

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

DENEYSEL KOROZİF ÖZEFAGUS YANIĞI MODELİNDE
TRİMETAZİDİNİN HASARLI DOKU ÜZERİNDE
İYİLEŞTİRİCİ ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim TEMİZKAN

TRABZON-2023

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

DENEYSEL KOROZİF ÖZEFAGUS YANIĞI MODELİNDE
TRİMETAZİDİNİN HASARLI DOKU ÜZERİNDE
İYİLEŞTİRİCİ ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim TEMİZKAN

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Sinan PASLI

TRABZON-2023

ÖNSÖZ

Acil Tıp İhtisasım süresince ve tez çalışmam boyunca, her daim desteğini gördüğüm kıymetli tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Sinan PASLI'ya,

Yine Acil Tıp İhtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Prof. Dr. Abdulkadir Gündüz'e, Prof. Dr. Süleyman TÜREDİ'ye, Doç. Dr. Özgür TATLI'ya, Doç. Dr. Yunus KARACA'ya, Doç. Dr. Aynur ŞAHİN'e, Dr. Öğr. Üyesi Vildan ÖZER'e, Dr. Öğr. Üyesi. Melih İMAMOĞLU'na,

Tezimin hazırlanışı esnasında katkıda bulunan Prof. Dr. Esin YULUĞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÇİÇEK'e, Dr. Semanur IŞIK'a,

Tezimin hazırlanışına destekleri ile katkıda bulunan KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Henüz daha intörn hekimken Acil Tıp İhtisasını seçmemde büyük rol oynayan Uzm. Dr. İskender SERTBAŞ'a,

Meslek hayatımdaki ilk acil servis nöbetini birlikte tuttuğum kıymetli ağabeyim Uzm. Dr. Ömer BEKAR'a,

Öğrencilik yıllarında tanıştığım, dostluk ve kardeşliğimizi artırarak devam ettirdiğim, ihtisasım boyunca birlikte çalıştığım Uzm. Dr. M.Erdi YILMAZ'a , Uzm. Dr. Emre KOÇ'a ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Yine öğrencilik yıllarında ev arkadaşlığı yaptığım, ebediyete kadar sürecek kardeşliğimiz olan kadim dostum Dr. M.Samet BEKAR'a

Sayısız acil servis nöbetimde, tüm zorlukların üstesinden birlikte geldiğim tüm KTÜ Acil Servis personeline,

Yaşamım boyunca emekleri her daim var olan kıymetli anneme, babama ve kardeşlerime,

Ve son olarak; ilkokul sıralarından yüksekokul yıllarına dek sağladığı eğitim olanakları ile yetişmemi sağlayan Aziz TÜRKİYE CUMHURİYETİ DEVLETİ'ne,

Saygılarımı ve şükranlarımı sunarım..

ÖZET

DENEYSEL KORUZİF ÖZEFAGUS YANIĞI MODELİNDE TRİMETAZİDİNİN HASARLI DOKU ÜZERİNDE İYİLEŞTİRİCİ ETKİSİ

Amaç: Korozif madde maruziyetiyle oluşan özefagus yanıkları çocukluk ve erişkin yaş gruplarında sık görülmektedir. Fakat mortalite ve morbiditenin önüne geçebilecek standart bir tedavi yöntemi mevcut değildir. Bu çalışma güçlü antioksidan ve sitoprotektif etkileri olan Trimetazidinin (TMZ), Sodyum Hidroksit (NaOH)'e bağlı özefagus dokusunda oluşan korozif yanık üzerine iyileştirici etkisini inceleme amacıyla yapıldı.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada kullanılan 24 adet Sprague Dawley rat, her grupta 6'şar rat olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Deneyde alkali bir madde olan 0.1 ml %25'lik NaOH gavaj ile verilerek korozif özefagus yanığı oluşturuldu. Grup 1 (Yanık oluşturulmadı, sham grubu), Grup 2 (NaOH ile yanık oluşturuldu, tedavi verilmedi), Grup 3 (NaOH ile yanık oluşturuldu, 10mg/kg TMZ intraperitoneal verildi), Grup 4 (NaOH ile yanık oluşturuldu, 20mg/kg TMZ intraperitoneal verildi). 4 günlük çalışma süresince ratlar standart yiyecekleri ve su ile beslendi. 4. Günün sonunda histopatolojik değerlendirme yapılması amacıyla ratların özefagusları çıkartıldı. Histopatolojik değerlendirmede; inflamasyon, epitel kaybı, vasküler konjesyon, muskularis mukoza hasarı, submukozada kollajen birikiminde artış, tunika muskulariste kollajen birikimi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada elde edilen bulgulara göre gruplar arasında epitel kaybı açısından grup 2 ve grup 4 karşılaştırıldığında grup 4'te epitel kaybının daha az olduğu ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($P^{2-4}= 0,025$). Bu anlamlı fark bize, 20 mg/kg doz TMZ tedavisinin iyileşmeye katkıda bulunduğunu göstermektedir. Grup 1 ile grup 4 arasında istatistiksel anlamlı farklılığın olmayışı 20 mg/kg doz TMZ'nin epitel kaybını tamamen normale döndürebildiğini düşündürmektedir. Tunika muskulariste kollajen birikimi karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu

(P= 0,002). Grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı istatistiksel farkın olması ($P^{1-3} = 0,021$) 10 mg/kg doz TMZ uygulamasının iyileşmeye katkısı olmadığını göstermektedir. Grup 1 ile grup 4 arasında anlamlı istatistiksel farkın olmaması; TMZ'nin 20 mg/kg doz uygulamasının iyileştirici etkisi olduğunu düşündürmüştür. Gruplar arası inflamasyon skorları ve muskularis mukoza hasarı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p = 0,241$ ve $0,117$).

Sonuç: Ratlarda %25'lik NaOH ile oluşturulan deneysel korozif özefagus yanığı modelinde 20 mg/kg doz TMZ'nin özefagusta submukozada kollajen birikiminde artışa neden olduğu ve epitel kaybını önlediği görüldü. Histopatolojik veriler ışığında; 20 mg/kg doz TMZ tedavisinin, 10mg/kg doz TMZ tedavisine göre daha etkin olduğu gözlemlendi. Bulgularımız ve analizlerimiz neticesinde; TMZ'nin korozif özefagus yanığında görülen histopatolojik hasarı iyileştirici etkisinin olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Özefagus, trimetazidin, korozif madde, NaOH

SUMMARY

HEALING EFFECT OF TRIMETAZIDINE ON DAMAGED TISSUE IN AN EXPERIMENTAL CORROSIVE ESOPHAGEAL BURN MODEL

Objective: Esophageal burns caused by exposure to corrosive substances are common in childhood and adult age groups. However, there is no standardized treatment method to prevent mortality and morbidity. This study was conducted to investigate the therapeutic effect of Trimetazidine (TMZ), which has strong antioxidant and cytoprotective effects, on esophageal corrosive burns caused by sodium hydroxide (NaOH).

Materials and methods: The 24 Sprague Dawley rats used in this study were divided into 4 groups of 6 rats in each group. In the experiment, 0.1 ml of 25% NaOH, an alkaline substance, was administered by gavage to create a corrosive esophageal burn. Group 1 (no burn was induced, sham group), Group 2 (burned with NaOH, no treatment was given), Group 3 (burned with NaOH, 10mg/kg TMZ was given intraperitoneally), Group 4 (burned with NaOH, 20mg/kg TMZ was given intraperitoneally). During the 4-day study period, rats were fed with standard food and water. At the end of the 4th day, the esophagus of the rats were removed for histopathologic evaluation. In histopathologic evaluation; inflammation, epithelial loss, vascular congestion, muscularis mucosa damage, increased collagen deposition in submucosa, collagen deposition in tunica muscularis were evaluated.

Results: According to the findings obtained in the study, when group 2 and group 4 were compared in terms of epithelial loss, epithelial loss was less in group 4 and this result was statistically significant ($P_{2-4} = 0.025$). This significant difference shows that 20 mg/kg dose TMZ treatment is effective on healing. The lack of statistically significant difference

between group 1 and group 4 suggests that 20 mg/kg dose of TMZ can completely normalize epithelial loss. When collagen deposition in the tunica muscularis was compared, there was a statistically significant difference between the groups ($P = 0.002$). The significant statistical difference between group 1 and group 3 ($P_{1-3} = 0.021$) suggests that TMZ at a dose of 10 mg/kg was not effective on healing. The absence of a significant statistical difference between group 1 and group 4 suggests that TMZ at 20 mg/kg dose has a healing effect. There was no statistically significant difference in inflammation scores and muscularis mucosa damage between the groups ($p = 0.241$ and 0.117 , respectively).

Conclusion: In an experimental corrosive esophageal burn model induced by 25% NaOH in rats, 20 mg/kg dose of TMZ caused an increase in collagen deposition in the esophageal submucosa and prevented epithelial loss. In the light of histopathologic data, 20 mg/kg dose TMZ treatment was more effective than 10 mg/kg dose TMZ treatment. As a result of our findings and analyses; TMZ was found to have ameliorative effect on the histopathologic damage seen as a result of corrosive esophageal burn.

Key Words: Esophagus, trimetazidine, corrosive substance, NaOH

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
RESİMLER DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Özefagus.....	3
2.1.1. Özefagusun anatomisi.....	3
2.1.2. Özefagusun damar, sinir ve lenfatik yapıları.....	4
2.1.3. Özefagusun Embriyolojisi.....	5
2.1.4. Özefagusun Histolojisi.....	6
2.2. Koroziif Madde Yanıkları.....	6
2.2.1. Asidik Koroziif Maddeler.....	7
2.2.2. Alkali Koroziif Maddeler ve NaOH.....	7
2.2.3. Koroziif Madde Yanıklarında Fizyopatoloji ve Histopatoloji.....	8
2.2.4 Koroziif Madde Yanıklarında Semptomlar ve Bulgular.....	9
2.2.5. Koroziif Madde Yanıklarında Tedavi Yaklaşımları.....	10
2.3. Trimetazidin.....	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	14

3.1.Araştırmanın Tipi, Yeri, Zamanı ve İzni.....	14
3.2.Araştırmanın Evreni.....	14
3.3.Örneklem Büyüklüğü ve Yöntemi.....	14
3.4. Deney Protokolü.....	14
3.5. Dokuların Histopatolojik Analizi.....	15
3.6. Araştırmada Kullanılan İstatistiksel Yöntem.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	34
5.1. Çalışmanın kısıtlılıkları.....	36
6. SONUÇ.....	37
7. KAYNAKLAR.....	38

KISALTMALAR DİZİNİ

A.	:Arter
ATP	:Adenozin Tri Fosfat
dk	:Dakika
FGF	:Fibroblast Büyüme Faktörü
H⁺	:Hidrojen İyonu
IV	:İntravenöz
kg	:Kilogram
M.	:Muskularis
mg	:Miligram
ml	:Mililitre
mm	:Milimetre
NAC	:N-asetilsisteinin
NaOH	:Sodyum Hidroksit
OH⁻	:Hidroksil İyonu
pH	:Power of Hydrogen
SF	:Serum Fizyolojik
SPSS	:Statistical Package for the Social Sciences
std	:Standard
T.	:Tunika

TMZ	:Trimetazidinin
TGF-β	:Transforme edici Büyüme Faktörü beta
VEGF	:Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
%	:Yüzde
μm	:Mikrometre



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Özefagusun doğal darlıkları ve bulunduğu seviyeler

Tablo 2. Özefagusun arterleri

Tablo 3. Özefagusun venleri

Tablo 4. Başlıca koroziif maddeler ve elde edilebilir ticari formları, kullanım alanları

Tablo 5. Koroziif özefagus hasarının endoskopik derecelendirilmesi

Tablo 6. Özefagus dokusunun histopatolojik değeriendirilme parametreleri

Tablo 7. Histopatolojik veriler ışığında yapılan karşılaştırmaların istatistiksel analizi

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Sham grubuna ait özefagus kesiti.

Resim 2: Sham grubuna ait özefagus kesiti.

Resim 3: Sham grubuna ait özefagus kesiti.

Resim 4: Sham grubuna ait özefagus kesiti.

Resim 5: Grup 2'ye ait özefagus kesiti.

Resim 6: Grup 2'ye ait özefagus kesiti.

Resim 7: Grup 2'ye ait özefagus kesiti.

Resim 8: Grup 2'ye ait özefagus kesiti.

Resim 9: 10mg/kg TMZ verilen ratlara ait özefagus kesiti.

Resim 20: 10mg/kg TMZ verilen ratlara ait özefagus kesiti.

Resim 31: 10mg/kg TMZ verilen ratlara ait özefagus kesiti.

Resim 42: 10mg/kg TMZ verilen ratlara ait özefagus kesiti.

Resim 53: 20mg/kg TMZ verilen ratlara ait özefagus kesiti.

Resim 64: 20mg/kg TMZ verilen ratlara ait özefagus kesiti.

Resim 75: 20mg/kg TMZ verilen ratlara ait özefagus kesiti.

Resim 86: 20mg/kg TMZ verilen ratlara ait özefagus kesiti.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Trimetazidinin kimyasal yapısı



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Korozif madde maruziyeti gündelik yaşamda sıktır ve tüm dünyada, bilhassa pediatrik dönemde acil servis başvurularının en sık nedenlerindendir (1). Korozif madde maruziyeti birçok yaş grubunda önemli sorunlar ortaya çıkarmaktadır. Bu maruziyet; pediatrik vakalarda çoğunlukla yanlışlıkla yutma şeklinde görülürken, erişkinlerde kazara ya da kasıtlı olarak görülebilmektedir (2). Vakaların büyük çoğunluğunu 5 yaş altı çocuklar oluşturmaktadır (3).

Korozif maddenin maruziyeti, gastrointestinal sistemde özellikle mide ve özefagusta ciddi hasara neden olur. Oluşan bu hasar; maruz kalınan korozifin özellikleri, fiziksel hali, derişimi, miktarı ve etkileşim süresi ile ilişkilidir (4).

Korozif özefagus yanıkları asitlerle olabildiği gibi, potasyum hidroksit (KOH), sodyum hidroksit gibi güçlü alkalilere bağlı alımlarla da oluşabilir (3). Bu alımlara bağlı vakalarda %20 ile %40 oranında özefagus dokusunda hasar olduğu bildirilmiştir (5,6). Korozif yanıklar gastrointestinal sistemde en sık özefagusta olur ve darlıktan perforasyona kadar ilerleyen mortalite ve morbidite sebebidir (7).

Korozif yanık sonucu dokuda oluşan ana histopatolojik reaksiyon; kollajen dokusunun değişimi ile birlikte sağlıklı özefagus dokusunun sıkı bağ dokusuna dönüşümüdür (8). İlk 4 günlük (akut) dönemde özefagusta inflamasyon meydana gelir. Yanığın şiddetine göre inflamasyon ilerleyerek perforasyona yol açabilir. İlk 15 gün sonunda (subakut evre) nekrotik dokuların kaybı ile beraber ülser alanlarda neovaskülarizasyon başlar. 21. ve 28. günler arası skar dokusu oluşur. Mukoza ve submukoza fibröz dokuya dönüşür. Mukozal epitelin yenilenme süreci haftayı bulabilmektedir (3).

Korozif yanıklar sonucu etkilenen özefagus dokusunun tedavisindeki temel amaç; inflamasyonu ve bakteri üremesini önleyerek sonrasında oluşabilecek striktörü azaltmaktır (3,9).

İlk 4 gün içerisinde iskemik doku hasarı ve serbest oksijen radikalleri nedeniyle doku hasarı meydana gelir (10,11).

Çalışmamızda; ratlarda NaOH ile oluşturulan korozif özefagus yanığında akut evrede antioksidan özelliği olan trimetazidinin (TMZ) histopatolojik olarak iyileştirici etkisinin tespiti amaçlanmıştır. Bu çalışma; %25'lik NaOH ile oluşturulan özefagus yanığı sonucu tedavi verilmeyen rat grubu ile aynı methodla ve aynı miktarda NaOH uygulanan ve takibinde iki farklı dozda TMZ verilen grupların histopatolojik olarak karşılaştırılmasıyla TMZ'nin olası sitoprotektif etkilerinin belirlenmesine yönelik yapılmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

Ülkemizin de içinde yer aldığı gelişmekte olan ülkelerde kostik maddeler evlerde, otomotiv ve temizlik sanayinde oldukça yaygın kullanılmaktadır. Mevcut durum hem çocuklarda hem erişkinlerde kaza ile kostik madde alımı olasılığını artırmaktadır. Çocukların merak duygusuyla bu maddeleri tatma eğilimleri korozif maddelere maruziyetlerine ve yaralanma ihtimallerine zemin oluşturmaktadır. Kazara bu maddelere maruz kalma sonrası mortalite ve morbidite görülebilmektedir (1).

2.1. Özefagus

Özefagus; ağız boşluğu ile mide arasında bağlantı sağlayan içi boş bir organdır. Uzunluğu yenidoğanda 8-10 cm kadar olup ilerleyen yıllarda iki katına kadar ulaşır (12).

2.1.1. Özefagus Anatomisi

Özefagus proksimalden itibaren değerlendirildiğinde servikal, torakal ve abdominal olmak üzere 3 ana segmentte incelenebilir.

Özefagusun servikal segmenti; faringoözofageal bileşkeden başlayarak suprasternal çentiğe kadar uzanır. Ön kısmında trakea ile komşudur. Arka kısmında servikal vertebra, fascia prevertebralis ve musculus longus colli ile komşudur. Yan kısımlarında tiroid bezi ve karotis communis arteri ile komşudur. Sol tarafında ise ductus thoracicus ile yakın komşuluğu bulunması nedeniyle olası perforasyon halinde trakeoözofageal fistüller görülebilir (12,13).

Özefagusun torakal segmenti; suprasternal çentikten onuncu torakal vertebraya kadar uzanır. Mediasten'in üst kısmında, 2. ve 10. Torakal vertebraların önünde, trakeanın ise hemen arkasında bulunur. Ön kısımda trakea, sol ana bronş, sol atrium ve diafram ile komşuluk yapar. Arkada torakal vertebralar, sağ interkostal arterler, hemiazigos veni ve aort ile komşuluk yapar. Solda aortik arkın son kısmı, sol subklavyan arter, ductus thoracicus ve plevranın sol kısmı ile komşuluk yapar. Sağda ise plevranın sağ ve azigos veni ile komşuluk yapar. Bu segmentin aorta ile komşuluğunun olması, özefagusun perforasyonu halinde aortaözofageal fistül oluşumuna neden olabilir (12,13).

Özefagusun abdominal segmenti; en kısa kısmı olup yaklaşık 20 mm uzunluğundadır. Karaciğerin sol lobunun posteriorunda bulunan sulkus özefagustan geçip mideye açılır (14). Ön ve sol tarafı periton ile sarılıdır. Arkada ise truncus vagalis posterior ve diafragmanın crus sinistrum ile komşudur.

Özefagusun doğal yapısında anatomik olarak 3 yerde darlık vardır. 1.darlık yeri faringoözofageal bileşkede arkadan yaklaşık 6.servikal vertebra düzeyindedir ve en dar bölgesidir. 2.darlık yeri aortik arkın ve sol ana bronşun çaprazlandığı bölgededir. 3.darlık yeri ise diafragmadan batına geçiş bölgesindedir.

Tablo 1. Özefagusun doğal darlıkları ve bulunduğu seviyeler

Darlıklar	Bulunduğu seviyeler
1.Darlık	Servikal
2.Darlık	Bronkoaortik
3.Darlık	Diafragmatik

2.1.2. Özefagusun Damar, Sinir ve Lenfatik Yapıları

Özefagusun Arterleri

Özefagusun segmentlerine göre beslendiği arterler değişmektedir. Arterleri tabloda özetlendiği gibidir (15).

Tablo 2. Özefagusun arterleri

Segmentler	Beslendiği arterler
Servikal	A.tyhroidea inferior
Torakal	Torakik aortanın bronşial ve özefagial dalları
Abdominal	Sol frenik ve gastrik arterin assendan dalları

Özefagusun Venleri

Özefagusun segmentlerine göre döküldüğü venler değişmektedir. Venleri tabloda özetlendiği gibidir (16).

Tablo 3. Özefagusun venleri

Segmentler	Döküldüğü venler
Servikal	İnferior tiroid ven
Torakal	Vena azigos, hemiazigos, intercostal ve bronşial ven
Abdominal	Sol gastrik ven

Özefagusun Lenfatik Drenajı

Özefagus lenfatik drenajı da yine segmentlere göre değişiklik göstermektedir. Servikal ve torakal segmentin lenfatikleri paratracheal, juxtaesophageal, aorticoesophageal, tracheobronchial lenf düğümlerine drene olurken abdominal segmentin lenfatikleri süperior gastrik, inferior diaphragmatik, perikardiak lenf düğümlerine drene olurlar (17).

2.1.3. Özefagusun Embriyolojisi

Yolk sac'ın daralması ile gastrointestinal sistem meydana gelir (18). Ön bağırsağın proksimal bölgesinin dorsalinden özefagus oluşur. İki farklı kanal haline gelen fakat hala birbiriyle bağlantısını sürdüren tek bir tüp şeklindeki yemek borusu (özefagus) ve hava borusu (trakea), uzunluğu boyunca bir yandan büyürken diğer yandan da yemek borusunun yan katmanlarının birbirine yaklaşması sonucunda endoderm hücreleri ayrılır. Bu ayrılma süreci, trakea bifurkasyonunun 4. göğüs omuru (vertebra) seviyesine gelene kadar devam eder ve gebeliğin 36. gününde tamamlanır (19).

2.1.4. Özefagusun Histolojisi

Özefagus histolojik olarak incelendiğinde mukoza, submukoza, muscularis eksterna ve adventisya olarak 4 tabakaya ayrılır. Özefagus, keratinize olmayan çok katlı yassı epitel ile kaplıdır (20).

2.2. Korozi Madde Yanıkları

Korozi ajanlar insan ya da hayvan dokularına zarar veren endüstriyel maddeleri ifade eder (21). Bu maddelerin doku hasarına neden olma potansiyelleri pH değerleri ile ilişkilidir. pH seviyesi 3'ten düşük olanlar asidik, pH seviyesi 11'den yüksek olanlar ise alkali olarak kabul edilir ve korozi hasara yol açma eğilimindedirler (22,23). Günlük yaşamda sıkça temizlik, bulaşık yıkama, çamaşır yıkama ve bazen araçlarda farklı amaçlar için kullanılan kimyasal bileşenler içerirler (22,24). Bu tür maddelere maruz kaldıktan sonra dokulardaki hasarın ciddiyetine bağlı olarak ölümcül sonuçlar gözlemlenebilir.

Tablo 4. Başlıca korozi maddeler ve elde edilebilir ticari formları, kullanım alanları(25)

Korozi madde	Kullanım alanları
Sülfürik asit	Piller, endüstriyel temizlik maddeleri, metal kaplama maddeleri
Oksalik asit	Tiner, boya çıkarıcılar, metal temizleyicileri
Hidroklorik asit	Çözücüler, metal temizleyicileri, antipas bileşikler
Fosforik asit	Tuvalet temizleyicileri
Sodyum hidroksit	Lavabo açıcılar, sabun üretim hammaddesi
Potasyum hidroksit	Ocak temizleyicileri, çamaşır deterjanları
Sodyum karbonat	Sabun üretimi, çiftliklerde meyve kurutma
Amonyak	Ev temizlik maddeleri
Sodyum hipoklorit	Çamaşır suyu, beyazlatıcı, ev temizlik maddeleri
Sodyum polifosfat	Endüstriyel deterjanlar
Potasyum permanganat	Dezenfektanlar, saç boyaları

2.2.1. Asidik Koroziif Maddeler

Su ile etkileşime girdiğinde H^+ iyonları salan, protonları veren veya elektronları kabul eden ve pH değeri 7'nin altında olan bileşikler asit olarak adlandırılır. Genellikle ekşi bir tada sahiptirler ve bu nedenle genellikle büyük miktarlarda alınmazlar. Asit içeren maddeler, düşük yoğunluğa sahip oldukları için yerçekiminin etkisiyle hızla özefagusun ötesine mideye doğru ilerlerler. Bu nedenle, özefagus yerine mide ve mide-duodenum bileşkesine daha fazla zarar verme eğilimindedirler (26). Asit içeren koroziif maddeler, dokunun proteinleri ile reaksiyona girdiğinde, bu proteinler asit proteinlerine dönüşür. Oluşan doku hasarı, koagülasyon nekrozu olarak adlandırılır (27). Güçlü asitler ve bazlar ile meydana gelen hasarlarda, özefagus ve mide mukozası kolayca nüfuz edebilir ve bu da tam kat hasara yol açabilir (28).

2.2.2. Alkali Koroziif Maddeler ve NaOH

Alkali maddeler, hidroksil (OH^-) iyonlarının H^+ iyonlarını aştığı bir ortamda etki gösteren, proton alıcıları ve elektron çifti vericileri olan bileşiklerdir. Bu tür maddelerin pH değeri 7'nin üzerindedir. Alkali bileşikler genellikle kokusuz ve tatsızdır, bundan dolayı oral alıma bağlı alkali koroziif maddelere maruziyet daha çoktur (26). Alkali maddelerin proteinler ve yağlarla etkileşimi sonucu proteinaz ve sabun oluşur. Bu durum da likefaksiyon nekrozu olarak bilinir ve derin dokularda transmural hasara yol açan ciddi hasarına neden olur (27). Alkali maddeler; sabunlaşma, proteinlerin yapılarının değişmesi ve damarlarda pıhtılaşmaya yol açma etkisi nedeniyle daha derin hasara neden olurlar (29,30).

Alkali bir yapıda olan NaOH; sabun ve lavabo açıcı yapımında kullanılır. Oral yoldan alımı gastrointestinal sistemde özellikle özefagusta ciddi hasarlara neden olabilmektedir. Verdiği hasarın ciddiyeti alınan miktara ve konsantrasyonuna göre değişiklik göstermekle beraber; orofarinfeal yanıklara, özefagus ve mide yanıklarına, perforasyon ve fistül gelişimine, aspirasyona bağlı ciddi solunum yetmezliklerine ve mortaliteye sebep olabilir.

2.2.3. Koroziif Madde Yanıklarında Fizyopatoloji ve Histopatoloji

Canlı dokulara zarar veren koroziif maddeler, temas anından itibaren hızla hasara yol açar; temas süresi arttıkça ise bu hasarın ciddiyeti artar. Hasarın şiddeti belirlemek için temas edilen madde türü, pH seviyesi, yoğunluğu, temas edilen vücut bölgesi, temas süresi ve temas alanı gibi faktörler önemlidir (12,31,32). Özefagus (yemek borusu) içindeki madde ilerlemesi, başlangıçta daha yavaş (proksimal) iken daha sonra hızlanır (distal). Bu nedenle, proksimal özefagus bölgesinde korozyon riski daha yüksektir. Özefagusun anatomik dar bölgeleri, yanık etkisini artırabilir ve bu dar bölgelerden biri, özefagusun arkus aorta ile komşu olduğu proksimalden ikinci darlık seviyesidir (33).

Hayvan deneyleri, %3.8 ila %7.3 konsantrasyonlarındaki sodyum hidroksit (NaOH) özefagusun mukozasından kas tabakasının iç katmanına kadar hasara yol açabileceğini ve %10.7'lik bir solüsyonla kas tabakasının tamamen hasar görebileceğini göstermektedir. Aynı çalışma, konsantrasyonun arttıkça, temas süresinin kısa olmasına rağmen hasarın ciddiyetinin arttığını göstermiştir (34).

Koroziif maddeler, dokularda farklı düzeylerde hasarlara neden olurlar. Bu hasarın ortaya çıkışı ve gelişimi akut inflamatuvar, geç granülasyon ve kronik skatrizasyon olmak üzere üç aşamada incelenebilir:

a) Akut inflamatuvar dönem (1-4.günler): İlk 7 gün içinde, damar tıkanıklığı ve hücre ölüm gibi belirtilerle karakterize edilir. Mukozada nekroz oluşumu, 3-4. günlerde gangren oluşumuna yol açar ve ülserler oluşmaya başlar. Bakteriyel enfeksiyonların gelişmesine zemin hazırlayan bu dönemde, mukozada abse oluşumu olasılığı artar.

b) Geç granülasyon dönemi (4-15. günler): İlk iki hafta içinde, gangren olmuş mukoza alanında fibrozis artar ve yeni granülasyon dokusu gelişir. İlk haftanın sonunda granülasyon dokusu, kollajen dokusu ile yer değiştirmeye başlar. Bu dönemin sonunda, bölgedeki makrofajlar tarafından salgılanan büyüme faktörleri olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF), yeni damar oluşumu ve gelişimini teşvik eder. Ancak transforne edici büyüme faktörü beta (TGF- β) gibi faktörler, fibroblastların çoğalmasını artırarak kollajen üretimini artırır ve skar dokusunun gelişimine neden olabilir. Bu aşama, doku duvarının en zayıf olduğu aşamadır ve bu nedenle perforasyon riski en yüksektir. Bu nedenle bu aşamada endoskopi yapmak uygun bir yaklaşım değildir.

c) Kronik skatrizasyon dönemi (15-28. günler): İki haftalık süreçten sonra, submukozada ve kas tabakasında yoğun skar dokusu kontraksiyonlara neden olur. Bu süreç, dokunun hareketini bozabilir ve özefagus boyunun kısalmasına yol açabilir. Koroziif hasarın sonucunda özefagus lümeninin tamamen daralmasına veya fonksiyon kaybına yol açabilecek kadar ciddi daralmasına neden olan bu aşama, genellikle dokunun geri dönüşüm şansı olmadığında meydana gelir. Bu nedenle sıklıkla bu aşamadan önce özefagusa müdahale edilmesi gerekli olabilir (12,35,36).

2.2.4 Koroziif Madde Yanıklarında Semptomlar ve Bulgular

Asidik maddelerin genellikle acı bir tatları olduğu için ağız yoluyla alındıklarında temasları hızla fark edilir ve dışarı atılır. Bu nedenle, bu tür maddelere bağlı şikayetler genellikle ağız, orofarinks, yemek borusu (özefagus), gırtlak (larinks) ve soluk borusu (trakea) tahrişi ile ilişkilidir (37).

Alkali maddeler ise genellikle tatsız veya hafif ekşimsi bir tatları olduğu için daha geç fark edilirler ve ağızdan hızla geçebilirler. Bu nedenle, genellikle ağız ve yemek borusu yerine mide ve duodenomda hasara yol açabilirler. Ancak her iki kimyasal türün de vücudun farklı bölgelerinde belirli düzeylerde hasara neden olabileceği akılda tutulmalıdır (38).

Ağız yoluyla asit ve alkali alımından sonra, genellikle göğüs ağrısı, karın ağrısı gibi genel belirtiler ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, kusma, ağız ve boğaz ağrısı, kanama, yutma zorluğu, aşırı salya üretimi gibi ağız ve üst yemek borusu ile ilişkili belirtiler görülebilir. Solunum yolları hasar gördüğünde ses değişiklikleri ve solunum sıkıntısı da olabilir. Mide veya duodenum yaralanması durumunda kanlı kusma (hematemez) ve tekrarlayan kusma atakları da görülebilir. Yemek borusu, mide, duodenum perforasyonunu düşündürebileceği için, periton iltihabı belirtileri ve mediastinit semptomları gelişebilir ve perforasyon gözlenen organın komşu organlara veya damarlara fistül oluşturması da mümkün olabilir (12,39).

Özefagus yanığı olan ancak yanığa sebep olan ajan bilinmiyorsa endoskopi endikedir. Endoskopi bulgularına göre derecelendirme tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Koroziif özefagus hasarının endoskopik derecelendirilmesi (40)

Grade I	Ödem ve eritem
Grade IIA	Hemoraji, erozyon, blisters, yüzeysel ülser, eksuda
Grade IIB	Çevresel ülserasyon
Grade IIIA	Yer yer dağılmış nekroz alanları.
Grade IIIB	Çok sayıda ve geniş nekroz alanları
Grade IV	Perforasyon

2.2.5. Koroziif Madde Yanıklarında Tedavi Yaklaşımları

Şahitli koroziif madde maruziyeti ile gelen vakalarda ilk etapta maruz kalınan maddenin özelliklerinin bilinmesi ile tedavi yaklaşımı şekillendirilir. Hastanın kliniği ve yanığın şiddetine göre değişiklik göstermektedir. Klinik gözlem, medikal tedavi, lokal uygulama, non-invaziv girişim ve cerrahi girişimler gibi çeşitli tedavi yaklaşımları mevcuttur.

Hastanın kendi kendine ya da medikal destek ile kusturulması maruz kalınan koroziif maddenin gastrointestinal sisteme yeniden hasar riskinden ötürü önerilmemektedir. Kusma riski ve özefagusta oluşan hasarın artırılma ihtimali nedeniyle nötralizasyon, nazogastrik dekompresyon da güncel yaklaşımlarda terk edilmiştir. Yine aktif kömür uygulaması, belirgin fayda görülmemesi ve lüzum halinde endoskopik değerlendirmeyi olumsuz etkilemesinden ötürü önerilmemektedir (12,41,42).

Koroziif madde maruziyeti olan vakalarda oral alımın stoplanması ve IV hidrasyonun başlanması tedavide ilk aşamadır. Aynı zamanda hasar/perforasyon sonrası meydana gelebilecek enfeksiyonların önüne geçmek için antibiyoterapi, mide asidin regürjitasyonu sonucu gelişebilecek özefagus hasarı için ve yanığa bağlı striktür oluşumunun önüne geçebilmek adına proton pompa inhibitörleri de kullanılmaktadır (43,44,45).

Literatürde en tartışmalı tedavi yaklaşımları steroid kullanımı üzerinedir. Özefagus mukozasında meydana gelen striktür oluşumunu ve fibrozisi önlemek için yüksek doz

metilprednisolon uygulanması çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (46,47,48). Aynı zamanda steroid uygulamasının özefagusta korozif ajana bağlı striktür oluşumuna etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da bildirilmiştir (49,50,51).

Yapılan çalışmalarda kollajen oluşumunu etkileyen östradiol, progestan ve interferon- γ kullanılarak kollajenin striktür gelişimini azalttığı bildirilmiştir (52,53).

Başka bir araştırmada ozon terapisinin korozif madde yanığına bağlı doku hasarını azaltarak antioksidan etkinliği artırdığı ve fibrozisin gelişimini engellediği tespit edilmiştir (54).

Ayrıca bir laboratuvar ortamında oluşturulan korozif özefagus yanığı modelinde, mitomisin-C adı verilen bir madde DNA ve DNA'ya bağımlı RNA sentezini inhibe etmenin yanı sıra fibroblastların çoğalmasını ve bu hücrelerin kollajen üretimini baskılamıştır. Sonuç olarak; korozif özofageal striktür oluşumunu azaltmada olumlu bir etkisi olduğu gözlemlenmiştir (7).

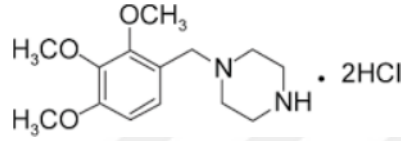
Özefagusa dilatasyon işlemi de kullanılan tedavi yöntemlerindendir. Özefagus hasarı sonrası iyileşme, fibrozis oluşumuyla gerçekleşebilir ve bu durum özefagusun daralmasına yol açabilir. Hasarın şiddetine bağlı olarak, hastaların %5 ila %47'si arasında darlık geliştiği bildirilmiştir (55,56,57). Bu darlıkların tedavisi için özefagusun buji veya balon ile genişletilmesi işlemi uygulanmaktadır. Gerekli durumlarda, özefagus darlığının kontrol altına alınması için birden fazla dilatasyon işlemi gerekebilir. Buji ve balon genişletme işlemlerinin etkinliği üzerine yapılmış araştırmalar bulunmaktadır (55,56,57).

Başarısız özefagus dilatasyonları halinde ya da korozif yanığa sekonder perforasyon halinde özefagusa yönelik onarma, rezeksiyon gibi cerrahi işlemler yapılır. Çeşitli tekniklerle yapılan gastrik pull-up operasyonu, gastrik tüp uygulama, özefagusa uygulanan jejunal veya kolonil replasman cerrahisi bu cerrahi işlemlerdendir (12,58,59).

Günümüzde halen çeşitli ajanlarla birçok çalışma sürdürülmekte olup, henüz net bir tedavi protokolü belirlenmemiştir.

2.3. Trimetazidin

TMZ, antianginal ajan olarak uzun süredir kullanımı olan piperazin türevi (Şekil 1) bir ilaçtır ve klinik olarak angina, periferik vasküler hastalıklar, serebrovasküler olaylar, vertigo gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (60).



Şekil 1: Trimetazidinin kimyasal yapısı

TMZ'nin temel çalışma mekanizması serbest yağ asidi β -oksidasyonunun son basamağındaki mitokondrial uzun zincir 3 ketoaçıl koenzim A tiyolaz enzimini inhibe etmesidir. Aynı zamanda glukoz kullanımını uyararak enerji metabolizmasını yağ asidi β -oksidasyonundan glukoz oksidasyonuna çevirir (61,62,63).

Yapılan bazı çalışmalarda TMZ'nin mitokondrideki kalsiyum metabolizmasını etkileyerek ATP sentezini artırdığı söylenmiştir (64). Yine son yıllarda TMZ'nin mikro ribo nükleik asit-21'i artırmasıyla başlayan enzimatik reaksiyonların neticesinde hipoksi/reperfüzyondan kaynaklı apoptozu azalttığı vurgulanmıştır. Sarkolemmadaki fiziksel direnci artırarak kalp hücrelerini reperfüzyon hasarından ve apoptozdan korur (65).

TMZ, angina tedavisinde etkisi ve güvenilirliği sebebiyle tercih edilen bir ilaç olmuştur. Hücre içi asidozu azaltarak reperfüzyondaki fosforilasyonu artırması nedeniyle miyokardial hücreleri iskemiden koruduğu düşünülmektedir. Yine koroner arter bypass hastalarında kardiyoplejil solüsyona TMZ ilave edilmesiyle selüler düzeyde hasarın azaldığı ve koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (66,67,68).

Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında TMZ'nin iskemi alanını azalttığı ve kardiyak fonksiyonda iyileşme sağladığı ortaya konmuştur. Başka bir çalışmada ise; flep

iskemisi sonucu TMZ uygulanmış ve sonuçta TMZ'nin flep yaşayabilirliğini artırdığı olumlu etkisi gösterilmiştir (69,70,71)



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri, Zamanı ve İzni

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda planlandı. 2022/56 protokol numarası ile 18.01.2023 tarihinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alındıktan sonra Karadeniz Teknik Üniversitesi Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yürütüldü. Histopatolojik araştırmaları Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma süresince KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden destek alındı.

3.2. Araştırmanın Evreni

Araştırmanın evrenini, Karadeniz Teknik Üniversitesi Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yetiştirilen Sprague Dawley cinsi dişi ratlar oluşturdu.

3.3. Örneklem Büyüklüğü ve Yöntemi

Bu çalışmada, 24 adet olgun 250 ± 25 gr Sprague Dawley cinsi dişi ratlar kullanıldı. Grup başına düşen rat sayıları hesaplanırken, istatistiksel güç analizleri dikkate alındı. Çalışma gününe kadar ratlar 22 °C oda sıcaklığında, su ve standart rat yemeği verilerek çelik kafeslerde tutuldu.

3.4. Deney Protokolü

Deney protokolünde kullanılacak ratlar 4 ayrı gruba ayrıldı.

- 1) **Grup I (Sham grubu, n=6);** Yanık modeli oluşturulmayan ratlara 50 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg xylazine ile anestezi uygulandı. Yeterli anestezi sağlandıktan sonra 0.1

ml SF solüsyonu 10 saniye içinde verildi ve bu sırada aspirasyonun önüne geçmek amacıyla ratlar 90° dik şekilde tutuldu.

2) Grup II (%25 lik NaOH uygulanan grup, n=6); Alkali özefagus yanık modeli oluşturmak için ratlara önce 50 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg xylazine ile anestezi uygulandı. Ardından 0,1 ml %25 lik NaOH'un gavajla verilmesi ile özefagusta deneysel yanık modeli oluşturuldu ve bu sırada aspirasyonun önüne geçmek amacıyla ratlar 90° dik şekilde tutuldu. Ardından 10 dk sonra 2 ml SF intraperitoneal olarak verildi ve bu işlem 4 gün boyunca aynı saatte günde 1 kez tekrarlandı.

3) Grup III (%25 lik NaOH sonrası 10 mg/kg Trimetazidin uygulanan grup, n=6); Alkali özefagus yanık modeli oluşturmak için ratlara önce 50 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg xylazine ile anestezi uygulandı. Ardından 0,1 ml %25 lik NaOH'un gavajla verilmesi sonucu özefagusta yanık modeli oluşturuldu ve bu sırada aspirasyonun önüne geçmek amacıyla ratlar 90° dik şekilde tutuldu. Ardından 10 dk sonra 10mg/kg trimetazidin (2 ml) intraperitoneal olarak verildi ve bu işlem 4 gün boyunca aynı saatte günde 1 kez tekrarlandı.

4) Grup IV (%25 lik NaOH sonrası 20 mg/kg Trimetazidin uygulanan grup, n=6); Alkali özefagus yanık modeli oluşturmak için ratlara önce 50 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg xylazine ile anestezi uygulandı. Ardından 0,1 ml %25 lik NaOH gavajla verilerek özefagusta yanık modeli oluşturuldu ve bu sırada aspirasyonun önüne geçmek amacıyla ratlar 90° dik şekilde tutuldu. Ardından 10 dk sonra 20mg/kg trimetazidin (2 ml) intraperitoneal olarak verildi ve bu işlem 4 gün boyunca aynı saatte günde 1 kez tekrarlandı.

Deneyin 3.gününün sonunda 4.gruptan bir rat eks oldu. Diğer 23 rata; 4.günün sonunda, xylazine 5mg/kg-ketamin 50 mg/kg ile anestezi uygulandıktan sonra servikal dislokasyon yöntemiyle ötenazi uygulanarak özefagus dokuları çıkarıldı.

3.5. Dokuların Histopatolojik Analizi

Çalışmamıza ait dokuların tespiti, takibi, kesit alma ve boyama işlemleri KTÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'na ait laboratuvarlarda gerçekleştirildi.

Çalışmada özefagusun üst ve alt yarısından alınan enine ve boyuna kesitlerde histopatolojik değerlendirme yapıldı. Alınan doku örnekleri % 10'luk formaldehit solüsyonu içinde 48 saat süreyle tespit edildi. Süresi ve dereceleri aşağıda bahsedilen solüsyonlarda, sırası ile, dehidratasyon ve şeffaflaştırma işlemi yapıldı:

Dokular sırası ile % 70'lik alkol, % 90'lık alkol, % 96'lık alkol ve % 100'lük alkol de 1 gün bırakıldıktan sonra % 100'lük alkole konuldu ve 1 saat beklendi. Ksilende 3 kez 5 dakika tutuldu. Dokular eritilmiş parafin içerisinde 58 °C'de etüvde 3 kez 15 dakika bekletildi ve sonrasında tekrar etüv içerisinde 2 saat bekletildi. Dokular parafinle bloklandı.

Her gruptan alınan özefagus dokuları, tam otomatik mikrotom (LEICA RM 2255, USA) yardımıyla dokuya ulaşana kadar 20 µm' lik kesitlerle parafin bloklar trimlendi ve dokuya varınca dokudan 5 µm' lik ince kesitler alındı. Lam üzerine alınan dokular genel histolojik yapının değerlendirilmesi için Hematoksilen & Eozin (H&E) boyama yöntemi ve özellikle kollajen ve kas yapısının değerlendirilmesi için Masson Trikrom boyama tekniği ile boyandı.

Hematoksilen Eozin Boyama Yöntemi Aşamaları

- 1.Ksilen (5 dakika),
2. Ksilen (5 dakika)
3. %100'lük alkol (5 dakika)
4. %96'lık alkol (5 dakika)
5. %70'lik alkol (5 dakika)
6. Distile su (2-3 dakika)
7. Hematoksilen (40 saniye)
8. Musluk suyu (5 dakika)
9. Asit alkol: 1 kez batırılıp çıkartılır.
10. Distile su (1 dakika)
11. Amonyaklı su (10 saniye)

12. Distile su (1 dakika)
13. Eozin (35 saniye)
14. Distile su (1 dakika)
15. % 70'lik alkol (5 dakika)
16. % 96'lık alkol (5 dakika)
17. %100'lük alkol (5 dakika)
18. Ksilen (5 dakika)
19. Ksilen (5 dakika)
20. Entellan ile kapatıldı.

Masson Trikrom Boyama Yöntemi ve Aşamaları

Masson trikrom boyama yöntemi ile doku kesitlerinde kollajen ve kas dokusu gibi yapılar birbirinden ayırt edilir. Gruplara ait preparatların boyanmasında “GBL® CONVASTAİN-Masson trikrom boyama seti, ürün kodu: 5022, Türkiye” kullanıldı. Üretici firmanın boyama protokolüne uygun olarak boyama yapıldı:

- Weigert Demirli Hematoksilin Çözeltisi ve Weigert Demirli Hematoksilin Çözeltisinin her birinden 5'er damla karıştırılır, preparata eklenir ve 30-40 dakika bekletilir. Akabinde distile su ile yıkanır.
- Pikrik Asit Alkolik Çözeltisinden 10 damla ile 4 dk bekletilir ve akabinde distile su ile yıkanır.
- Gelincik Kızılı Fuksin Çözeltisinden 10 damla ile 4 dk bekletilir ve akabinde distile su ile yıkanır.
- Fosfomolibdik Asit Çözeltisinden 10 damla ile 10 dk bekletilir ve akabinde distile su ile yıkanır.
- Masson Anilin Mavisi Çözeltisinden 10 damla ile 5 dk bekletilir ve akabinde distile su ile yıkanır.
- Sonrasında asit serilerinden geçirilerek dehidrastasyon sağlanır.

Histopatolojik değerlendirme gruplardan habersiz bir histolog tarafından X10, X20, X40' lık büyütmelerle yapıldı. Hazırlanan preparatlar KTÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Eğitim Laboratuvarında bulunan Olympus DP 71 (Japan) kameralı ışık mikroskobunda (Olympus, BX51, Olympus Optical Co, Ltd, Tokyo, Japan) incelenerek, semikantitatif olarak histopatolojik hasar skorldama yapıldı. Özefagus hasarı değerlendirilirken; Türkyılmaz ve arkadaşlarının çalışmasındaki histopatolojik hasar değerlendirme metodu modifiye edilerek kullanıldı (72,73).

Özefagus dokusunda meydana gelen hasar ve kollajen oluşumunun tespiti amacı ile ratların boyanan özefagus kesitlerinde inflamasyon, epitel kaybı, vasküler konjesyon, muskularis mukoza hasarı, submukozal kollajen birikimi ve musküler tabakada kollajen birikimi değerlendirildi. Değerlendirme belirlenen parametreler aşağıdaki gibi (Tablo 6.) yarı kantitatif olarak skorldandı:

Tablo 6. Özefagus dokusunun histopatolojik değerlendirilme parametreleri

İnflamasyon	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	2
	Şiddetli	3
Epitel Kaybı	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	2
	Şiddetli	3
Vasküler konjesyon	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	2
	Şiddetli	3
Muskularis Mukoza Hasarı	Yok	0
	Var	1
Submukozada Kollajen Birikiminde Artış	Hafif	0
	Orta	1
	Şiddetli	2
Tunika Muskulariste Kollajen Birikimi	Hasar veya kollajen yok	0
	Hafif	1
	Şiddetli	2

3.6. Araştırmada Kullanılan İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızdaki istatistiksel analizler SPSS 23.0 (IBM SPSS, Armonk, NY, ABD) yazılımında yapıldı. Sonuçlar medyan ve çeyreklikler aralığı (IQR) olarak ifade edildi. Grup karşılaştırmaları için Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Post hoc Bonferroni düzeltmesi Mann-Whitney U testi ile gerçekteştirildi ve p değerleri düzeltilmiş olarak verildi. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

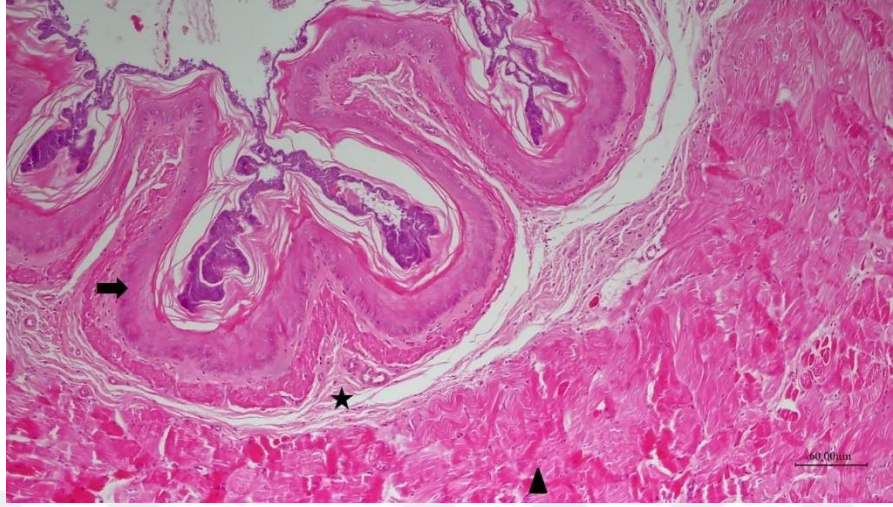
Deneyin sonunda dört gruba ait ratların özefagus dokuları çıkartıldı. Hematoksilen-Eozin ve Masson-Trikrom boyama yöntemi ile boyanarak belirlenen parametrelere göre ışık mikroskop altında histopatolojik olarak incelendi.

Sham grubunda normal yapıda çok katlı yassı epitel, tunika mukoza, tunika submukoza ve tunika muskularis yapısı izlendi. Masson-Trikrom boyama yöntemi ile yapılan boyamada tunika submukozada izlenen kollajen yapısı diğer gruplar için referans olarak alındı ve gruplar arasındaki farklar bu miktardaki artışa göre belirlendi (Resim 1,2,3,4).

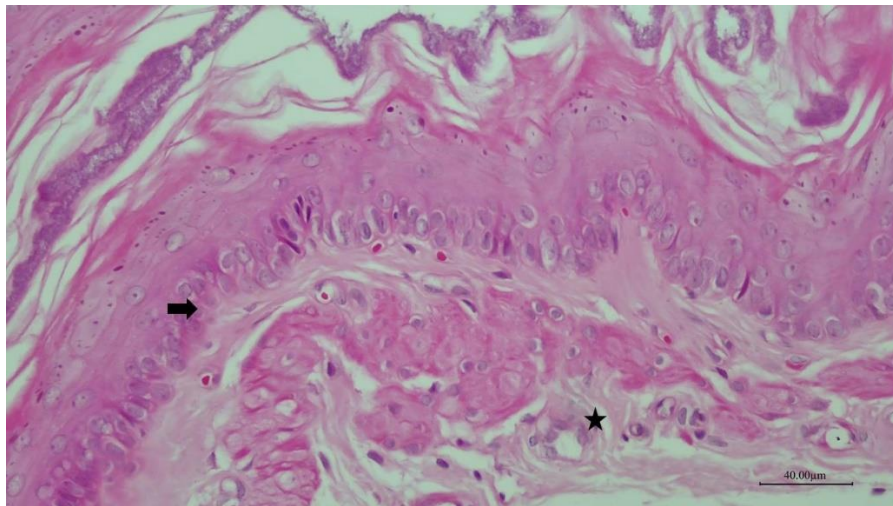
%25 NaOH uygulanan grupta (Grup 2) yapılan histopatolojik incelemede mukozada epitelde fokal erozyon, epitel kaybı veya epitel yüksekliğinde azalma izlendi. Tunika submukozada vasküler konjesyon, kollajen miktarında azalma, yer yer hemoraji izlendi. Tunika muskulariste kas tabakaları arasında yer yer vasküler konjesyon izlendi. Tunika adventisyada yer yer yaygın hemoraji izlendi. İnflamasyon izlenmedi (Resim 5,6,7,8).

10 mg/kg TMZ tedavisi uygulanan grupta (Grup 3), özefagusun hasarlı bölümünde epitel yüksekliğinde artış izlendi. Submukozada yer yer vasküler konjesyon mevcut idi. Submukozada kollajen miktarında artış izlendi. Tunika muskulariste kaslar arasında kollajen az miktarda izlendi (Resim 9,10,11,12).

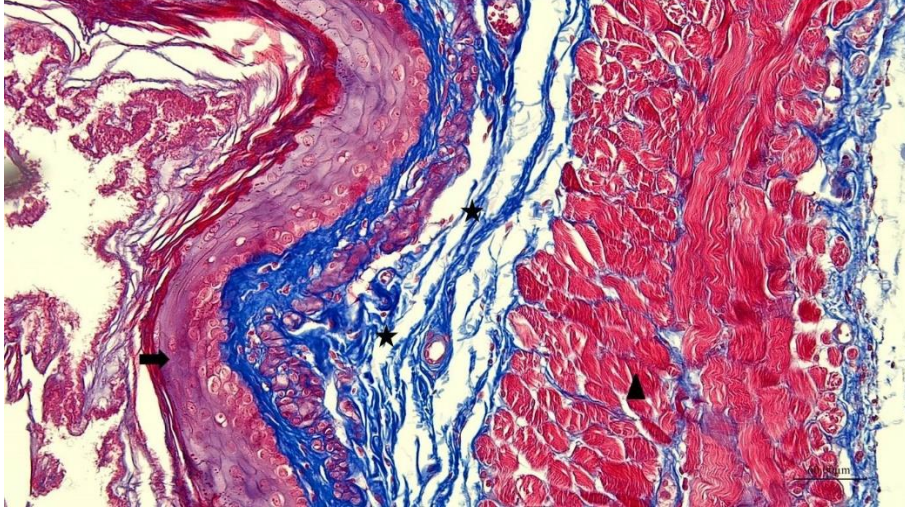
20 mg/kg TMZ tedavisi uygulanan grupta (Grup 4), özefagus epiteli normale yakın morfolojide izlendi. Submukozada yer yer vasküler konjesyon izlendi. Kollajen miktarı artmıştı. Tunika muskularis normal yapıda izlendi. Bu grup sham grubuna yakın morfolojide izlendi (Resim 13,14,15,16).



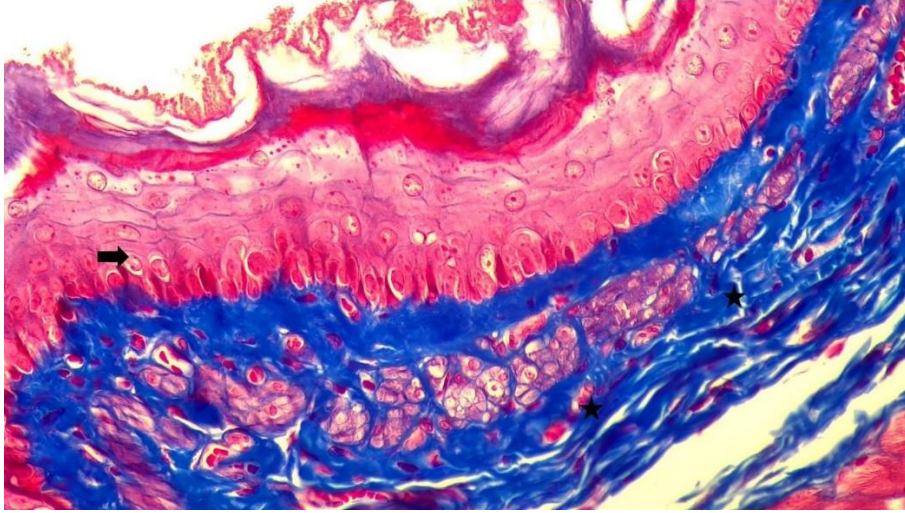
Resim 9: Sham grubuna ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), Tunika submukoza (Yıldız), Tunika muskularis (Ok başı) (H&E X100).



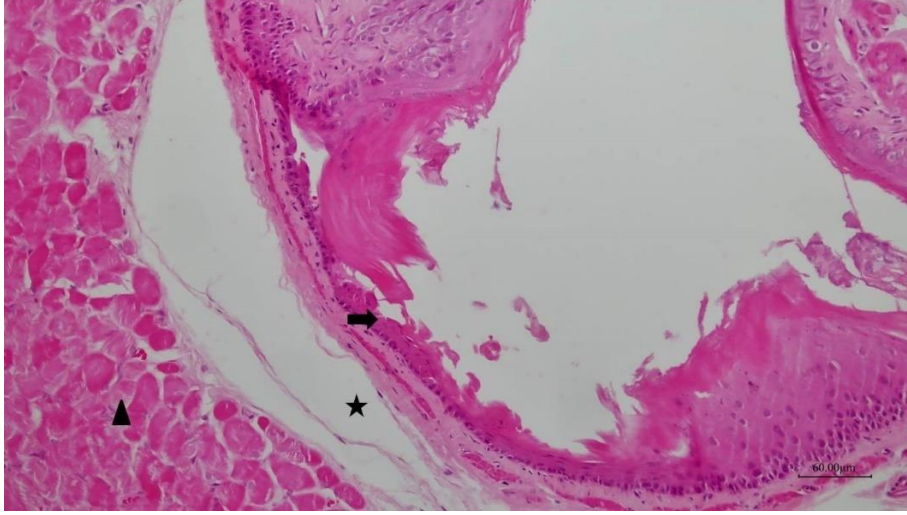
Resim 10: Sham grubuna ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), Tunika submukoza (Yıldız) (H&E X400).



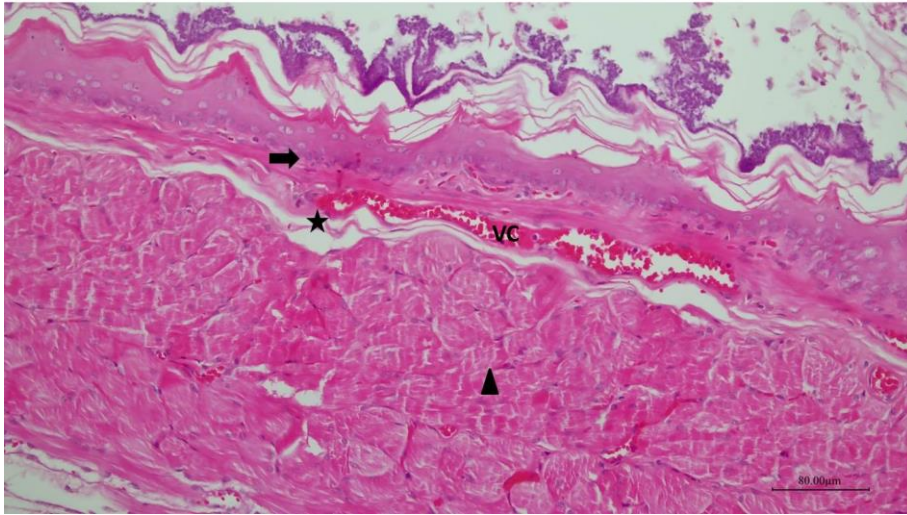
Resim 11: Sham grubuna ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), Tunika submukoza (Yıldız), Tunika muskularis (Ok başı) (Masson Trikrom X200).



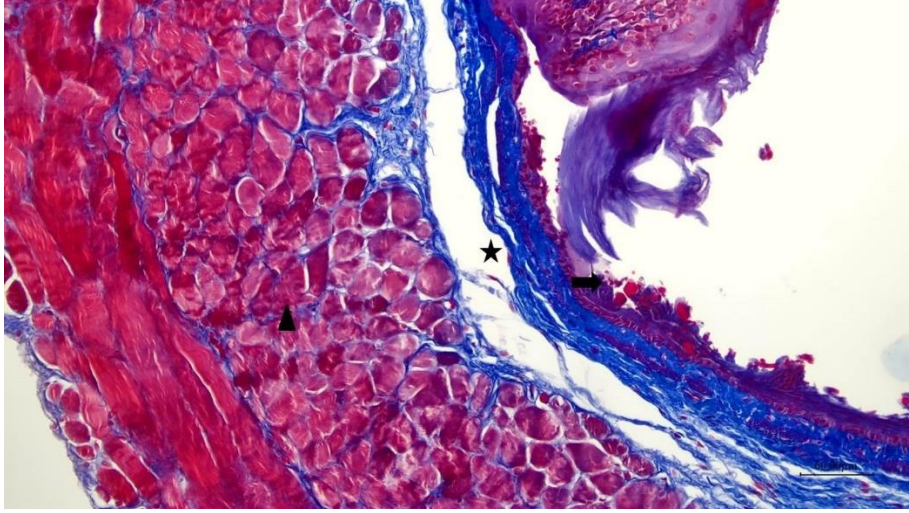
Resim 12: Sham grubuna ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), Tunika submukoza (Yıldız) (Masson Trikrom X400).



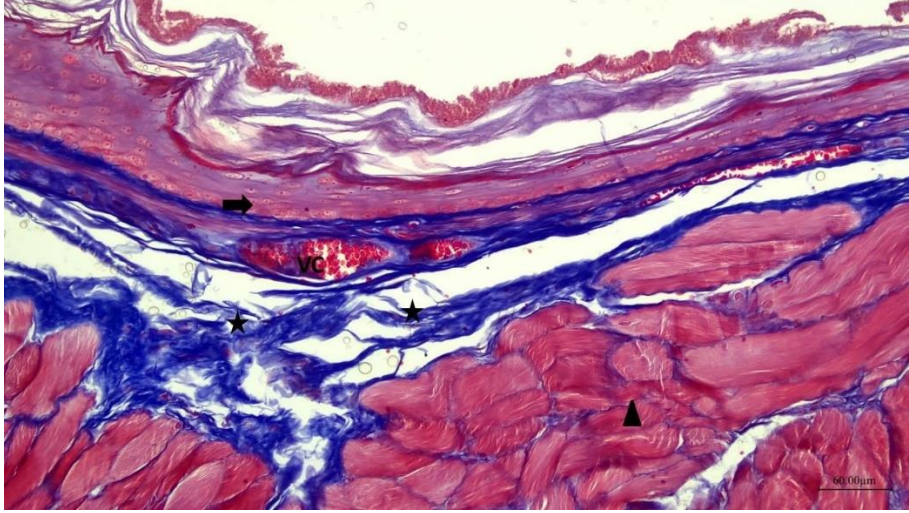
Resim 13: Grup 2'ye ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), Tunika submukoza (Yıldız), Tunika muskularis (Ok başı) (H&E X200).



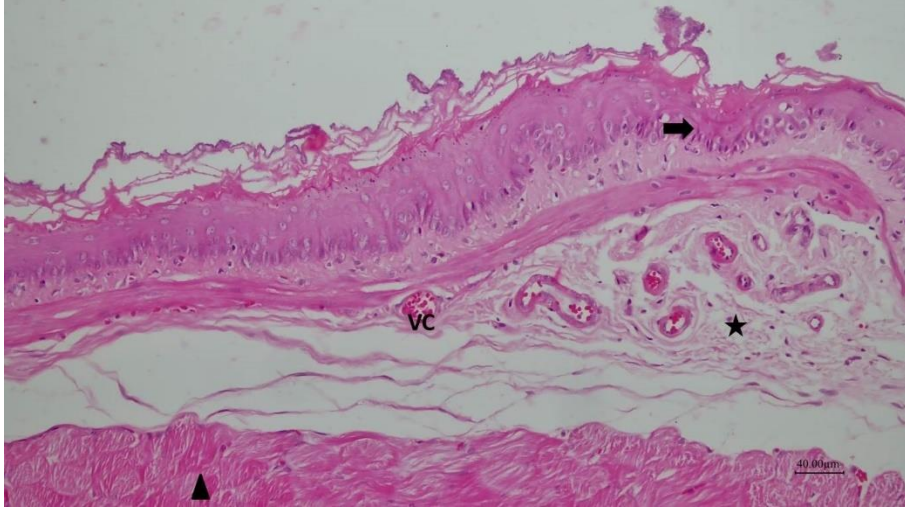
Resim 14: Grup 2'ye ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), vazokonjesyon (VC), Tunika submukoza (Yıldız), Tunika muskularis (Ok başı) (H&E X200).



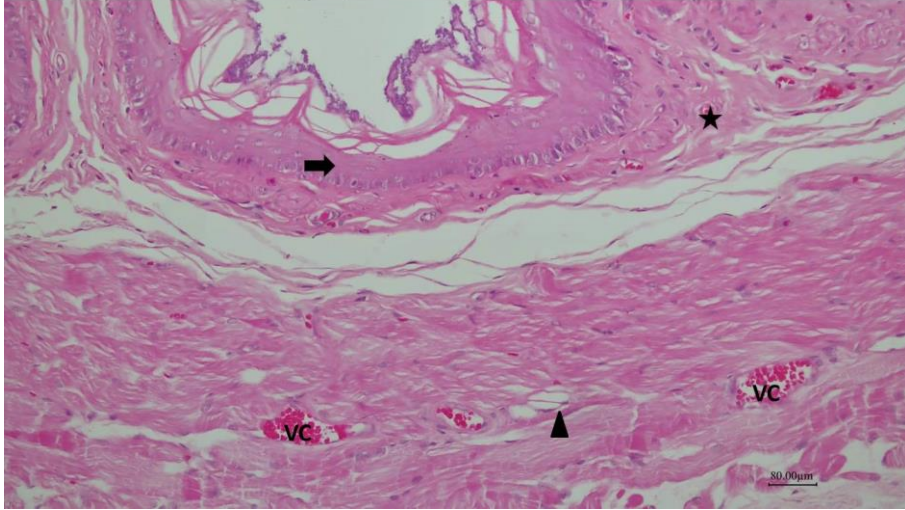
Resim 15: Grup 2'ye ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), Tunika submukoza (Yıldız), Tunika muskularis (Ok başı) (Masson Trikrom X200).



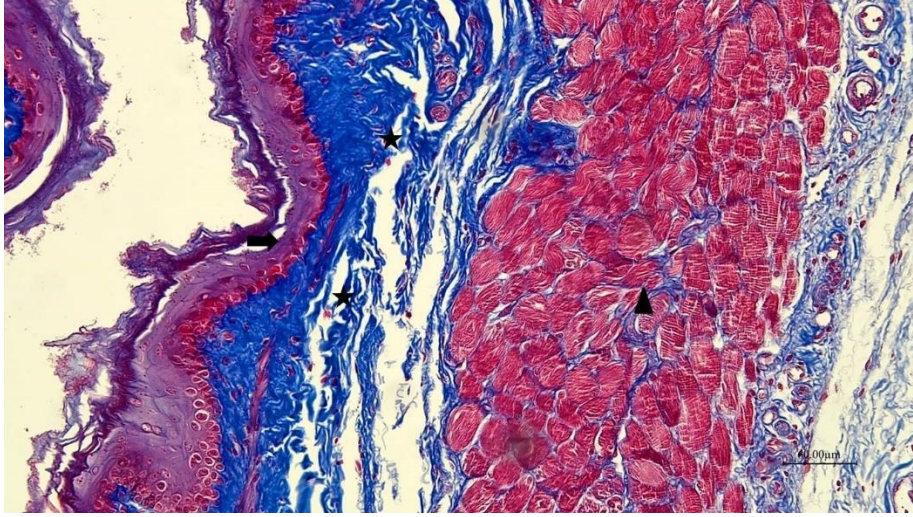
Resim 16: Grup 2'ye ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), Tunika submukoza (Yıldız), Tunika muskularis (Ok başı) vazokonjesyon (VC) (Masson Trikrom X200).



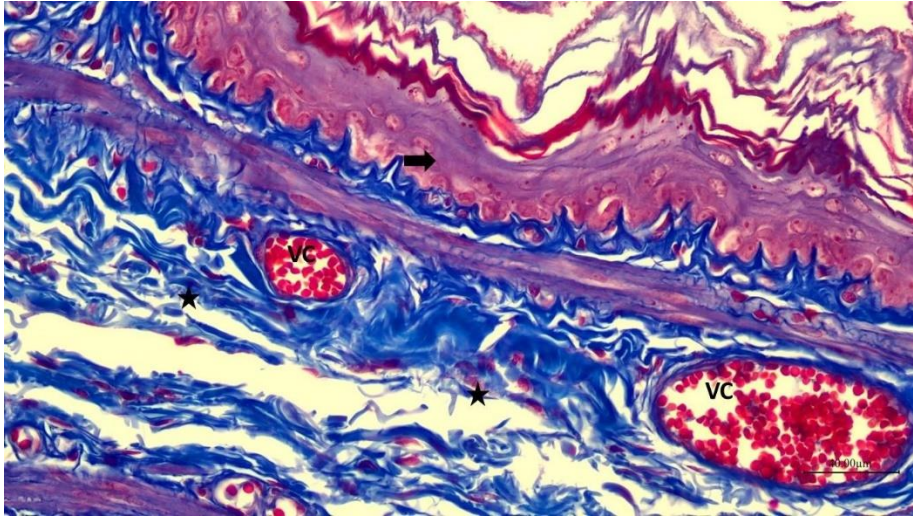
Resim 17: 10mg/kg TMZ verilen ratlara ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), Tunika submukoza (Yıldız), Tunika muskularis (Ok başı) vazokonjesyon (VC) (H&E X200).



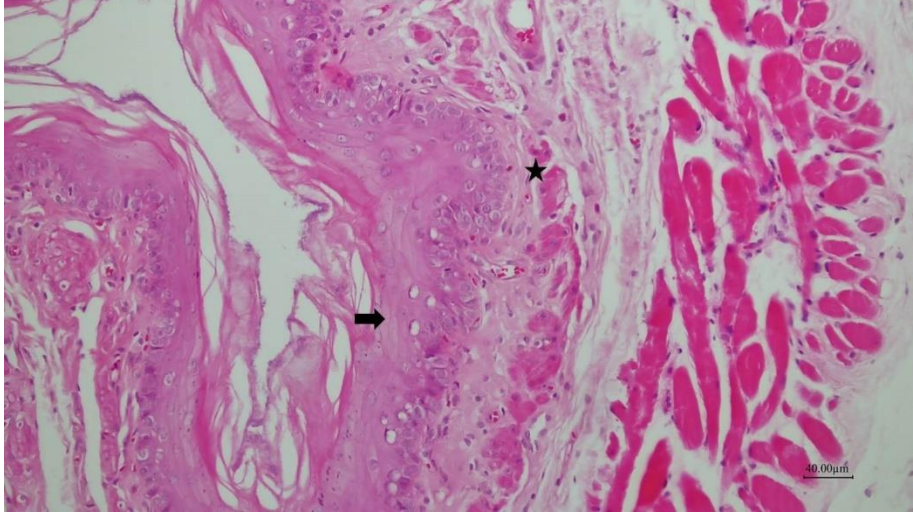
Resim 18: 10mg/kg TMZ verilen ratlara ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), Tunika submukoza (Yıldız), Tunika muskularis (Ok başı) vazokonjesyon (VC) (H&E X200).



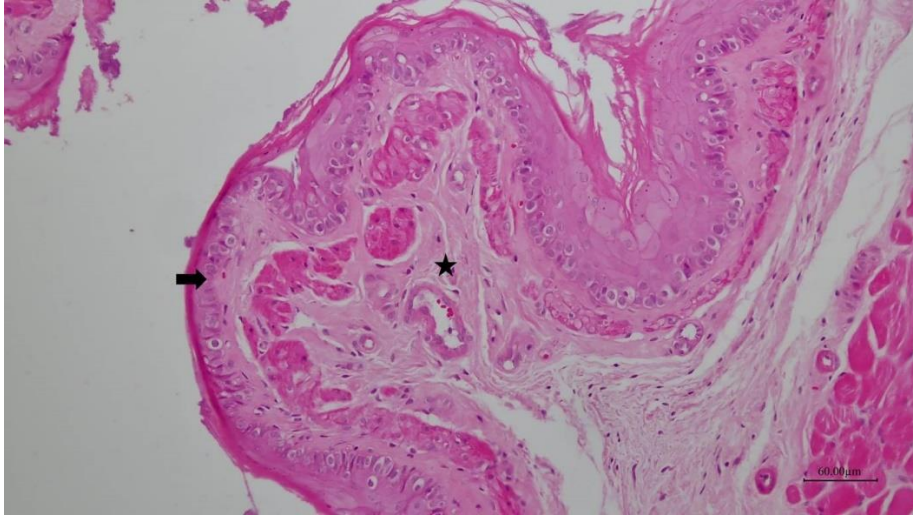
Resim 19: 10mg/kg TMZ verilen ratlara ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), Tunika submukoza (Yıldız), Tunika muskularis (Ok başı) (Masson Trikrom X100).



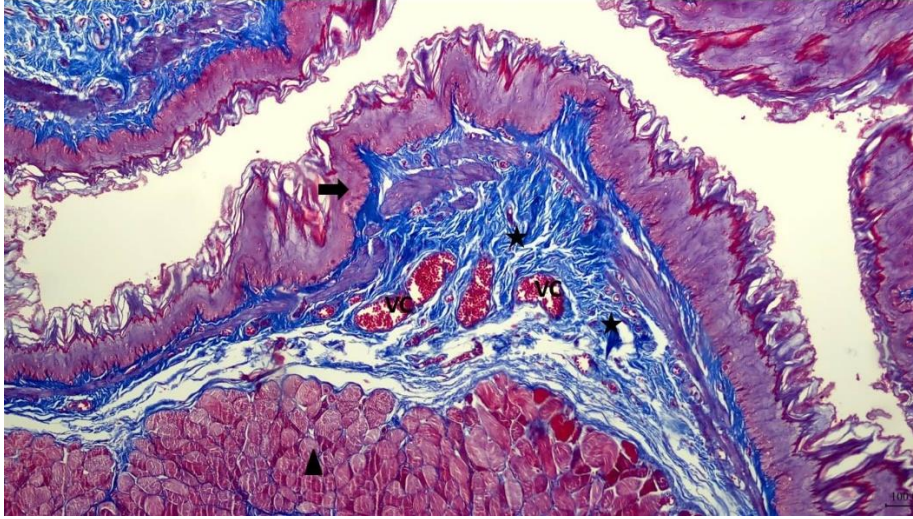
Resim 20: 10mg/kg TMZ verilen ratlara ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), Tunika submukoza (Yıldız), (vazokonjesyon (VC) Masson Trikrom X200).



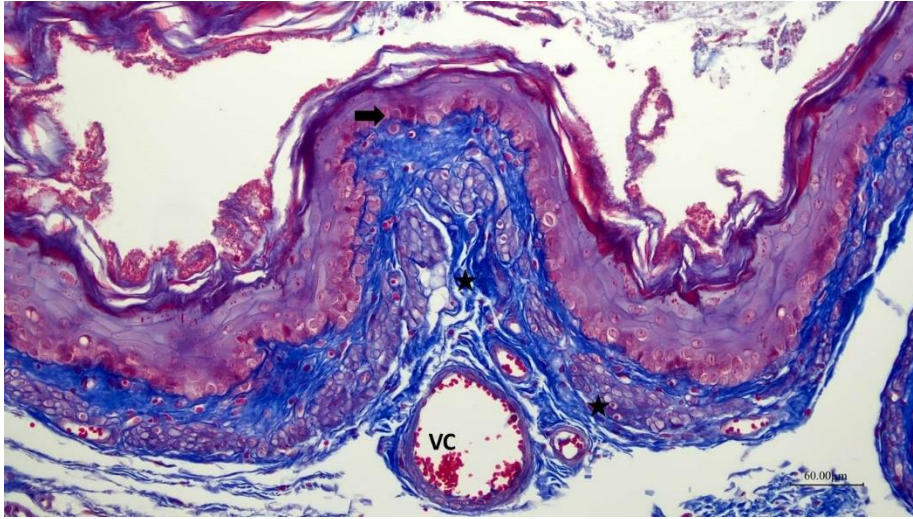
Resim 21: 20mg/kg TMZ verilen ratlara ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), Tunika submukoza (Yıldız), (H&E X200).



Resim 22: 20mg/kg TMZ verilen ratlara ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), Tunika submukoza (Yıldız), (H&E X200).



Resim 23: 20mg/kg TMZ verilen ratlara ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), Tunika submukoza (Yıldız), Tunika muskularis (Ok başı) (vazokonjesyon (VC) Masson Trikrom X100).



Resim 24: 20mg/kg TMZ verilen ratlara ait özefagus kesiti. Lamina epiteliyalis (Ok), Tunika submukoza (Yıldız), Tunika muskularis (Ok başı) (vazokonjesyon (VC) Masson Trikrom X200).

Çalışmamızda; tüm gruplara ait özefagus dokusunun incelenmesi sonucu ortaya çıkan veriler ışığında yapılan karşılaştırmaların istatistiksel sonuçları ise Tablo 7’ de gösterilmiştir.



Tablo 7. Histopatolojik veriler ışığında yapılan karşılaştırmaların istatistiksel analizi

Histopatolojik değerlendirme	Grup I (Sham) Mean $\pm$ Std. Deviation (Min-Max)	Grup II Mean $\pm$ Std. Deviation (Min-Max)	Grup III Mean $\pm$ Std. Deviation (Min-Max)	Grup IV Mean $\pm$ Std. Deviation (Min-Max)	P değeri
İnflamasyon	0,16 $\pm$ 0,40 (0,00-1,00)	0,50 $\pm$ 0,54 (0,00-1,00)	0,16 $\pm$ 0,40 (0,00-1,00)	0,00 $\pm$ 0,00 (0,00-0,00)	P = 0,241
Epitel Kaybı	0,33 $\pm$ 0,51 (0,00-1,00)	2,50 $\pm$ 0,54 (2,00-3,00)	1,66 $\pm$ 0,51 (1,00-2,00)	0,80 $\pm$ 0,44 (0,00-1,00)	P < 0,001 p ¹⁻² < 0,001 p ²⁻⁴ = 0,025
Vasküler Konjesyon	0,16 $\pm$ 0,40 (0,00-1,00)	1,66 $\pm$ 0,51 (1,00-2,00)	1,83 $\pm$ 0,40 (1,00-2,00)	1,80 $\pm$ 0,44 (1,00-2,00)	P = 0,002 p ¹⁻² = 0,022 p ¹⁻³ = 0,005 p ¹⁻⁴ = 0,012
Muskularis Mukoza Hasarı	0,16 $\pm$ 0,40 (0,00-1,00)	0,83 $\pm$ 0,40 (0,00-1,00)	0,66 $\pm$ 0,51 (0,00-1,00)	0,40 $\pm$ 0,54 (0,00-1,00)	P = 0,117
Submukozada Kollajen Birikiminde Artış	2,16 $\pm$ 0,40 (2,00-3,00)	1,00 $\pm$ 0,00 (1,00-1,00)	1,50 $\pm$ 0,54 (1,00-2,00)	2,20 $\pm$ 0,44 (2,00-3,00)	P = 0,002 p ¹⁻² = 0,005 p ²⁻⁴ = 0,007
Tunica Muskulariste Kollojen Birikimi	0,33 $\pm$ 0,51 (0,00-1,00)	1,83 $\pm$ 0,40 (1,00-2,00)	1,66 $\pm$ 0,51 (1,00-2,00)	0,80 $\pm$ 0,44 (0,00-1,00)	P = 0,002 p ¹⁻² = 0,005 p ¹⁻³ = 0,021

Çalışmamızda ratlarda NaOH'ye bağlı meydana gelen özefagus yanığında TMZ'nin iyileştirici etkisi, yanık oluşturulup herhangi bir tedavi verilmeyen grup ile farklı dozlarda TMZ verilen gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Yanık oluşturulan ancak tedavi verilmeyen grup (grup 2) ile tedavi verilen gruplar (grup3-4) karşılaştırıldığında; grup 2'deki inflamasyon, epitel kaybı, vasküler konjesyon ve muskularis mukoza hasarındaki artış bizlere yanık protokolünün başarılı bir şekilde gerçekleştirildiğini göstermektedir.

Her bir grupta meydana gelen inflamasyon karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($P = 0,241$). Ancak histopatolojik hasar skorlarına bakıldığında grup 3'teki inflamasyon skoru, grup 2'den daha düşüktü. İnflamasyon skoru en düşük olan grup ise grup 4 idi ve bu grupta hiç inflamasyon görülmedi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da NAOH'a bağlı inflamasyon meydana geldiği ve TMZ'nin bu inflamasyonu azalttığı görüldü.

Epitel kaybı karşılaştırıldığında; grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($P^{1-2} < 0,001$). Bu sonuç bize deney protokolünün başarılı bir şekilde oluşturulduğunu göstermektedir. Ayrıca grup 2 ve grup 4 karşılaştırıldığında grup 4'te epitel kaybının daha az olduğu ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($P^{2-4} = 0,025$). Bu anlamlı fark bize, 20 mg/kg doz TMZ tedavisinin iyileşmeye katkıda bulunduğunu göstermektedir. Grup 1 ile grup 4 arasında ise istatistiksel anlamlı farklılığın olmayışı 20 mg/kg doz TMZ'nin epitel kaybını tamamen normale döndürebildiğini düşündürmektedir. Grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç bize 10 mg/kg doz TMZ uygulamasının; epitel kaybını azaltmaya yönelik bir katkıda bulunmadığını düşündürmektedir.

Özefagus dokusundaki vasküler konjesyon karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($P = 0,002$). Bu farklılık sham grubu ile diğer gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır ($P^{1-2} = 0,022$, $P^{1-3} = 0,005$ ve $P^{1-4} = 0,012$). Bu sonuçlara histopatolojik skor üzerinden baktığımızda; sham grubuna oranla grup 2'de vasküler konjesyonda artış saptanmıştır ve bu durumun yanık hasarına bağlı doğal yanıt sürecine sekonder olduğu düşünülmüştür. Grup 2 ile grup 3 ve 4 histopatolojik skorlamalara bakılarak karşılaştırıldığında; grup 3 ve 4'teki vasküler konjesyon artışı grup 2'den fazladır. Yanık hasarı sonrası dokuların iyileşme sürecinde vaskülarizasyonun önemli rol oynar ve grup 3 ve 4'teki vasküler konjesyon artışı bizlere TMZ tedavisinin vasküler konjesyon üzerine olumlu etkilerinin olduğunu düşündürmektedir.

Muskularis mukoza hasarı karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P = 0,117$). Fakat histopatolojik hasar skoru üzerinden bakıldığında; yanık oluşturulan ancak tedavi verilmeyen grup 2'de hasar skorunun sham grubuna göre artmış olduğu görüldü.

Submukozada kollajen birikimindeki artış karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($P = 0,002$). Grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel anlamlı farkın oluşu ($P^{1-2} = 0,005$), yanığa bağlı hasar neticesinde submukozada kollajen oluşumunun azaldığını göstermiştir. Bu durumun korozif yanık hasarı sonucu gelişen histopatolojik reaksiyonlara bağlı olabileceği düşünülmüştür. Grup 2 ile grup 4 arasında istatistiksel anlamlı farkın olması ($P^{2-4} = 0,007$) ve grup 1 ile grup 4 arasında istatistiksel anlamlı fark olmaması bizlere 20 mg/kg doz TMZ'nin submukozadaki kollajen birikimini normal haline çevirdiğini göstermektedir.

Tunika muskulariste kollajen birikimi karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($P = 0,002$). Grup 1 ile grup 2 arasında istatistiksel anlamlı farkın oluşu ($P^{1-2} = 0,005$) tunika muskulariste yanığa bağlı kollajen birikiminin arttığını göstermiştir. Grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı istatistiksel farkın olması ($P^{1-3} = 0,021$) 10 mg/kg doz TMZ uygulamasının iyileşmeye katkısı olmadığını göstermektedir. Grup 1 ile grup 4 arasında anlamlı istatistiksel farkın olmaması; TMZ'nin 20 mg/kg doz uygulamasının iyileştirici etkisi olduğunu düşündürmüştür.

5.TARTIŞMA

Günümüzde, koroziif madde maruziyetine bağlı meydana gelen özefagus yanıkları, yaygın olarak karşılaşılan bir durum olmaya devam etmektedir (74). Bu maruziyete bağlı meydana gelen komplikasyonlar toplum sağlığını tehdit eden ciddi sorunlardandır (75). Maruziyet sonucu oluşan yanığın derecesi maruz kalınan maddenin alkali ya da asidik oluşuna, maruz kalınan miktara, derişimine ve temas süresine göre değişkenlik göstermektedir (51).

Literatürde yapılmış çalışmalara göre; koroziif yanık sonucu özefagusta meydana gelen akut patoloji hemoraji, pıhtılaşma sorunları ve inflamasyondur. Yara iyileşmesi süreci; hemostaz, inflamatuvar yanıt (ilk 3 gün), proliferatif dönem (3-12 gün) ve remodelling (3-6 ay) aşamalarını içerir. Yeni epitel oluşumu, genellikle proliferatif dönemde görölürken inflamatuvar yanıt döneminde de başlayabilir. Yanık sonucu oluşan hasarın ilk iki haftasında submukozal damarlarda pıhtılaşma, nekroz ve ödemde artış gözlenir. Üçüncü haftadan itibaren ise fibroblastların submukozaya göç etmesiyle fibrozis başlar ve hasarın şiddetine bağlı olarak darlık gelişebilir (9,51,76). Yanık sonrası gelişen bu süreçlerden yola çıkarak; çalışmamızda, inflamatuvar yanıtın oluştuğu akut dönemde (ilk 3-4 gün) uygulanan tedavinin etkisi incelenmiştir.

Koroziif yanığa sekonder doku hasarı oluştuğunda bağışıklık sistemi harekete geçer ve inflamatuvar yanıt oluşur. Hemen akabinde serbest oksijen radikalleri oluşur. Meydana gelen serbest oksijen radikalleri; hücre membranının çeşitli yapı taşları, proteinler, genetik materyaller ve hücre dışı moleküllerle etkileşime girerek hücrenin doğal halini ve çalışma mekanizmasını bozar. Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu bu hasarı önlemek adına Koroziif özefagus yanıklarında, steroid ve antibiyotik kullanımına ek olarak, darlık gelişimini önlemek için çeşitli tedavi yöntemleri deneysel çalışmalarda test edilmiştir (51). Bizim alışmamızda TMZ'nin antioksidan etkilerinden faydalanılarak bu süreç geri çevrilmeye çalışılmıştır.

Literatürde yapılan diğer çalışmalara bakıldığında; Türkyılmaz ve arkadaşlarının yaptığı deneysel rat çalışmasında mitomisin-C'nin koroziif özefagus yanık hasarını azalttığı

görülmüştür (7). Bizim çalışmamızda da TMZ'nin yanık hasarı üzerinde iyileştirici etkisinin olduğu görülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda; tedavinin akut dönemde meydana gelen hasar üzerine etkisi incelenirken, Türkyılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında kronik dönemdeki hasar üzerine etkisi incelenmiştir.

Özbayoğlu A. ve arkadaşlarının yaptığı deneysel hayvan çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde tunica musculariste kollajen birikimi yanık oluşturulan rat grubunda yüksek çıkmıştır. Ayrıca çinko L-karnizin kullanımının histopatolojik hasarı azalttığı görülmüştür (77). Bu yönüyle bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada da tedavinin kronik dönemdeki (28. gün) etkileri değerlendirilmiştir.

Başka bir çalışmada ise Bosnalı ve arkadaşları serin proteaz inhibitörü olan Aprotinin'in koroziif özefagus yanığındaki anti-inflamatuvar etkilerini incelemiş ve inflamasyonu azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca tunica muskulariste kollajen birikiminde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür (78). Bu sonuçlar bizim çalışmamızla benzer şekilde değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da histopatolojik skorlara bakıldığında TMZ'nin inflamasyonu azalttığı görüldü ancak istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmadı. Bunun sebebi kullanılan grup başına düşen rat sayısının sınırlı olması olabilir.

Tatlı ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada bizim çalışmamıza benzer bir protokolde NaOH ile deneysel özefagus yanığı oluşturmuşlar ve N-asetil sisteinin ile etil pürivatın iyileştirici etkilerini incelemişler. N-asetil sistein ve etil pürivat uygulamasının tunica musculariste kollajen birikiminde anlamlı bir iyileştirici etkisi olmadığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise 20 mg/kg doz TMZ uygulamasının iyileşmeye katkı sağladığı görüldü. Ayrıca çalışmamıza benzer şekilde epitel kaybı değerlendirmişler ve N-asetil sistein ile etil pürivatın hasar üzerine iyileştirici etkisi olduğunu göstermişlerdir. Bu yönüyle çalışmamızdaki 20 mg/kg doz TMZ uygulamasına benzer şekilde sonuçlar elde etmişlerdir. Çalışmamızdan farklı olarak NaOH verilen gruplarda kontrol grubuna göre inflamasyon oluşumu ve muskularis mukoza hasarı oluşumunda istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Bu sonuçların, çalışmamızdan farklı olarak 0,2 ml %25 NaOH kullanmış olmaları ve grup başı rat sayısının daha fazla olması neticesinde olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda 10 mg/kg doz TMZ verilen grup 3'teki inflamasyon hasar skorunun grup 2'den az olması istatistiksel analize yansımada da TMZ'nin iyileştirici etkisinin olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda 20 mg/kg doz TMZ verilen grup 4'teki ratlarda muskularis mukoza hasar skorunun grup 2 ve grup 3'ten az oluşu, TMZ'nin farklı dozlarda istatistiksel

olarak anlamlı olmasa da muskularis mukoza hasarı üzerinde iyileştirici etkisinin olabileceği hipotezini ortaya koymuştur (79).

Tüm literatür çalışmalarına bakıldığında yanık modelinde doku hasarını azaltmada ve iyileşme sağlamada birçok tedavi yöntemi denenmiş olup korozif özefagus yanıklarının tedavisinde standart bir yöntem belirlenememiştir. Tedavi yöntemlerindeki bu belirsizlikten aldığımız ilham ile çalışmamızda; sitoprotektif ve antioksidan özellikleri bilinen TMZ'nin yanık hasarı üzerine akut dönemdeki etkilerini ortaya koyduk.

Uzun yıllardır anti-anginal ajan olarak kullanılan TMZ; beta oksidasyon yolundaki 3 ketoasil koenzim A tiyolaz enzimini inhibe ederek iskemiye önleyici etkileri gösterir ayrıca kardiyak fibrozisi ve iskemik hasarı önlediği için kardiyak koruyucu ajan olarak da adlandırılmaktadır (80,81,82).

Dhote ve arkadaşları, yaptığı deneysel bir çalışmanın sonucunda iskemi hasarında prostaglandin ve TMZ'nin beyin dokusunda inflamasyonu azalttığını göstermişlerdir (83). Bizim çalışmamızda ise özefagus dokusunda TMZ'nin histopatolojik skorlama olarak inflamasyona iyileştirici etkisi olduğu görülmüş fakat istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Yükselen ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada, NaOH'un özefagusta oluşturduğu histopatolojik hasarın TMZ ile geri çevrildiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da TMZ'nin histopatolojik hasara iyileştirici etkileri görülmüştür. Fakat çalışmamızdan farklı olarak farklı derişimde NAOH (%37,5), farklı dozda TMZ (5 mg/kg) kullanmışlardır. Ayrıca stenoz indeksi ve biyokimyasal belirteç gibi farklı parametrelerden yararlanmışlardır (84).

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Deneysel çalışmamız etik kurul şartları nedeniyle sınırlı sayıda rat ile gerçekleştirildiğinden tedavi ve kontrol grupları arasındaki farklılıkları karşılaştırmak için sayıca yeterli olmayabilir. Bu kontrollü bir çalışma olmasına rağmen, klinik uygulamada görülen tipik özefagus yanık vakalarını taklit etmemiş olabilir. Ek olarak, bu çalışmada sadece 0,1 ml %25 NAOH'un histopatolojik hasarını ve iki farklı dozda TMZ'nin (10 mg/kg ve 20 mg/kg) bu hasara karşı terapötik etkisini inceledik. Daha yüksek doz konsantrasyonları araştırılmamıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre; ratlarda %25'lik NaOH ile oluşturulan deneysel korozif özefagus yanığı modelinde 20 mg/kg doz TMZ'nin özefagusta submukozada kollajen birikiminde artışa neden olduğu ve epitel kaybını önlediği görülmüştür. Histopatolojik veriler ışığında; 20 mg/kg doz TMZ tedavisinin, 10mg/kg doz TMZ tedavisine göre daha etkin olduğu gözlenmiştir.

Bulgularımız ve analizlerimiz neticesinde; TMZ'nin korozif özefagus yanığı sonucu oluşan histopatolojik hasarı iyileştirici etkisinin olabileceği görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Millar AJW and Cywes S: Caustic strictures of esophagus. In: Pediatric Surgery. O'Neill JJ, Rowe MI, Grosfeld JL, et al (eds). Mosby, St Louis, MO, pp969-979, 1998.
2. Karaoğlu A. Önder, Özütemiz Ö. Akut koroziv özefajit: 108 olgunun değerlendirilmesi. Turk J Gastroenterol 1998; 1:55-60.
3. Ocakcı A, Kanter M, Cabuk M, Büyükbaz S. Role of caffeic acid phenethyl ester, an active component of propolis, against NAOH- induced esophageal burns in rats. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006; 70:1731-1739.
4. Goldman LP, Weigert JM. Corrosive substance ingestion: a review. Am J Gastroenterol 1984; 79:85.
5. Tiryaki T, Livanelioğlu Z and Atayurt H: Early bougienage for relief of stricture formation following caustic esophageal burns. Pediatr Surg Int 21: 78-80, 2005.
6. Han Y, Cheng QS, Li XF and Wang XP: Surgical management of esophageal strictures after caustic burns: a 30 years of experience. World J Gastroenterol 10: 2846-2849, 2004.
7. Türkyılmaz Z, Sönmez K, Karabulut R et al. Mitomycin C decreases the rate of stricture formation in caustic esophageal burns in rats. Surgery 2009; 145: 219–25.
8. Akbal E, Köklü S, Karaca G et al. Beneficial effects of Ankaferd blood stopper on caustic esophageal injuries: an experimental model. Dis Esophagus 2012; 25: 188–94.
9. Cakmak M, Nayci A, Renda N, Erekuş S, Gökçora H and Yücesan S: The effect of corticosteroids and pentoxifiline in caustic esophageal burns. Int Surg 82: 371- 375, 1997.
10. De Jong AL, Macdonald R, Ein S, Forte V, Turner A. Corrosive esophagitis in children: a 30-year review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol.; 57(3): 203–11, 2001
11. Ozel SK, Dagli TE, Yuksel M, Kiyani G, Kotiloglu E. The roles of free oxygen radicals, nitric oxide, and endothelin in caustic injury of rat esophagus. J Pediatr Surg.; 39(9): 1381–85, 2004

12. Snyder, C., P.M. Colombani, and N. Chandler, The Esophagus, in Holcomb and Ashcraft's Pediatric Surgery, G.W. Holcomb, 3rd, J.P. Murphy, and S.D. St. Peter, Editors. 2020, Elsevier. p. 422-34
13. Paulsen, F. and J. Waschke, Thoracic Viscera: Oesophagus, in Sobotta Atlas of Human Anatomy: Internal Organs. 2011, Elsevier: Munich. p. 41-49.
14. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi. 2001:334-6.
15. Gray H. Chapter 35: Mediastinum. Standring S, ed. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 40th ed. New York, NY: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. 939-57.
16. Floch MH. Netter's gastroenterology: Elsevier; 2019.
17. Skandalakis JE. Cerrahi Anatomi. Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri., Ankara: Palme Yayıncılık, 2008; 656-660.
18. Sadler T. Langman Medikal Embriyoloji,(Çev.: Başaklar, AC), 9. Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara. 2005.
19. Başaklar AC. Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları. Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara. 2006:965-8.
20. Cui D, Daley WP, Fratkin JD, Haines DE, Lynch JC, Naftel JP, et al. Atlas of histology: with functional and clinical correlations: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011
21. Salzman, M. and R.N. O'Malley, Updates on the evaluation and management of caustic exposures. Emerg Med Clin North Am, 2007. 25(2): p. 459-76
22. Cheng, H.T., et al., Caustic ingestion in adults: the role of endoscopic classification in predicting outcome. BMC Gastroenterol, 2008. 8: p. 31.
23. Scheel, J., et al., Classification and labeling of industrial products with extreme pH by making use of in vitro methods for the assessment of skin and eye irritation and corrosion in a weight of evidence approach. Toxicol In Vitro, 2011. 25(7): p. 1435-47. 54
24. Chibishev, A., et al., Conservative therapeutic approach to corrosive poisonings in adults. J Gastrointest Surg, 2013. 17(6): p. 1044-9.
25. Grossfeld JL, O'Neill JA, Jr, Fonkalsrud EW, et al. Pediatric Surgery, 6th edition. Mosby Inc. 2006: s.1083
26. Kay M, Wyllie R. Caustic ingestions in children. Current opinion in pediatrics. 2009;21(5):651-4.

27. Chibishev A, Simonovska N, Shikole A. Post-corrosive injuries of upper gastrointestinal tract. *Prilozi*. 2010;31(1):297-316.
28. Contini S, Scarpignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: a comprehensive review. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013;19(25):3918.
29. Espinola TE, Amedee RG. Caustic ingestion and esophageal injury. *The Journal of the Louisiana State Medical Society: official organ of the Louisiana State Medical Society*. 1993;145(4):121-5.
30. Browne J, Thompson J. Caustic ingestion. *Cummings Otolaryngology: Head & Neck Surgery* 4th ed St Louis, MO: Elsevier Mosby. 2005:4330- 41.
31. Caganova, B., et al., Caustic effects of chemicals: risk factors for complications and mortality in acute poisoning. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, 2017. 148(3): p. 497-503.
32. Dart, R.C., M.J. Ellenhorn, and E.M. Caravati, *Medical Toxicology*. 2004: Lippincott, Williams & Wilkins.
33. Schaffer S, Hebert A. Caustic ingestion. *The Journal of the Louisiana State Medical Society: official organ of the Louisiana State Medical Society*. 2000;152(12):590-6.
34. Mattos, G.M., et al., Effects of time of contact and concentration of caustic agent on generation of injuries. *Laryngoscope*, 2006. 116(3): p. 456-60.
35. De Lusong, M.A.A., A.B.G. Timbol, and D.J.S. Tuazon, Management of esophageal caustic injury. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2017. 8(2): p. 90-98
36. Pillay, V., Corrosive (Caustic) Poisons, in *Modern Medical Toxicology*, V. Pillay, Editor. 2013, Jaypee Brothers Medical Publishers: Daryaganj, New Delhi. p. 37-63.
37. Zargar, S.A., et al., Ingestion of strong corrosive alkalis: spectrum of injury to upper gastrointestinal tract and natural history. *Am J Gastroenterol*, 1992. 87(3): p. 337-41.
38. Zargar, S.A., et al., Ingestion of corrosive acids. Spectrum of injury to upper gastrointestinal tract and natural history. *Gastroenterology*, 1989. 97(3): p. 702-7.
39. Karaman, I., et al., Evaluation of 968 children with corrosive substance ingestion. *Indian J Crit Care Med*, 2015. 19(12): p. 714-8.
40. Clinical and Endoscopic Study of Upper GI Manifestation in Corrosive Acid Ingestion *International Journal of Scientific and Research Publications*, Volume 5, Issue 2, February 2015 1 ISSN 2250-3153

41. Poincloux, L., O. Rouquette, and A. Abergel, Endoscopic treatment of benign esophageal strictures: a literature review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017. 11(1): p. 53-64.
42. Elicevik, M., et al., Management of esophageal perforation secondary to caustic esophageal injury in children. *Surg Today*, 2008. 38(4): p. 311-5.
43. Di Costanzo, J., et al., New therapeutic approach to corrosive burns of the upper gastrointestinal tract. *Gut*, 1980. 21(5): p. 370-5.
44. Andreoni, B., et al., Emergency management of caustic ingestion in adults. *Surg Today*, 1995. 25(2): p. 119-24.
45. Bharath Kumar, C., et al., Immediate and long-term outcome of corrosive ingestion. *Indian J Gastroenterol*, 2019. 38(4): p. 356-361.
46. Hall, A.H., et al., Corrosive substances ingestion: a review. *Crit Rev Toxicol*, 2019. 49(8): p. 637- 669.
47. Fulton, J.A. and R.S. Hoffman, Steroids in second degree caustic burns of the esophagus: a systematic pooled analysis of fifty years of human data: 1956-2006. *Clin Toxicol (Phila)*, 2007. 45(4): p. 402-8.
48. Usta, M., et al., High doses of methylprednisolone in the management of caustic esophageal burns. *Pediatrics*, 2014. 133(6): p. E1518-24.
49. Katibe, R., et al., Corticosteroids for Preventing Caustic Esophageal Strictures: Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018. 66(6): p. 898-902.
50. Gunnarson M: Local corticosteroid treatment of caustic injuries of the esophagus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 108: 1088-1090, 1999.
51. Ulman İ, Mutaf O: A critique of systemic steroids in the menagement of caustic esophageal burns in children. *Eur J Pediatric surgery* 8: 71-74, 1998
52. Demirbilek S, Bernay F, Rızalar R, Barış S, Gürses N: Effect of estradiol and progesterone on the synthesis of collagen in corrosive esophageal burns in rats. *J. Pediatr Surg* 29(11): 1425-1428, 1994
53. Berthet B, Costanzo J, Arnaud C, Assadourian R: Influence of epidermal growth factor and interferon γ on healing of esophageal corrosive burns in the rat. *Br J Surg* 81: 395-398, 1994
54. Güven A, Gündoğdu G, Sadir S, et al. The efficacy of ozone therapy in experimental caustic esophageal burn. *J Pediatr Surg* 2008; 43:1679-1684.

55. Karagiozoglou-Lampoudi, T., et al., Conservative management of caustic substance ingestion in a pediatric department setting, short-term and long-term outcome. *Dis Esophagus*, 2011. 24(2): p. 86-91.
56. Cakmak, M., et al., Endoscopic balloon dilatation of benign esophageal strictures in childhood: a 15-year experience. *Dis Esophagus*, 2016. 29(2): p. 179-84.
57. Shemesh, E. and A. Czerniak, Comparison between Savary-Gilliard and balloon dilatation of benign esophageal strictures. *World J Surg*, 1990. 14(4): p. 518-21; discussion 521-2.
58. Millar, A.J. and A. Numanoglu, Caustic Strictures of the Esophagus, in *Pediatric Surgery*, A.G. Coran, Editor. 2012, Elsevier: Philadelphia. p. 919-26.
59. Spitz, L. and A.G. Coran, Esophageal Replacement, in *Pediatric Surgery*, A.G. Coran, Editor. 2012, Elsevier: Philadelphia. p. 927-38.
60. Kantor, P.F., Lucien, A., Kozak, R. & Lopaschuk, G.D. (2000). "The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase", *Circulation Research*, 86, 580-588.
61. Belardinelli, R. (2000). "Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy", *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 19, 35-39.
62. Huqi, A. 2011. "Cancer and inhibition of fatty acid oxidation", *Heart and Metabolism*, 51, 27-30.
63. Mody, F.V., Singh, B.N., Mohuiddin, I.H., Coyle, K.B., Buxton, D.B., Hansen, H.W., Sumida, R. & Schelbert, H.R. (1998). "Trimetazidine induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography", *American Journal of Cardiology*, 82, 42-49.
64. Guarnieri C , Finelli C, Zini M, Muscari C. Effects of trimetazidine on the calcium transport and oxidative phosphorylation of isolated rat heart mitochondria. *Basic Res Cardiol* 1997;92:90–95
65. McCarthy, C. P., Mullins, K. v., & Kerins, D. M. (2016). The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2(4),

66. Marzilli, M. "Trimetazidine: a metabolic agent for the treatment of stable angina." *European Heart Journal Supplements* 3.suppl_O (2001): O12-O15.
67. Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Anti-ischemic effects of Trimetazidine: ³¹P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1987; 286: 97–110.
68. Zhang, Nan, et al. "The effectiveness of preoperative trimetazidine on myocardial preservation in coronary artery bypass graft patients: a systematic review and meta-analysis." *Cardiology* 131.2 (2015): 86-96.
69. Noble MI, Belcher PR, Drake-Holland AJ. Limitation of infarct size by trimetazidine. *Am J Cardiol* 1995; 76: 41B–4.
70. Drake-Holland AJ, Belcher PR, Hynd J, Noble IM. Infarct size in rabbits: a modified method illustrated by the effects of propranolol and trimetazidine. *Basic Res Cardiol* 1993; 88: 250–8.
71. Kara, Inci Gökalan, et al. "The effect of trimetazidine on the survival of rat island skin flaps subjected to ischemia-reperfusion injury." *Annals of plastic surgery* 47.2 (2001): 168-171.
72. Türkyilmaz Z, Sönmez K, Demirtola A et al. Mitomycin C prevents strictures in caustic esophageal burns in rats. *J Surg Res.* 2005;123:182-187).
73. Potential therapeutic effects of ethyl pyruvate and N-acetyl cysteine in an experimental rat model of corrosive esophageal. Tatli Ö, Pasli S, Imamoğlu M, Cicek M, Yadigaroglu M, Sahin A, Dilaver I, Yulug E, Karaca Y. *Arab J Gastroenterol.* 2020 Dec;21(4):260-266.
74. Leape LL, Ashcraft KW, Scarpelli DG, Holder TM. Hazard to health-liquid lye. *N. Engl J Med*; 284:578, 1971
75. Huang YC, Ni YH, Lai HS, Chang MH. Corrosive esophagitis in children. *Pediatr Surg Int* 20(3): 207–10, 2004
76. Bautista A, Varela R, Villanueva A, Estevez E, Tojo R, Cadranet S: Effect of prednisolone and dexametasone in children with alkali burns of the esophagus. *Eur J Pediatr Surg* 6: 198-203, 1996
77. Özbayoğlu A. Korozif özefagus yanıklarında Çinko-L Karnizin (Polaprezinc)’in striktür gelişiminin engellenmesindeki etkilerinin belirlenmesi [tez]. Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2014.

78. Bosnalı Y, Oral A, Demirci E, Erdoğan F, Salman B. Ratlarda Alkali Özefagus Yanığı Üzerine Aprotinin'in Antienflamatuar Etkileri. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2009; 23(3): 105-113.
79. Tatlı, Özgür, et al. "Potential therapeutic effects of ethyl pyruvate and N-acetyl cysteine in an experimental rat model of corrosive esophageal." *Arab Journal of Gastroenterology* 21.4 (2020): 260-266.
80. Liu Z, Chen J, Huang H, Kuznicki M, Zheng S, Sun W, et al. The protective effect of trimetazidine on myocardial ischemia/reperfusion injury through activating AMPK and ERK signaling pathway. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2016; 65: 122–130.
81. Zhang H, Liu M, Zhang Y, Li X. Trimetazidine Attenuates Exhaustive Exercise-Induced Myocardial Injury in Rats via Regulation of the Nrf2/NF- κ B Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*. 2019; 10: 175.
82. Yang Y, Li N, Chen T, Zhang C, Liu L, Qi Y, et al. Trimetazidine ameliorates sunitinib-induced cardiotoxicity in mice via the AMPK/mTOR/autophagy pathway. *Pharmaceutical Biology*. 2019; 57: 625–631.
83. Dhote, V., Mandloi, A. S., Singour, P. K., Kawadkar, M., Ganeshpurkar, A., & Jadhav, M. P. (2022). Neuroprotective effects of combined trimetazidine and progesterone on cerebral reperfusion injury. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 3, 100108.
84. Yukselen, Vahit, et al. "Trimetazidine reduces the degree of fibrosis in alkali burns of the esophagus." *Journal of pediatric surgery* 40.3 (2005): 505-509.