek ve etki mekanizmaları birbirinden tamamen farklı iki farmakolojik maddeyi kullanmayı uygun gördük.

Çalışmamızda kullandığımız farmakolojik ajanlardan ilki, arıların ürettiği "propolis" maddesinden ekstrakte edilen CAPE'dir. Antimikrobiyal, antifungal, antiprotozoal, antiviral, antiinflamatuvar, sitotoksik ve antioksidan özellikleri bulunan CAPE'nin yara iyileşmesinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Propolis maddesinin içerdiği bir çok aktif ekstraktlar arasında üzerinde en çok çalışma yapılanı ve özellikle antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri ön plana çıkan CAPE'dir (66,67,69-74,93,112). Deneysel çalışmamızda, CAPE'nin bu özelliklerinin özofagus yanığı sonrasında yara iyileşmesini hızlandırıcı ve striktür gelişiminde önleyici etkilerinin olacağını düşünerek kullanmayı tercih ettik.

Natarajan 1996'da CAPE'nin antiviral, antiinflamatuvar ve immunomodulatuvar özellikleri ve değişik tip transforme hücrelerde büyümeyi inhibe ettiğini bildirmiştir. Transforme hücrelerde CAPE redoks durumlarını bozarak apoptozu indüklemektedir. Bunun yanında CAPE lipid peroksidasyonunu azaltır, antioksidan aktivite gösterir, ornitin dekarboksilaz,

protein tirozin kinaz ve lipoksijenaz aktivitelerini de baskılar. Forbol ester tarafından indüklenen H_2O_2 üretimi de CAPE tarafından inhibe edilmektedir. Bir nükleer transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'nin çeşitli inflamatuvar sitokinler, majör histokompatibilite kompleks genleri ve tümör metastazında rol oynayan adhezyon molekülleri üzerinde önemli etkileri vardır. NF- κ B regülasyonunun bozulması toksik/septik şok, greft reaksiyonları, akut inflamasyon, akut faz cevabı, viral replikasyon, radyasyon hasarı, ateroskleroz ve kanser gelişimi gibi birçok patolojik durumlarla yakından ilişkilidir. Yapılan çalışmada CAPE'nin NF- κ B'yi potent ve spesifik olarak inhibe ettiği ve bu özelliğinin immünomodülatuar ve antiinflamatuvar aktivitesinin moleküler temelini oluşturabileceği öne sürülmüştür (68).

Mirzoeva ve ark 1994'te CAPE'nin insan nötrofilik hücrelerinde ve hücre dışı ksantin-ksantin oksidaz sistemlerinde linoleik ve araşidonik asitlerden oksijen radikali içeren metabolitlerin ve insan nötrofillerinde lipoksijenaz metabolit sentezinin tamamen inhibe olduğu göstermiş, CAPE'nin antiinflamatuvar etkilerinin bu güçlü antioksidan ve antilipoksijenaz aktivitesinden kaynaklandığını ileri sürmüştür (71). Scheller, Kroll ve Rao da, inflamasyonda önemli rol oynayan lipoksijenaz aktivitesinin CAPE tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilerek; hem sitostatik hem de antiinflamatuvar özelliklerinin sahip olduğu bu yüksek antioksidan kapasiteye bağlı olduğunu bildirmişlerdir (67,69,72,112).

Chiao ve ark'nın 1995'te yaptıkları çalışmada kronik oksidatif strese maruz kalan ve bu strese yeterli cevap veremeyen hücrelerin CAPE'ye sensitivitesinin daha fazla olduğunu ve bu sensitivitenin normal hücrelerde

gözlendiğini göstererek, CAPE'nin hücrelerde redox durumlarını modüle ettiğini savunmuşlardır (70).

İskemi-reperfüzyon hasarı ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda da, CAPE oksijen radikallerini temizleyerek ve lökosit infiltrasyonunu engelleyerek, oksidatif strese maruz hücrelerde oluşan hasarı azalttığı öne sürülmüştür (73,74).

Günel ve ark'nın 1999'da rat özofaguslarında yaptığı çalışmada kostik özofagus yanığı sonrasında reaktif oksijen radikallerinin akut fazda önemli rol oynayarak doku hasarını artırabileceğini göstermiştir (113).

Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ışığında CAPE'nin özellikle antioksidan etkisiyle akut fazda ortaya çıkan serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırarak doku hasarına engel olduğu sonucunu çıkartmak mümkündür.

Çalışmada kullandığımız farmakolojik maddelerin ikincisi ise, insanlarda da doğal şartlarda bulunan ve yara iyileşmesinin yanında gastrointestinal sistemin korunma ve onarımında önemli rol oynayan EGF'dir. Tükürük bezlerinden salgılanan ve özofagus mukozasında da bulunan EGF'nin mukoza üzerinde trofik etkisi mevcuttur. Travma sonrası gastrik ve özofageal mukozanın onarımında da rol oynayarak, özofageal mukozal integritenin sağlanmasında çok önemli bir faktör olduğu bir çok çalışmacı tarafından bildirilmiştir (39,40,78,80,81,86-90,114,115). Lokal vasküler olaylarda düzeltici etkisi ve fibroblastlar için güçlü bir mitojen olmasının yanısıra, DNA sentezini artırarak epitelial hücre proliferasyonunu indüklemesi kostik özofagus yanığı sonrası tedavide faydalı bir ajan olabileceğini kuvvetle düşündürmektedir

(39,40,116). Vücut salgılarında yoğun olarak bulunmasına rağmen EGF'nin serum düzeyleri oldukça düşüktür (117). Özofagus lümeni devamlı olarak tükrük yoluyla gelen EGF ile temas halindedir. Bu durumda topikal etki gösterdiği düşünülen EGF'nin özofagusun bazal tabakasına ulaşmadığı savunulmaktadır. Özofagus duvarında hücre proliferasyonunu indükleyen EGF'nin özofagusa kan yoluyla trombositler içerisinde taşınarak, bu hücrelerden kapiller endotele salgılandığı ve hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak biyolojik aktivitesini gösterdiği, bu nedenle intravenöz yolla verilen EGF'nin mukozal hücreler üzerindeki trofik etkisinin lüminal yoldan verileden daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (117). Subkütanöz yoldan verilen EGF'nin de plazma konsantrasyonlarını beklenenden daha uzun süre koruduğu gösterilmiş olup, çalışmamızda da bu yöntem kullanılmıştır (115). Özellikle Barret özofagusu ve gastroözofageal reflüye bağlı özofajit ile ilgili insan ve hayvanlarla yapılan çalışmalarda, inflame hücrelerde EGF konsantrasyonunun normal hücrelere oranla daha düşük olduğu gösterilmiş ve EGF'nin patofizyolojik mekanizmada önemli rol oynadığı bildirilmiştir (91,114,117-119). Bu bilgilerden hareketle, çalışmamızda neden doğal şartlarda organizmada bulunan bir hormonu dışarıdan verişimizin mantığı açıkça anlaşılmaktadır.

Sarosiek tarafından 1991'de ratlarda yapılan deneysel çalışmada hayvanlara sialoadenektomi yapılarak EGF sekresyonu baskılanmış ve bu deneklerde özofagus mukozal bariyerde fonksiyonel integritenin bozulduğu gösterilmiştir (89). Deneklere daha sonra tekrar oral yoldan EGF verildiğinde ise mukozal koruyucu mekanizmaların büyük ölçüde geri döndüğü gözlenmiştir.

Marcinkiewicz tarafından 1997'de siyah ve beyaz ırktan insanlarda tükürük EGF yoğunlukları karşılaştırılmış ve siyahlarda EGF miktarı %79 oranında fazla bulunarak, siyah ırktan insanlarda gastroözofageal reflü ile ilişkili mukoza hasarına ve komplikasyonlara daha az rastlanmasının bu fark ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir (120).

Juhl'un 1994 yılında domuzlarda yaptığı çalışmada, sistemik uygulanan rekombinan EGF tedavisinin skleroterapi sonucu gelişen özofagus ülserlerinde iyileşmeyi hızlandırdığı ve özofagusta striktür oluşumunu önlediği gösterilmiştir (115).

Yaptığımız deneysel tez çalışmasının sonunda elde ettiğimiz veriler, hem CAPE'nin hem de EGF'nin KÖY sonrasında striktür oluşumunu anlamlı ölçüde azalttığını göstermektedir. Deney sonunda hayvanlarda verilen maddelere bağlı komplikasyon görülmemiş, genel sağlık durumları tedavi verilmeyen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde iyi bulunmuştur. Hayvanların ağırlık artışları karşılaştırıldığında, çalışmaya katılan tüm hayvanlarda anlamlı artış gözlenmesine rağmen, CAPE ve EGF uygulanan ratlar sham grubu ile benzerlik göstermiş, ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında arada anlamlı fark olduğu bulunmuştur. Bu noktadan hareketle CAPE ve EGF uygulanan ratların oral beslenmeyi daha iyi tolere ettikleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Radyolojik incelemede yine CAPE ve EGF verilen hayvanlarda obstrüksiyon gözlenmemiş, özofageal lümenin açıklığını koruduğu ve darlık lehine bulgu olmadığı görülmüştür. Özofagus duvarında oluşan patolojiyi objektif ve kantitatif değerlerle yorumlayan stenoz indeksi ölçümlerinde, CAPE ve EGF uygulanan ratların sonuçları hem sham, hem de

kontrol gruplarıyla ayrı ayrı karşılaştırıldığında aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Stenoz indeksi sonuçlarını yorumladığımızda, CAPE ve EGF'nin KÖY sonrasında darlık oluşumunu tamamen önlemediğini, ancak anlamlı şekilde gelişimini azalttığını söylemek mümkündür. Özofagus duvarında kollajen oluşumu histolojik olarak değerlendirildiğinde kollajen depolanması bakımından CAPE ve EGF grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuş, hatta EGF grubu ile sham grubu arasında fark olmadığı ortaya çıkmıştır.

Kullanılan deney modelinde elde edilen sonuçların geçerli olduğunu söylemek mümkündür. Çalışmada kontrol hayvanlarının hepsinde darlık oluşması, bütün gruplarda deneklerin oral alımlarında sorun çıkmaması ve erken dönemde tekniğe bağlı komplikasyon sonucu olanlar hariç hiç ölüm görülmemesi çalışmamızın geçerliliğini desteklemektedir.

Hidroksiprolin, kollajen yıkımından sonra ortaya çıkan son üründür. Bu nedenle doku hidroksiprolin düzeyleri, dokulardaki kollajen üretimini indirek olarak yansıtan objektif bir parametredir. Kostik özofagus yanığı ile yapılan bir çok deneysel çalışmada darlığa yol açan kollajenin üretim miktarını gösteren güvenilir bir kriter olarak kullanılmıştır (29,38-41). Çalışmamızda tüm deneklerde özofagus dokusunda OH-prolin düzeyleri kantitatif olarak ölçülmüştür. Denekler arasında 5 gün tedavi uygulanan S₅, K₅, C₅ ve E₅ gruplarında doku OH-prolin düzeyleri sırasıyla 1.40 mg/g, 1.50 mg/g, 1.39 mg/g ve 1.50 mg/g bulunmuştur. Bu sonuçlar sırasıyla tek tek birbirleri ile karşılaştırıldığında aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (P>0.05). Yara iyileşmesinin patofizyolojisi göz önüne alındığında normal şartlarda 5 gün

içerisinde dokularda kollajen oluşumu beklenmemektedir. Gruplar arasında fark bulunmamasının çalışma açısından önemi; kullanılan biyokimyasal yöntemin doğru olduğu ve deneyin standart sonuçlar verdiğini desteklerdir.

Yirmisekiz gün takip edilen çalışma grupları içerisinde tedavi uygulanmayan K₂₈ grubunda doku OH-prolin düzeyi 4.01 mg/g ölçülmüştür. Bu değer S₂₈, C₂₈ ve E₂₈ gruplarının sırasıyla 1.48 mg/g, 1.53 mg/g ve 1.90 mg/g olan OH-prolin düzeyleri ile tek tek karşılaştırıldığında hepsinden de anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (P<0.05). Epidermal growth factor uygulanan grupta OH-prolin düzeyi sham ve CAPE grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunsada, elde edilen sonuç kontrol grubundan belirgin şekilde düşüktür.

Doku OH-prolin düzeyi sonuçları toplu olarak yorumlandığında, CAPE ve EGF'nin deneysel KÖY modelinde özofagus dokusunda kollajen birikimini anlamlı şekilde azalttığı görülmektedir.

Sonuç olarak, ratlarda deneysel KÖY sonrası akut fazda kullanılan CAPE ve EGF'nin özofagus üzerinde koruyucu etkisi olduğu ve darlık gelişimini anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Sonuçların onaylanması için, CAPE ve EGF'nin özofagus üzerindeki etkilerinin ileri deneysel ve klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

ÖZET

Koroziv madde alımı sonucu gerçekleşen özofagus yanıkları endüstriyel çağın insan hayatına olumsuz etkilerinden biridir. Gelişmiş ülkelerde özellikle 1970'li yıllardan itibaren ticari ürünlere getirilen kısıtlamalar sonucu insidans belirgin olarak düşmüştür. Ülkemizde ise koroziv madde alımına bağlı özofagus yanıklarına özellikle çocuklarda sık rastlanmaktadır. Yanık sonrası ortaya çıkan özofagus stenozunun tedavisi hem uzun sürmekte, hem de elde edilen sonuçlar çok başarılı görünmemektedir.

Deneysel çalışmamızda ratlarda koroziv özofagus yanığı oluşturarak; antioksidan, antimetotik ve antiinflamatuvar özellikleri bulunan propolis ekstraktı CAPE ve yara iyileşmesinin yanısıra özofagus üzerindeki koruyucu ve iyileştirici etkisi gösterilmiş olan EGF'nin darlık oluşumu üzerine etkilerini araştırdık.

Wistar albino ratlar ile yapılan çalışmada denekler Kontrol (K grubu, n=20), Sham (S grubu, n=16), CAPE (C grubu, n=20) ve EGF (E grubu, n=20) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Gruplara ayrılan bu ratlar, yine kendi aralarında 5 ve 28 günlük çalışma için iki eşit sayıda hayvandan oluşan alt gruba ayrıldı (K₅, n=10; K₂₈, n=10; S₅, n=8; S₂₈, n=8; C₅, n=10; C₂₈, n=10; E₅, n=10; E₂₈, n=10). Gehanno ve Guedon tarafından tarif edilen ve daha sonra Liu tarafından modifiye edilen yöntem kullanılarak kontrol, CAPE ve EGF gruplarında %50 NaOH ile 90 sn süre ile koroziv yanık oluşturuldu. Sham grubundaki ratlara ise

sham operasyon yapıldı. Yanık oluşturulduktan 24 saat sonra CAPE 10 µg/kg/gün ve EGF 15µg/kg/gün miktarda subkütanöz enjeksiyonlarla günde tek doz uygulanmaya başlandı. Çalışmanın beşinci gününde K₅, S₅, C₅ ve E₅ gruplarındaki ratlar sakrifiye edilerek yanık oluşturulan özofagus segmentleri transverse kesitler halinde çıkarıldı. Çalışmanın 27. gününde K₂₈, S₂₈, C₂₈ ve E₂₈ grubunda ratlara kontrastlı özofagogram çekildi. Yirmisekizinci günde de sakrifiye edilerek yanık özofagus segmentleri çıkarıldı. Çalışmaya katılan 5 ve 28 günlük ratlardan elde edilen tüm doku örnekleri ikiye ayrıldıktan sonra biyokimyasal yöntemlerle doku hidrokspirolin düzeyleri ve histopatolojik olarak stenoz indeksleri değerlendirildi.

Deney sonunda 28 günlük çalışma gruplarındaki tüm hayvanların vücut ağırlıklarında artış olduğu görüldü (P<0.05). Vücut ağırlığındaki artış oranı S₂₈, C₂₈, E₂₈ ve K₂₈ gruplarında sırasıyla %30, %23, %22 ve %14 olarak gerçekleşti. Sham, CAPE ve EGF gruplarındaki artış, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (P<0.05). Çekilen özofagogram sonuçlarına göre; kontrol grubundaki ratlarda yanık oluşturulan segmentte belirgin stenoz ve proksimal dilatasyon gözlenmesine karşılık, CAPE ve EGF verilen gruplarda hafif stenoz gelişmesine rağmen, kontrast maddenin mideye pasajı takıntısızdı ve bu gruplardaki ratlarda proksimal dilatasyon gözlenmedi. Histopatolojik değerlendirme sonucuna göre; sakrifiye edilen ratların özofagus lümen çapları ve özofagus duvar kalınlıkları ölçülerek elde edilen stenoz indeksleri açısından sham, CAPE ve EGF grupları ile kontrol grubu arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (P<0.05). Özofagus dokusunda ölçülen

hidroksiprolin düzeyine göre kontrol grubunun seviyeleri 28 günlük sham, CAPE ve EGF gruplarına göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($P<0.05$).

Sonuç olarak, ratlarda deneysel koroziv özofagus yanığı sonrası akut fazda kullanılan CAPE ve EGF'nin özofagus üzerinde koruyucu etkisi olduğu ve darlık gelişimini anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Sonuçların onaylanması için, CAPE ve EGF'nin özofagus üzerindeki etkilerinin ileri deneysel ve klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.



KAYNAKLAR

1. Tucker JA, Yarrington CT: The treatment of caustic ingestion. *Otolaryngologic Clinics of North America* 12: 343-50, 1979.
2. Leape LL, Chemical injury of the esophagus in Ashcraft KW, Holder TM(eds): *Pediatric Esophageal Surgery*. G & S, Inc., Orlando, FL, pp. 73-88, 1986.
3. Mutaf O: Çocuklarda kostik özofagus yanıkları. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 2:69-85, 1988.
4. Millar AJW, Cywes S: caustic strictures of the esophagus, in O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG (eds): *Pediatric Surgery Vol I*, chap 63(ed 5). St Louis, Missouri, Mosby-Yearbook Inc, pp 969-979, 1998.
5. Solak H: Göğüs cerrahisi. Konya, Türkiye, Atlas kitabevi, s 213-237, 1993.
6. Beasley SW: Embryology, in Beasley SW, Myers NA, Auldism AW (eds): *Oesophageal atresia*, chap 3. Cambridge, Great Britain, Chapman and Hall Medical, pp 31-43,1991.
7. Kayalı H: İnsan Embriyolojisi (ed 6). İstanbul, Türkiye, Evrim Basım Yayım Dağıtım, s 175, 1989.
8. Sadler TW: Medikal Embriyoloji (ed 7). Ankara, Türkiye, Palme, s 232-235, 1995.
9. Beasley SW: Anatomy, in Beasley SW, Myers NA, Auldism AW (eds): *Oesophageal atresia*, chap 4. Cambridge, Great Britain, Chapman and Hall Medical, pp 45-58, 1991.

10. Stendal C: Practical guide to gastrointestinal function testing. Tennessee, USA, Blackwell Science Ltd, pp 1-10, 1997.
11. Skinner DB: Özofagus, in Sodeman WA, Sodeman TM (eds): Fiziopatoloji (ed 7). Ankara, Türkiye, Türkiye Klinikleri Yayınevi, s 850-861, 1992.
12. Odar İV: Anatomi ders kitabı. Ankara, Türkiye, Salmanlar Ofset, s 68-73, 1984.
13. Kimber DC, Gray CE, Stackpole CE: Textbook of anatomy and physiology (ed 11) New York, NY, MacMillan, 484-485, 1947.
14. Robbins S, Cotran RS, Kumar V: Pathologic basis of disease (ed 3). Tokyo, Japan, Igaku-Shoin/Saunders, pp 797-806, 1984.
15. Kalaycı Ş: Histoloji. Bursa, Türkiye, Uludağ Üniversitesi Basımevi, s 339-341, 1986.
16. Kılıç B: Kostik özofagus yanığında darlık gelişmesini önlemeye yönelik yöntemlerin incelenmesi (deneysel çalışma), Uzmanlık tezi, Adana, 1994.
17. Ashcraft KW, Padula TR: The effect of dilute corrosives on the esophagus. Pediatrics 53: 226-32, 1974.
18. Davis MW, Madden WJ, Peacock EE: A new approach to the control of the esophageal stenosis. Ann Surg 176: 469-76, 1972.
19. Dere F: Anatomi s. 110-15, Adana, 1989.
20. Gehanno G, Guedon C: Inhibition of experimental esophageal lye strictures by penicillamine. Arch Otolaryngol 107:145-7, 1981.
21. Knox WG, Scott JR, Zintel HA, ve ark: Bouginage and steroids used singly or in combination in experimental corrosive esophagitis. Ann Surg 166: 930-41, 1967.

22. Madden WJ, Davis MW, Butler C, ve ark: Experimental esophageal lye burns. Ann of Surg 178: 277-84, 1973.
23. McVay CB: Surgical Anatomy pp. 454-59, Philadelphia, Saunders Company, 1984.
24. Schakelford R: Surgery of the Alimentary Tract pp. 5-22, Philadelphia, Saunders Company, 1978.
25. Mevsim A: Çocuklarda kostik özofagus yanıkları, Uzmanlık tezi, İzmir, 1992.
26. Hawkins DB, Demeter MJ, Barnett TE: Caustic ingestion: controversies in management. A review of 214 cases. The Laryngoscope 90: 98-109, 1980.
27. Haller JA, Andrews GH, Weight CC, ve ark: Pathophysiology and management of acute corrosive burns of the esophagus: results of treatment in 285 children. J Pediatr Surg 6: 578-83, 1971.
28. Adam JS, Birck HG: Pediatric caustic ingestion. Ann Otol Rhinol Laryngol 91: 656-8, 1982.
29. Demirbilek S, Bernay F, Rızalar R, ve ark: Effects of estradiol and progesterone on the synthesis of collagen in corrosive esophageal burns in rats. J Pediatr Surg 29(11): 1425-28, 1994.
30. Klein MD, Coran AG, Drongowski RA, ve ark: Longterm survival of dogs maintained solely on intraperitoneal nutrition. J of Pediatr Surg 20: 765-71, 1985.
31. Klein MD, Coran AG, Drongowski RA, ve ark: The quantitative transperitoneal absorption of a fat emulsion: implications for intraperitoneal nutrition. J Pediatr Surg 18: 724-31, 1983.

32. Anderson KD, Rouse MT, Randolph JG: A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med* 323: 637-40, 1990.
33. Ulman I, Mutaf O: A critique of systemic steroids in the management of caustic esophageal burns in children. *Eur J Pediatr Surg* 8(2): 71-4, 1998.
34. Karnak I, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A: Combined use of steroid, antibiotics, and early bouginage against stricture formation following caustic esophageal burns. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 40(2): 307-10, 1999.
35. Oakes DD, Sherck JP, Mark JBD: Lye ingestion. *J Thor Cardiovasc Surg* 83: 1982.
36. Thompson JN: Corrosive esophageal injuries. An investigation of treatment methods and histochemical analysis of esophageal strictures in a new animal model. *Laryngoscope* 97: 1101-2, 1987.
37. Liu AJ, Richardson AM: Effects of N-Acetylcysteine on experimentally induced esophageal lye injury. *Ann Rhinol Laryngol* 94: 477-81, 1985.
38. Küçükaydın M, Balkanlı S, Yeşilkaya A, ve ark: Korozif özofagus striktüründe siklofosfamidin etkisi. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 2:1989.
39. Berthet B, Di Constanzo J, Arnaud C, ve ark: Traitement des brûlures caustiques de l'œsophage par l'interféron gamma. *Gastroenterol Clin Biol* 18: 680-86, 1994.
40. Berthet B, Di Constanzo J, Arnaud C, ve ark: Influence of epidermal growth factor and interferon gamma on healing of oesophageal corrosive burns in the rat. *British J Surg* 81: 395-98, 1994.

41. Bingöl-Koloğlu M, Tanyel CF, Müftüoğlu RN, ve ark: The preventive effect of heparin on stricture formation after caustic esophageal burns. *J Pediatr Surg* 34(2): 291-94, 1999.
42. London RL, Trotman BW, Dimarino AJ, ve ark: Dilatation of severe esophageal strictures by an inflatable balloon catheter. *Gastroenterol* 80: 173-5, 1981.
43. Sato Y, Frey E, Smith EE: Baloon dilatation of esophageal stenosis in children. *AJR* 150: 639-42, 1988.
44. Tam PKH, Sprigg A, Cudmore RE, ve ark: Endoscopy-guided baloon dilatation of esophageal stricture and anastomotic stricture after esophageal replacement in children. *J Pediatr Surg* 26(9): 1101-03, 1991.
45. Avanoğlu A, Ergün O, Mutaf O: Management of instrumental perforations of the esophagus occuring during treatment of corrosive strictures. *J Pediatr Surg* 33(9): 1393-5, 1998.
46. Karnak I, Tanyel FC, Büyükpamukçu N: Esophageal perforation encountered during the dilation of caustic esophageal burns. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 39(3): 373-7, 1998.
47. Ashcraft KW, Holder TM: The experimental treatment of esophageal strictures by intralesional steroid injections. *J Thor Cardiovasc Surg* 58: 685-93, 1969.
48. Gandhi RP, Cooper A, Barlow BA: Successful management of esophageal strictures without resection and replacement. *J Pediatr Surg* 24(8): 745-50, 1989.
49. Mutaf O, Özok G, Mevsim A, ve ark: Özofagusun Kostik ve Anastomotik Darlıklarının Tedavisinde Lokal Steroid Enjeksiyonu. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 6: 78-80, 1992.

50. Fell SC, Denize A, Becker NH, ve ark: The effect of intraluminal splinting in the prevention of caustic stricture of the esophagus. *The J Thor Cardiovasc Surg* 52: 675-81, 1966.
51. Reyes HM, Hill JL: Modification of the experimental stent technique for esophageal burns. *J Surg Res* 20: 65-70, 1976.
52. Mills LJ, Estrera AS, Platt MR: Avoidance of esophageal stricture following severe caustic burns by the use of an intraluminal stent. *Ann Thor Surg* 28: 60-5, 1979.
53. Wijburg FA, Heysman HSA, Urbanus NAM: Caustic esophageal lesions in childhood: prevention of stricture formation. *J Pediatr Surg* 24: 171-3, 1989.
54. Mutaf O: Gastroesophageal reflux: a determinant in the outcome of caustic esophageal burns. *J Pediatr Surg* 32(11): 1494-5, 1996.
55. Panieri E, Rode H, Millar AJ, Cywes S: Oesophageal replacement in the management of corrosive strictures: when is surgery indicated? *Pediatr Surg Int* 13(5-6): 336-40, 1998.
56. German JC, Waterston DC: Colon interposition for the replacement of the esophagus in children. *J Pediatr Surg* 11(2): 227-34, 1976.
57. Mitchell IM, Goh DW, Roberts KD, ve ark: Colon interposition in children. *Br J Surg* 76:681-89, 1989.
58. West KW, Vane DW, Grosfeld JL: esophageal replacement in children: experience with 31 cases. *Surgery* 100(4): 751-57, 1986.
59. Hendren WH, Hendren WG: Colon interposition for esophagus in children. *J Pediatr Surg* 20(6): 829-39, 1985.

60. Mehrabi V , Nezakatgoo N, Ansari MJ: Further look at colon-patch oesophagoplasty in benign strictures of oesophagus in children. *Z Kinderchir* 44: 221-227, 1989.
61. Othersen HB, Smith CD: Colon-patch esophagoplasty in children: An alternative to esophageal replacement. *J Pediatr Surg* 21(3): 224-26, 1986.
62. Dığrak M, Yılmaz Ö, Çelik S, ve ark: Propolisteki yağ asitleri ve antimikrobiyal etkisi üzerinde in vitro araştırmalar: In vitro antimicrobial effects of propolis and its fatty acids. *Gıda* 20(4): 249-55, 1995.
63. Su ZZ, Lin J, Grunberger D, ve ark: Growth suppression and toxicity induced by caffeic acid phenethyl ester (CAPE) in type 5 adenovirus-transformed rat embryo cells correlate directly with transformation progression. *Cancer Res* 54: 1865-70, 1994.
64. Amoros M, Sauvager F, Girre L, ve ark: In vitro antiviral activity of propolis. *Apidologie* 23: 231-40, 1992.
65. Amoros M, Lurton E, Boustie J, ve ark: Comparison of the anti-Herpes simplex virus activities of propolis and 3-methyl-but-2-enyl caffeate. *J Nat Prod* 57(5): 644-47, 1994.
66. Dobrowolski JW, Vohora SB, Sharma K, ve ark: Antibacterial, antifungal, antiamebic, antiinflammatory and antipyretic studies on propolis bee products. *J Ethnopharmacol* 35:77-83, 1991.
67. Rao CV, Desai D, Rivenson A, ve ark: Chemoprevention of colon carcinogenesis by phenylethyl-3-methyl caffeate. *Cancer Res* 55: 2310-15, 1995.

68. Natarajan K, Singh S, Burke TR, ve ark: Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF- κ B. Proc Natl Acad Sci USA 93: 9090-95, 1996.
69. Rao CV, Desai D, Simi B, ve ark: Inhibitory effect of caffeic acid esters on azoxymethane-induced biochemical changes and aberrant crypt foci formation in rat colon. Cancer Res 53: 4182-88, 1993.
70. Chiao C, Carothers AM, Grunberger D, ve ark: Apoptosis and altered redox state induced by caffeic acid phenethyl ester (CAPE) in transformed rat fibroblast cell. Cancer Res 55: 3576-83, 1995.
71. Mirzoeva OK, Sudina GF, Pushkareva MA, ve ark: Lipophilic derivatives of caffeic acid as lipoxygenase inhibitors with antioxidant properties. Russian J Bioorganic Chem 21(2): 124-31, 1995.
72. Kroll W, Czuba Z, Scheller S, ve ark: Anti-oxidant property of ethanolic extract of propolis (EEP) as evaluated by inhibiting the chemiluminescence oxidation of luminol. Bioch Int 21(4): 593-97, 1990.
73. Koltuksuz U, Özen S, Uz E, ve ark: Caffeic acid phenethyl ester prevents intestinal reperfusion injury in rats. J Pediatr Surg 34(10): 1458-62, 1999.
74. İlhan A, Koltuksuz U, Özen S, ve ark: The effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on spinal cord ischemia/reperfusion injury in rabbits. Eur J Cardio-Thoracic Surg 16: 458-63, 1999.
75. Cohen S: Epidermal growth factor. Proc Natl Acad Sci USA 46: 302, 1960.
76. Levi-Montalcini R, Cohen S: Effects of the extract of the mouse submaxillary salivary glands on the sympathetic system of mammals. Ann NY Acad Sci 85: 324-41, 1960.

77. Cohen S: Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the newborn animal. *J Biol Chem* 237:1555-62, 1962.
78. Marti U, Burwen SJ, Jones AL: Biological effects of epidermal growth factor, with emphasis on the gastrointestinal tract and liver: an update. *Hepatology* 9(1): 126-38, 1989.
79. Carpenter G, Cohen S: Epidermal growth factor. *Ann Rev Biochem* 48: 193-216, 1979.
80. Calabro A, Orsini B, Renzi D, ve ark: Expression of epidermal growth factor, transforming growth factor- α and their receptor in the human esophagus. *Histochem J* 29: 745-58, 1997.
81. Konturek JW, Bielanski W, Konturek SJ, ve ark: Distribution and release of epidermal growth factor in man. *Gut* 30: 1194-1200, 1989.
82. Olsen PS, Kirkegaard P, poulsen SS, ve ark: Adrenergic effects on exocrine secretion of rat submandibular epidermal growth factor. *Gut* 25: 1234-40, 1984.
83. Hirata Y: Epidermal growth factor (urogastrone) in human fluids: size heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metabol* 48: 673-9, 1979.
84. Oka Y: Human plasma epidermal growth factor / beta urogastrone is associated with blood platelets. *J Clin Invest* 72: 249-59, 1983.
85. Brown GL, Nanney LB, Griffen J: Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Eng J Med* 321: 76-9, 1989.
86. Marcinkiewicz M, Grabowska SZ, Czyzewska E, ve ark: Role of epidermal growth factor (EGF) in oesophageal mucosal integrity. *Curr Med Res Opinion* 4(3): 145-53, 1998.

87. Li L, Yu Z, Piascik R, ve ark: Effect of esophageal intraluminal mechanical and chemical stressors on salivary epidermal growth factor in humans. *Am J Gastroenterol* 88(10): 1749-55, 1993.
88. Sarosiek J, Hetzel DP, Yu Z, ve ark: Evidence on secretion of epidermal growth factor by the esophageal mucosa in humans. *Am J Gastroenterol* 88(7): 1081-87, 1993.
89. Sarosiek J, Feng T, McCallum RW: The interrelationship between salivary epidermal growth factor and the functional integrity of the esophageal mucosal barrier in the rat. *Am J Med Sci* 302(6): 359-63, 1991.
90. Dutta SK, Meiorowicz RF, Vengurlekar S, ve ark: Localization and characterization of Epidermal growth factor receptors in human oesophageal epithelium. *Gastroenterol* 98: A38, 1990.
91. Rourk RM, Namiot Z, Edmunds MC, ve ark: Diminished luminal release of esophageal epidermal growth factor in patients with reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 89(8): 1177-84, 1994.
92. Xu RJ: Development of the newborn GI tract and its relation to colostrum/milk intake: a Review. *Reprod Fertil Dev* 8: 35-48, 1996.
93. Grunberger D, Banerjee R, Eisinger K, ve ark: Preferential cytotoxicity on tumor cells by caffeic acid phenethyl ester isolated from propolis. *Experientia* 44: 230-32, 1988.
94. Woessner JB: The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this imino acid. *Arch Biochem Biophysics* 93: 440-447, 1961.

95. Keskin E, Okur H, Koltuksuz U, ve ark: The effect of steroid treatment on corrosive oesophageal burns in children. *Eur J Pediatr Surg* 1: 335-8, 1991.
96. Zorludemir Ü: Kırk özofagus yanıklı çocuğun klinik değerlendirmesi, Uzmanlık Tezi, Adana, 1981.
97. Tanyel FC, Yurdakök M, Büyükpamukçu N: Ülkemizdeki çamaşır sularının kedi özofagusuna korozif etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 31: 51-6, 1988.
98. Weeks RS, Ravitch MM: The pathology of experimental injury to the cat esophagus by liquid chlorine bleach. *Laryngoscope* 81: 1532-41, 1971.
99. Mutaf O, Özok G, Mevsim A, ve ark: Kostik Özofagus Yanıklarında Erken Sistemik Steroid Tedavisi. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 6: 75-7, 1992.
100. İçer M, Küçükaydın M, Okur H, ve ark: Çocuklarda Korozif Özofajit. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 6: 70-4, 1992.
101. Cello JP, Fogel RP, Boland CR: Liquid caustic ingestion. *Arch Int Med* 140: 501-4, 1980.
102. Friedman EM: Caustic ingestion and foreign bodies in the aerodigestive tract of children. *Rec Adv Pediatr Otolaryngol* 36: 1403-10, 1989.
103. Middlekamp JN, Ferguson TB, Roper CL, ve ark: The management and problems of caustic burns in children. *J Thor Cardiovasc Surg* 57: 675-81, 1969.
104. Rappert P, Preier L, Korab W, ve ark: Diagnostic and therapeutic management of esophageal and gastric caustic burns in childhood. *Eur J Pediatr Surg* 3: 202-5, 1993.
105. Symbas N, Vlasis SE, Hatcher CR: Esophagitis secondary to ingestion of caustic material. *Ann Thor Surg* 36: 73-7, 1983.

106. Tewfik TL, Schloss MD: Ingestion of lye and other corrosive agents: a study of 86 infant and child cases. *J Otolaryngol* 9: 72-7, 1980.
107. Wasserman RL, Ginsburg CML: Caustic substance injuries. *J Pediatr* 107: 169-74, 1985.
108. Sarfati E, Gossot D, Assens P, ve ark: Management of caustic ingestion in adults. *Br J Surg* 74: 146-8, 1987.
109. Ferguson MK, Migliore M, Staszak VM, ve ark: Early evaluation and therapy for esophageal injury. *Am J Surg* 157: 116-20, 1989.
110. Di Costanzo J, Noirclerc M, Jouglard J, ve ark: New therapeutic approach to corrosive burns of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 21: 370-5, 1980.
111. Butler C, Madden JW, Davis WM, ve ark: Morphologic aspects of experimental esophageal lye strictures: Effect of steroid hormones, bouginage, and induced lathyrism on acute lye burns. *Surgery* 81(4): 431-35, 1977.
112. Scheller S, Wilczok T, Imielski S, ve ark: Free radical scavenging by ethanol extract of propolis. *Int J Radiat Biol* 57(3): 461-65, 1990.
113. Günel E, Çağlayan F, Çağlayan O: Reactive oxygen radical levels in caustic esophageal burns. *J Pediatr Surg* 34(3): 405-7, 1999.
114. Qureshi FG, Tchorzewski T, Duncan MD, ve ark: EGF and IGF-I synergistically stimulate proliferation of human esophageal epithelial cells. *J Surg Res* 69: 354-58, 1997.
115. Juhl CO, Jensen VL, Jensen SL, ve ark: Systemic treatment with recombinant human epidermal growth factor accelerates healing of sclerotherapy-induced esophageal ulcers, and prevents esophageal stricture formations in pigs. *Dig Dis Sci* 39(12): 2671-78, 1994.

116. Barnard JA, Beauchamp RD, Russell WE, ve ark: Epidermal growth factor-related peptides and their relevance to gastrointestinal pathophysiology. *Gastroenterol* 108: 564-80, 1995.
117. Jankowski J, Coghill G, Tregaskis B, ve ark: Epidermal growth factor in the oesophagus. *Gut* 33: 1448-53, 1992.
118. Lanas AI, Blas JM, Ortego J, ve ark: adaptation of esophageal mucosa to acid- and pepsin- induced damage: Role of nitric oxide and epidermal growth factor. *Dig Dis Sci* 42(5): 1003-12, 1997.
119. Edmunds MC, Namiot Z, Sarosiek J, ve ark: Esophageal epidermal growth factor impairment persists despite healing of endoscopic changes in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterol* 106: A73, 1994.
120. Marcinkiewicz M, Zbroch T, Scheurich J, ve ark: Potential contribution of enhanced salivary epidermal growth factor output to the lower prevalence of reflux esophagitis and complications in African-Americans. *Gastroenterol* 112: A211, 1997.